

اثر درمان ترکیبی گلی کلازید و متفورمین در کنترل قند خون در بیماران دیابتی نوع ۲

مهناز لنکرانی^۱، فاطمه بندریان^۲، عذرا طباطبایی^۲، محمد پژوهی^۳، باقر لاریجانی^{۳*}

چکیده

مقدمه: گلی کلازید یک سولفونیل اوره نسل دوم است که اثر بخشی و ایمنی آن در درمان دیابت تایید شده است. دیامیکرون MR (قرص ۳۰mg) ترکیب جدیدی از گلی کلازید با رهایش تعدیل شده است که امکان استفاده روزانه فقط یک دوز را به بیمار می دهد. هدف این مطالعه بررسی اثر درمان ترکیبی دیامیکرون و متفورمین در درمان دیابت نوع ۲ می باشد.

روشها: در این کارآزمایی بالینی، ۱۶ بیمار دیابتی نوع ۲ (۲ مرد و ۱۴ زن) بالای ۳۵ سال تحت درمان ترکیبی با متفورمین و گلی بنکلامید و با کنترل ضعیف قند خون وارد مطالعه شدند. سپس دیامیکرون جایگزین گلی بنکلامید شد. در پایان، قند خون، HbA_{1c} و پروفایل های لیپید، آزمون های کبدی و کلیوی با قبل از مطالعه مقایسه گردید.

یافته ها: میزان قند خون ناشتا، HbA_{1c} و قند خون ۲ ساعت پس از غذا نسبت به قبل از مطالعه تغییری نکرد. پروفایل های لیپید نیز پس از پایان مطالعه با مقادیر قبل از مطالعه تفاوت معنی دار نداشت. تنها، میزان تری گلیسرید کاهش یافت که این کاهش از نظر آماری معنی دار نبود. میزان BUN، کراتینین و آنزیم های کبدی در طی مطالعه تغییری نشان نداد. وزن بیماران نیز در طول مطالعه ثابت باقی ماند.

نتیجه گیری: علی رغم اثر بخشی خوب این دارو در درمان بیماران دیابتی که تا به حال دارو دریافت نکرده اند، این دارو برای درمان بیماران با کنترل ضعیف قند خون علی رغم درمان ترکیبی با دو دارو (گلی بنکلامید و متفورمین) به عنوان جایگزین گلی بنکلامید توصیه نمی شود.

واژگان کلیدی: دیامیکرون، دیابت قندی، گلی کلازید، متفورمین و گلی بنکلامید

۱- فوق تخصص بیماریهای غدد درون ریز و متابولیسم، استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم

۲- محقق مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- فوق تخصص بیماریهای غدد درون ریز و متابولیسم، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم

* **نشانی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم؛ تلفن:

۸۰۲۶۹۰۲-۳؛ نمابر: ۸۰۲۹۳۹۹؛ پست الکترونیک: emrc@sina.tums.ac.ir

مقدمه

در کشور ما حدود ۱/۵ میلیون بیمار دیابتی وجود دارد که با عوارض گسترده، هزینه‌های بسیاری را موجب می‌گردد [۱]. کنترل شدید و دقیق قند خون از اوایل تشخیص بیماری، شدت و میزان بروز عوارض دیابت نوع ۲ را در عرض ۱۰ سال کاهش می‌دهد [۲]. تاکنون برای کنترل قند خون از داروهای مختلف استفاده شده است. حدود ۴۰ سال است که سولفونیل اوره‌ها با موفقیت در درمان دیابت نوع ۲ مورد استفاده قرار گرفته‌اند. این گروه دارویی به عنوان خط اول درمان در بیمارانی که عملکرد سلول‌های β آنها کافی است، اما رژیم غذایی و تغییر شیوه زندگی قادر به کنترل بیماری آنها نمی‌باشد، شناخته شده است [۳]، که از جمله آنها گلی‌بن‌کلامید و گلی‌کلایزید می‌باشد.

