

# Het risico op hypoglykemieën bij sulfonyleureumderivaten ten opzichte van metformine in relatie tot nierfunctie en metaboliëtgroep

Judith van Dalem<sup>abc</sup>, Martijn C.G.J. Brouwers<sup>d</sup>,  
Coen D.A. Stehouwer<sup>e</sup>, André Krings<sup>b</sup>, Hubert G.M.  
Leufkens<sup>f</sup>, Johanna H.M. Driessen<sup>acf</sup>, Frank de Vries<sup>af\*</sup>  
en Andrea M. Burden<sup>acf</sup>

<sup>a</sup> Afdeling Klinische Farmacie en Toxicologie, Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht.

<sup>b</sup> Afdeling Klinische Farmacie, Zuyderland, Heerlen.

<sup>c</sup> CAPHRI, School for Public Health and Primary Care, Universiteit Maastricht.

<sup>d</sup> Afdeling Interne geneeskunde, divisie endocrinologie, Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM), Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht.

<sup>e</sup> Afdeling Interne geneeskunde, Cardiovascular Research Institute Maastricht (CARIM), Maastricht Universitair Medisch Centrum+, Maastricht.

<sup>f</sup> Afdeling Farmaco-epidemiologie en Klinische Farmacologie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Universiteit Utrecht.

\* Correspondentie: frank.de.vries@mumc.nl.

H.G.M. Leufkens heeft financiering ontvangen van private partijen, publieke-private samenwerkingen en de publieke sector. A.M. Burden wordt financieel ondersteund door een Canadian Institutes for Health Research fellowship. De overige auteurs melden geen belangenverstrengeling.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van J. van Dalem.

Dit onderzoek is een bewerkte vertaling van: van Dalem J, Brouwers MCGJ, Stehouwer CDA, Krings A, Leufkens HGM, Driessen JHM, de Vries F, Burden AM. Risk of hypoglycaemia in users of sulphonylureas compared with metformin in relation to renal function and sulphonylurea metabolite group: population based cohort study. *BMJ*. 2016;354:i3625.

Citeer als: van Dalem J, Brouwers MCGJ, Stehouwer CDA, Krings A, Leufkens HGM, Driessen JHM, de Vries F, Burden AM. Het risico op hypoglykemieën bij sulfonyleureumderivaten ten opzichte van metformine in relatie tot nierfunctie en metaboliëtgroep. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek*. 2016;1:a1636.

## Kernpunten

- Hypoglykemie is een bekende bijwerking van sulfonyleureumderivaten, er is echter tegenstrijdige literatuur over de incidentie bij patiënten met nierfunctiestoornissen.
- Gliclazide is in Nederland het sulfonyleureumderivaat van eerste keus, aangezien het geassocieerd is met een laag risico op hypoglykemie.
- Het risico op hypoglykemie is significant verhoogd bij

## ABSTRACT

*Risk of hypoglycaemia in users of sulphonylureas compared with metformin in relation to renal function and sulphonylurea metabolite group*

### OBJECTIVE

To determine whether treatment with sulphonylureas (SUs) only in patients with renal impairment is associated with a higher risk of hypoglycaemia compared to metformin-only users.

### DESIGN

Retrospective population based cohort study.

### METHODS

We conducted this study using data from the Clinical Practice Research Datalink database (2004-2012). New users (N = 120,803) with at least one prescription for a non-insulin antidiabetic agent and aged over 18 were included. Associations between SU dose, renal impairment, different SUs used, and risk of hypoglycaemia were determined using Cox proportional hazard models. Adjustments were made for age, sex, life style, comorbidities and drug use.