گلی‌کلایزید یک سولفونیل اوره نسل دوم است که در ۱۲۰ کشور جهان ثبت و اثر بخشی و ایمنی آن در درمان دیابت تایید شده است [۴]. دیامیکرون MR (قرص ۳۰mg) ترکیب جدیدی از گلی‌کلایزید با رهایش تعدیل شده است که امکان استفاده روزانه فقط یک دوز را به بیمار می‌دهد. ۵۰ درصد گلی‌کلایزید در عرض ۶ - ۴ ساعت اول مصرف آزاد می‌شود و سبب تنظیم هیپرگلیسمی صبح می‌گردد و از رهایش بیش از حد در طول شب جلوگیری می‌کند [۵]. رهایش گلی‌کلایزید در ۲۴ ساعت مطابق سیکل شبانه‌روزی پروفایل گلیسمی در بیماران دیابتی است [۶].

دیامیکرون به pH دستگاه گوارش حساس نیست و بنابراین غلظت پلاسمایی آن تحت تأثیر غذاها یا داروهای که pH دستگاه گوارش را تغییر می‌دهند، قرار نمی‌گیرد. همچنین دسترسی زیستی^۱ این دارو با تجویز یک دوز ۳۰mg تقریباً کامل است (۹۷٪) [۶].

به خوبی اثبات شده که یک دوز روزانه برای رسیدن به تحمل مطلوب کافی است و در رسیدن به کنترل طولانی مدت قند خون، کمک می‌کند [۷]. همچنین سطح HbA1c

به شدت با دفعات تجویز روزانه داروی ضد دیابت ارتباط دارد و دفعات کم تجویز دارو با کنترل متابولیک بهتر همراه است [۸].

هدف این مطالعه، بررسی اثر درمان ترکیبی دیامیکرون و متفورمین در مقایسه با گلی‌بن‌کلامید و متفورمین در کنترل قند خون در بیماران دیابتی نوع ۲ می‌باشد.

روش‌ها

در این کارآزمایی بالینی، ۱۶ بیمار دیابتی نوع ۲ (۲ مرد و ۱۴ زن) بالای ۳۵ سال مورد بررسی قرار گرفتند. معیار ورود به مطالعه، کنترل ضعیف قند خون [۲۵۰ - ۱۴۰ mg/dl]: (FBS) قند خون ناشتا] علی‌رغم درمان ترکیبی با متفورمین و گلی‌بن‌کلامید با حداقل نصف دوز مجاز، تشخیص قطعی دیابت بر اساس معیارهای WHO^۲ و ADA [۹] [۱۰] و سن بالای ۳۵ سال بود. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: دیابت نوع ۱، نارسایی شدید کبدی و کلیوی، بیماری‌های قلبی - عروقی، بیماری دیابت ثانویه به بیماری‌های اندوکراین، حاملگی، شیردهی، زنان در سنین باروری بدون روش جلوگیری مناسب، مصرف الکل یا میکونازول، سابقه حساسیت به سولفونیل اوره‌ها و عدم پاسخ به درمان علی‌رغم افزایش دیامیکرون تا حداکثر دوز مجاز (۱۲۰mg).

پروتکل مطالعه، در کمیته اخلاق در مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی تهران به تصویب رسید. قبل از ورود به مطالعه، اهداف و نحوه انجام طرح برای بیماران توضیح داده شد و از آنها رضایت‌نامه کتبی اخذ گردید.

پس از ورود به مطالعه، گلی‌بن‌کلامید بیمار قطع می‌شد و دیامیکرون MR (قرص ۳۰ mg) با حداقل دوز ۳۰mg به صورت تک دوز جایگزین آن می‌گردید و متفورمین با دوز قبل از مطالعه در تمام طول مطالعه ادامه می‌یافت.

اندازه‌گیری آنزیم‌های کبدی، پروفایل لیپید، هموگلوبین گلیکوزیله (HbA1c) و تست‌های کلیوی قبل از شروع مطالعه و در پایان ماه سوم و ششم و در پایان مطالعه انجام

^۱ Bioavailability

^۲ World Health Organization

در هیچ یک از بیماران گزارش نشد و تنها درد اسکلتی توسط ۲ نفر گزارش شد. عارضه دیگری با مصرف دارو مشاهده نشد.

در پایان مطالعه، میزان قند خون ناشتا، HbA1c و قند خون ۲ ساعت پس از غذا نسبت به قبل از مطالعه تغییری نکرد ($P > 0.05$). همچنین این متغیرها در طی مطالعه با قبل از مطالعه تفاوت معنی دار نداشت ($P > 0.05$).

پروفایل‌های لیپید نیز پس از پایان مطالعه با مقادیر قبل از مطالعه تفاوت معنی دار نداشت. تنها میزان تری گلیسرید کاهش یافت که این کاهش از نظر آماری معنی دار نبود ($P > 0.05$). میزان BUN، کراتینین و آنزیم‌های کبدی در طی مطالعه تغییری نشان نداد. در وزن بیماران نیز در پایان مطالعه در مقایسه با قبل از آن تغییرات معنی داری مشاهده نشد ($P > 0.05$). در این مطالعه قند خون تعداد کمی از بیماران به حد مناسب کاهش یافت اما درمان در اکثر موارد با شکست مواجه شد و بیماران به کنترل مطلوب دست نیافتند و بنابراین از مطالعه خارج شدند.

بحث

اثر بخشی دیامیکرون MR (۳۰ mg) با تجویز روزانه یک دوز مشابه گلی‌کلازید ۸۰ mg می‌باشد. نتایج این مطالعه نشان داد که اثر دیامیکرون MR در کنترل قند خون بیماران

شد. قند خون ناشتا و ۲ ساعت پس از غذا به فاصله هر یک ماه اندازه‌گیری می‌شد و بر اساس آن، دوز دیامیکرون بیمار تنظیم می‌شد (۱۲۰ mg و ۹۰ و ۶۰ و ۳۰). در بیمارانی که قند خون آنها کنترل می‌شد، درمان با همان دوز دارو برای مدت ۳ ماه ادامه می‌یافت.

اندازه‌گیری قند خون با روش گلوکز اکسیداز (کیت پارس آزمون)، HbA1c به وسیله HPLC، لیپید پروفایل از روش کالریتری (کیت پارس آزمون)، آنزیم‌های کبدی از روش آنزیماتیک (کیت پارس آزمون)، (نیترژن اوره خون) BUN با استفاده از روش اوره‌آز (کیت پارس آزمون) و کراتینین از روش ژافه (کیت پارس آزمون) انجام شد.

اطلاعات از طریق نرم‌افزار SPSS نسخه دهم وارد کامپیوتر شد. در پایان، قند خون، HbA1c و پروفایل‌های لیپید، آزمون‌های کبدی و کلیوی پایان مطالعه با قبل از مطالعه به وسیله paired t-test مقایسه شد.

یافته‌ها

در این کارآزمایی بالینی، ۱۶ بیمار دیابتی نوع ۲ (۲ مرد و ۱۴ زن) ۶۸ - ۳۵ سال با میانگین $9/5 \pm 50/9$ سال شرکت کردند. میانگین وزن، قند خون ناشتا و سایر پارامترهای بیوشیمیایی قبل از مطالعه در جدول ۱ آمده است. میانگین مدت دیابت آنها $6/85 \pm 9/46$ سال بود. علائم هیپوگلیسمی

جدول ۱ - میانگین وزن و پارامترهای بیوشیمیایی بیماران قبل و بعد از مطالعه.