### RESULTS

The risk of hypoglycaemia in current SU-only users was significantly increased compared with current metformin-only users (adjusted hazard ratio [HR<sub>adj</sub>] 2.50; 95% confidence interval [CI95] 2.23-2.82). The risk in current SU-only users was further increased in patients with an eGFR <30 (mL/min)/(1.73m<sup>2</sup>) (HR<sub>adj</sub> 4.96; CI95 3.76-6.55). The risk of hypoglycaemia was also significantly higher in patients with a high SU dose (HR<sub>adj</sub> 3.12; CI95 2.68-3.62) and with current glibenclamide use (HR<sub>adj</sub> 7.48; CI95 4.89-11.44). Results for gliclazide, the currently recommend SU of first choice, showed a similar risk of hypoglycaemia compared to other SUs.

### CONCLUSION

SU treatment in patients with an eGFR <30 (mL/min)/(1.73m<sup>2</sup>) should be considered with caution, especially the use of glibenclamide. In contrast with several guidelines, gliclazide does not seem to be superior to glimepiride, glipizide and tolbutamide.

- gebruikers van sulfonyleureumderivaten in vergelijking met metforminegebruikers, met name bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen.
- Gliclazide lijkt niet superieur aan andere sulfonyleureumderivaten met betrekking tot het risico op hypoglykemie.

## Inleiding

De laatste decennia is het aantal patiënten met diabetes mellitus type 2 (DM2) wereldwijd explosief gestegen [1]. Om complicaties van DM2 te minimaliseren, is intensieve glykemische controle noodzakelijk. Sulfonylureumderivaten worden veelvuldig voorgeschreven bij patiënten met DM2 om een goede glykemische instelling te bereiken. Sulfonylureumderivaten stimuleren de insulinesecretie van de  $\beta$ -cellen van het pancreas, met als gevolg dat het risico op hypoglykemie verhoogd is [2].

Bij patiënten met nierfunctiestoornissen, een veelvoorkomende comorbiditeit bij DM2, kunnen metaboliëten accumuleren en is het risico op hypoglykemie mogelijk verder verhoogd. Dit lijkt met name van belang te zijn bij het gebruik van langwerkende sulfonylureumderivaten met renaal uitgescheiden actieve metaboliëten (glibenclamide en glimepiride) [3-5]. Daarentegen worden tolbutamide, glipizide en gliclazide voornamelijk onveranderd uitgescheiden of als inactieve metaboliëten met een minimaal glucoseverlagend effect [5]. Aangezien gliclazide is geassocieerd met een laag risico op hypoglykemie, is het in veel landen het sulfonylureumderivaat van eerste keus [6, 7].

Er is echter tegenstrijdige literatuur over de incidentie van hypoglykemieën bij nierfunctiestoornissen. Terwijl één studie geen significant verhoogd risico op hypoglykemieën vond bij gebruikers van glibenclamide [8], toonden drie andere studies dat er wel een verhoogd risico is bij sulfonylureumderivaatgebruikers met nierfunctiestoornissen [9-11]. Er is echter nog geen studie die het risico op hypoglykemieën heeft vergeleken tussen sulfonylureumderivaten met actieve metaboliëten en sulfonylureumderivaten met inactieve metaboliëten.

Het doel van deze studie is de associatie tussen het gebruik van sulfonylureumderivaten en het risico op hypoglykemieën in relatie tot de nierfunctie en sulfonylureumderivaatgroepen te evalueren ten opzichte van metforminegebruik.

## Methoden

We hebben een retrospectieve cohortstudie uitgevoerd met behulp van de Clinical Practice Research Datalink (CPRD), waarin informatie is opgenomen van 11 miljoen Britse patiënten. De CPRD is representatief voor de Britse populatie [12].

De studiepopulatie bestond uit alle patiënten >18 jaar met minimaal één voorschrift voor een oraal bloedglucoseverlagend geneesmiddel in de periode april 2004-augustus 2012. Follow-up voor iedere patiënt werd gestart op de datum van het eerste voorschrift na start van de gegevensverzameling. Patiënten met een voorgeschiedenis van hypoglykemie of gebruik van een bloedglucoseverlagend middel werden uitgesloten. Alle patiënten werden gevolgd tot registratie van een hypoglykemie, een bloedglucoseconcentratie <3 mmol/L of het moment dat de gegevensverzameling stopte.