متغیرها	قبل از مطالعه	بعد از مطالعه	P value
وزن (kg)	$68/4 \pm 9/8$	$64/9 \pm 3/2$	> 0.05
FBS (mg/dl)	$156/6 \pm 45/5$	$134 \pm 27/9$	> 0.05
BS2hpp (mg/dl)	$217/4 \pm 79/5$	$159/8 \pm 31/8$	> 0.05
HbA1c (%)	$8/8 \pm 1/4$	$9/7 \pm 1$	> 0.05
تری گلیسرید (mg/dl)	$208/4 \pm 116/2$	$178/8 \pm 76/1$	> 0.05
کلسترول (mg/dl)	$184/3 \pm 35/1$	$189/4 \pm 40/8$	> 0.05
HDL (mg/dl)	$48/5 \pm 14/5$	$46 \pm 20/6$	> 0.05
LDL (mg/dl)	$106/5 \pm 34/8$	$116/4 \pm 29$	> 0.05

نمی‌نماید و تنها مزیت آن تجویز یک دوز در روز است. در این مطالعه هیچ عارضه کبدی یا کلیوی در بیماران مشاهده نشد.

طرف مقادیر فیزیولوژیک و اتصال به گیرنده‌های سولفونیل اوره‌ها توجیه می‌شود [۱۹].

در مطالعه Scherthner و همکاران بروز هیپوگلیسمی در بیماران تحت درمان با دیامیکرون MR، ۱/۴٪ گزارش شد و سایر پارامترها تغییر چندانی نکرد، اما HbA1c و FPG پایان مطالعه، نسبت به قبل از مطالعه کاهش یافت [۱۹]. کاهش HbA1c در گروهی که تحت درمان با رژیم غذایی بودند ۰/۹٪ و در بیمارانی که تحت درمان دارویی بودند، ۳٪ بود.

در مطالعه دیگری که به مدت ۱۰ هفته روی ۲۲ بیمار دیابتی نوع ۲ انجام شد، در کل افراد، میانگین HbA1c تغییر قابل ملاحظه‌ای نسبت به قبل پیدا نکرد و حتی اندکی نیز افزایش یافت. در بیمارانی که قبلاً دارو دریافت نکرده بودند، کاهش معنی‌دار HbA1c رخ داد و در بیمارانی که داروهای دیگر دریافت می‌کردند HbA1c ثابت باقی ماند [۱۵]، که این نتایج با نتایج مطالعه ما همخوانی دارد زیرا تمام بیماران ما قبل از مطالعه تحت درمان ترکیبی با متفورمین و گلی‌بن‌کلامید بودند و در طی درمان با گلی‌کل‌لازید تغییری در پروفایل گلیسمیک آنها مشاهده نشد.

در مطالعه فوق FPG و BS2hpp نیز کاهش یافت و تحمل دارو ۱۰۰٪ گزارش شد. در مطالعه ما نیز تحمل دارو مناسب بود. تحمل دارو در رژیم دو بار در روز ۸۳٪ و در سه بار در روز ۶۶٪ گزارش شده است [۷]. نتایج یک مطالعه که اثر بخشی گلی‌بن‌کلامید و گلی‌کل‌لازید را مقایسه کرده است، تفاوت چندانی بین آنها در اثر بخشی گزارش نکرده و تنها تفاوت آنها را میزان شکست درمانی کمتر گلی‌کل‌لازید ذکر نموده است [۲۰]. بنابراین بیمارانی که با گلی‌بن‌کلامید به کنترل مناسب نمی‌رسند به گلی‌کل‌لازید نیز پاسخ مناسبی نخواهند داد. در مطالعه دیگری گلی‌کل‌لازید قادر بود قند ناشتا و ۲ ساعت پس از غذا و HbA1c را در بیماران دیابتی نوع ۲ به نحو معنی‌داری پس از ۳۶، ۴۸ و ۶۰ ماه کاهش

دیابتی مشابه گلی‌بن‌کلامید است و اثر درمان ترکیبی متفورمین و گلی‌کل‌لازید مشابه اثر درمانی گلی‌بن‌کلامید و متفورمین است و این رژیم کنترل بهتری نسبت به آن ایجاد دیامیکرون علاوه بر کنترل عالی قند خون در ۲۴ ساعت و جلوگیری از نوسانات آن، در کنترل دراز مدت قند خون نیز اثرات منحصر به فردی دارد (۱/۴٪ کاهش HbA1c طی ۳ ماه) [۱۱]. دیامیکرون با بازسازی ترشح فیزیولوژیک انسولین از وقوع هیپوگلیسمی جلوگیری نموده و وزن بیماران را در دراز مدت ثابت نگه می‌دارد [۱۱، ۱۲]. احتمال وقوع هیپوگلیسمی با مصرف دیامیکرون بسیار کم [۱۳-۱۵] و در مقایسه با گلی‌بن‌کلامید ۴ برابر کمتر می‌باشد [۱۶]. در مطالعه ما نیز این عارضه در هیچ یک از بیماران مشاهده نشد.

در مطالعه‌ای که توسط دکتر عزیزی و همکاران انجام شد، مصرف دیامیکرون در بیمارانی که تحت درمان با گلی‌بن‌کلامید به تنهایی بودند سبب کاهش قند خون، فشار خون، کلسترول و LDL در کوتاه مدت گردید [۱۷]. در یک کارآزمایی بالینی بیماران دیابتی که تحت رژیم درمانی یا درمان دارویی بودند به دو گروه تقسیم شدند و دیامیکرون MR و گلی‌کل‌لازید ۸۰ mg دریافت نمودند. در گروه گلی‌کل‌لازید ۸۰ mg در بیمارانی که قبلاً تحت رژیم درمانی بودند HbA1c پس از ۲۴ ماه ۰/۹۵٪ کاهش یافت و در کسانی که یک داروی ضد دیابت دریافت می‌کردند، ۰/۳۳٪ کاهش نشان داد. دیامیکرون MR نیز در بیمارانی که آن را به تنهایی یا همراه داروی دیگری دریافت می‌کردند به همین نسبت HbA1c را کاهش داد [۱۴]. در این مطالعه عوارض جانبی بسیار ناچیز بود که شایعترین آنها عبارت بود از آرتراژی ۳/۴٪، آرتريت ۲/۸٪ با درد پشت ۳/۴٪، برونسیت ۸۴/۹٪ هیپوگلیسمی ۵٪ [۱۴]. در مطالعه ما درد اسکلتی تنها توسط ۲ بیمار گزارش شد.

در مطالعه دیگری پس از ۱۰ هفته درمان با دیامیکرون، گلوکز ناشتای پلاسما (FPG) و قند ۲ ساعت پس از غذا (BS 2hpp) ۳/۰۳ mmol/l کاهش یافت [۱۸]. اثر بخشی و تحمل خوب گلی‌کل‌لازید با بهبود ترشح انسولین به

نمی‌شود، توصیه شده است [۲۶]. تفاوت این مطالعه با مطالعات قبلی، بررسی اثر گلی‌کلازید در همراهی آن با متفورمین می‌باشد، اما اکثر مطالعات قبلی اثر این دارو را در بیمارانی که تا به حال دارو استفاده نکرده‌اند و یا افراد تحت درمان فقط با یک دارو بررسی کرده‌اند.

در این مطالعه بر خلاف فرضیه نخستین، گروه بیماران مورد مطالعه با مصرف داروی گلی‌کلازید به کنترل مطلوب قند خون دست نیافتند و نتایج، اثرات مفید این دارو در این گروه بیماران را نشان نداد. بر اساس نتایج این مطالعه ما نیز این دارو را به عنوان درمان مناسب برای بیماران دیابتی که با رژیم درمانی به تنهایی کنترل نمی‌شوند، به عنوان خط اول درمان توصیه می‌کنیم اما در بیماران با کنترل ضعیف قند خون علی‌رغم درمان ترکیبی با ۲ دارو آن را توصیه نمی‌کنیم. پژوهش‌های مورد - شاهدهی بیشتر جهت بررسی اثر درمان ترکیبی دیامیکرون و متفورمین در مقایسه با گلی‌بنکلامید و متفورمین در کاهش قند خون و همچنین کاهش عوارض دیررس دیابت پیشنهاد می‌گردد.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از شرکت دارویی دارو داد به علت در اختیار گذاشتن دارو و همکاری در این طرح و کلیه بیماران شرکت کننده به جهت همکاری خوب آنها تشکر می‌نمایند.

دهد. در این مطالعه همانند مطالعه حاضر وزن بیماران در پایان تغییری نکرد و ثابت باقی ماند و میزان شکست درمانی ۲٪ در سال گزارش شد [۲۱]. در دو مطالعه دیگر افزودن متفورمین به رژیم بیمارانی که با گلی‌کلازید به کنترل مناسب نرسیده بودند، سبب کاهش HbA1c و FPG، BS2hpp به نحو معنی‌دار گردید [۲۲،۲۳].

بر خلاف مطالعه Galeone که احتمال برتری رژیم متفورمین و گلی‌کلازید را به متفورمین و گلی‌بن‌کلامید مطرح کرده است [۲۲]، مطالعه ما نشان داد که این رژیم نسبت به گلی‌بن‌کلامید و متفورمین در کنترل قند خون برتری ندارند و تنها مزیت آنها دفعات کمتر تجویز آن است.

در مطالعه Chen با مصرف گلی‌کلازید لیپید در ۸ بیمار با کلسترول بالای ۲۰۰ mg/dl کاهش یافت، اما در مقادیر LDL و HDL تغییرات معنی‌داری مشاهده نشد [۲۴]. در مطالعه Tisster نیز هیچ‌گونه تغییری در پروفایل‌های لیپید در گروه تحت درمان با گلی‌کلازید و متفورمین مشاهده نشد [۲۵]، که نتایج مطالعه ما نیز آن را تأیید می‌کند. مطالعات دیگر عدم تغییر BMI طی دوره درمان با گلی‌کلازید را نشان داده‌اند [۲۶،۲۷].

نتایج مطالعه Raptis برتری گلی‌بن‌کلامید نسبت به گلی‌کلازید را در کنترل بهتر قند خون نشان داد [۲۸]. اما در مطالعه دیگری، گلی‌کلازید به عنوان درمان مناسب برای بیماران چاق دیابتی که به وسیله رژیم غذایی به تنهایی کنترل

مآخذ

۱. لاریجانی، باقر؛ زاهدی، فرزانه. همه‌گیرشناسی دیابت در ایران. *دیابت و لیپید ایران* ۱۳۸۰؛ دوره ۱ (شماره ۱): ۸-۱.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood glucose control with sulphonylurea or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in the patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-53.
3. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus. *Diabet.Med* 1999; 16: 716-30.
4. Campbell DB, Lavielle R, Nathan C. The mode of action and clinical pharmacology of gliclazide: a review. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; 14 Suppl 2: S21-36: S21-S36.
5. Drouin P. Diamicron MR once daily is effective and well tolerated in type 2 diabetes: a double-blind, randomized, multinational study. *J Diabetes Complications* 2000; 14(4): 185-91.
6. Francillard M FNPMea. Pharmacokinetics of Diamicron Modified Release (MR) in 1007 type 2 diabetic patients. *J Nutr Health Aging* 2001; 5: 31.
7. Paes HP, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 1997; 20: 1512-7.

8. Guillausseau P-J. Influence of compliance with treatment on metabolic control in type 2 diabetes. A survey in general practice. *Diabete Metab* 2003; 29:79-81.
9. The expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Report of expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97.
10. Alberti KGGG ZPftWC. Definition diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. *Diabet.Med* 1998;15: 539-53.
11. Cathelineau G dCMBALB. Management of newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes mellitus in the primary care setting: effects of 2 years of gliclazide treatment--the Diadem Study. *Metabolism* 1997; 46(12 Suppl 1): 31- 4.
12. Gregorio F AFCSPMFPSF. Therapeutical concentrations of tolbutamide, glibenclamide, gliclazide and gliquidone at different glucose levels: in vitro effects on pancreatic A- and B-cell function. *Diabetes Res Clin Pract* 1992;18: 197-206.
13. Drouin P for the Diamicron MR Study Group. Diamicron MR once daily is effective and well-tolerated in type 2 diabetes: A double-blind randomized, multinational study. *J Diabetes Complications* 2000;14:185-191.
14. Drouin P for the Diamicron MR Study Group. Two year efficacy and safety of Diamicron MR in inadequately controlled patients with type 2 diabetes. *J Nutr Health Aging* 2001; 5: 31.
15. Guillausseau PJ GW. 24-hour glycemic profile in type 2 diabetic patients treated with gliclazide modified release once daily. *Diabet.Med.* 2001; 27: 133-7.
16. Van Staa T ALMJ. Rates of hypoglycemia in users of sulfonylureas. *J Clin Epidemiol.* 1997; 50: 735-41.
۱۷. عزیزی، فریدون؛ نوایی، لیدا. مقایسه اثرات گلی‌بن‌کل‌امید و دیامیکرون در بیماران دیابتی. پژوهش در پزشکی ۱۳۷۵؛ ۴: ۶۴.
18. Delrat P PMJR. Complete bioavailability and lack of food effect on pharmacokinetics of gliclazide 30 mg modified release in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 2002; 23: 151-7.
19. Scherthaner G. Gliclazide modified release: A critical review of pharmacodynamic, metabolic, and vasoprotective effects. *Metabolism* 2003; 52(8 Suppl 1): 29-34.
20. Harrower ADB, Wong C. Comparison of secondary failure rate between three second generation sulphonylureas. *Diabetes Research* 1990; 13: 19-21.
21. Guillausseau PJ. An evaluation of long term glycemic control in non insulin dependent diabetes mellitus: The relevance of glycated hemoglobin. *Am J Med* 1991; 90: 46s-48s.
22. Galeone F, Fiore G, Arcangeli A, Mannucci E. [Gliclazide and metformin combination in patients with type 2 diabetes. Preliminary data]. *Minerva Endocrinol* 1998; 23 (3): 71-5.
23. Gregorio F, Ambrosi F, Manfrini S *et al.* Poorly controlled elderly Type 2 diabetic patients: the effects of increasing sulphonylurea dosages or adding metformin. *Diabet Med.* 1999; 16(12): 1016-24.
24. Chen KW, Juang JH, Huang HS *et al.* Effect of gliclazide on plasma lipids and pancreatic beta cell function in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Changgen Yi Xue Za Zhi.* 1993; 16(4): 246-50.
25. Tessier D, Maheux P, Khalil A, Fulop T. Effects of gliclazide versus metformin on the clinical profile and lipid peroxidation markers in type 2 diabetes. *Metabolism.* 1999; 48(7): 897-903.
26. McAlpine LG, McAlpine CH, Waclawski ER *et al.* A comparison of treatment with metformin and gliclazide in patients with non-insulin-dependent diabetes. *Eur J Clin Pharmacol* 1988; 34(2): 129-132.
27. Noury J, Nandeuil A. Comparative three-month study of the efficacies of metformin and gliclazide in the treatment of NIDD. *Diabete Metab* 1991; 17(1 Pt 2): 209-12.
28. Raptis AE, Tountas N, Yalouris AG, *et al.* Comparative study of the therapeutic effects of glibenclamide or the fixed combination of glibenclamide-phenformin with those of gliclazide or chlorpropamide. *Acta Diabetol Lat* 1990; 27(1): 11-22.