Cox-regressieanalyse is gebruikt om het risico op hypoglykemie te schatten voor gebruikers van sulfonylureumderivaten in vergelijking met metforminegebruikers. Sulfonylureumderivaatgebruikers zijn vervolgens gestratificeerd naar dosering, nierfunctie en verschillende soorten sulfonylureumderivaten. De analyses zijn gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, leefstijl, comorbiditeiten en comedicaatie. De volledige methode staat elders beschreven [13].

## Resultaten

120.803 patiënten werden geïncludeerd met een gemiddelde follow-up van 3,7 jaar. De gemiddelde leeftijd bedroeg 67,4 jaar en 47,2% was vrouw. Sulfonylureumderivaatgebruikers hadden in vergelijking met metforminegebruikers een lagere *body mass index*, een minder goede nierfunctie en een hogere prevalentie van cardiovasculaire aandoeningen (tabel 1).

Tabel 2 laat zien dat sulfonylureumderivaatgebruikers een 2,5-voudig verhoogd risico hebben op hypoglykemie in vergelijking met metforminegebruikers (gecorrigeerde *hazard ratio* [ $HR_{cor}$ ] 2,50; 95%-betrouwbaarheidsinterval [BI95] 2,23-2,82). Dit risico was verder verhoogd bij patiënten met een hoge dagelijkse dosering ( $HR_{cor}$  3,12; BI95 2,68-3,62) en bij patiënten met een geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) <30 (mL/min)/(1,73 m<sup>2</sup>) ( $HR_{cor}$  4,96; BI95 3,76-6,55). Het risico op hypoglykemie was aanzienlijk lager bij patiënten met een eGFR van 30-59 (mL/min)/(1,73 m<sup>2</sup>) ( $HR_{cor}$  2,69; BI95 2,25-3,20) of  $\geq$ 60 (mL/min)/(1,73 m<sup>2</sup>) ( $HR_{cor}$  2,04; BI95 1,73-2,41).

Daarentegen waren er geen significante verschillen tussen gebruikers van sulfonylureumderivaten met actieve of inactieve metaboliëten. Het risico op hypoglykemie lijkt hoger te zijn voor gebruikers van sulfonylureumderivaten met actieve metaboliëten. Er waren echter onvoldoende gebruikers van sulfonylureumderivaten met actieve metaboliëten en een eGFR <30 (mL/min)/(1,73 m<sup>2</sup>) om een valide vergelijking te maken tussen patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen. Verdere stratificatie naar individuele sulfonylureumderivaten liet zien dat gebruik van glibenclamide geassocieerd was met het hoogste risico op hypoglykemie ( $HR_{cor}$  7,48; BI95 4,89-11,44). Gebruik van gliclazide gaf een vergelijkbaar risico op hypoglykemie als glimepiride, glipizide en tolbutamide.

## Beschouwing

Uit deze cohortstudie is gebleken dat sulfonylureumderivaatgebruikers een 2,5-voudig verhoogd risico hebben op hypoglykemie in vergelijking met metforminegebruikers. Dit risico is verhoogd bij patiënten met een hoge dagelijkse dosering en ernstige nierfunctiestoornissen. Er was geen verschil in risico op hypoglykemieën tussen gebruikers van sulfonylureumderivaten met actieve of inactieve metaboliëten. Er werd een verhoogd risico gevonden op hypoglykemieën bij gebruik van alle sulfonylureumderivaten.

Het verhoogde risico op hypoglykemie bij gebruikers

Tabel 1 Patiëntkarakteristieken bij begin van de follow-up

N	Alle gebruikers		Metforminegebruikers		Sulfonylureumderivaatgebruikers	
	120.803		92.005		13.224	
Duur van follow-up in jaren*	3,7	2,4	3,6	2,4	4,2	2,5
Vrouw	57.065	47,2%	43.261	47,0%	6.286	47,5%
Leeftijd in jaren*	67,4	16,0	67,5	15,9	66,9	15,9
Huidige rokers	22.007	18,2%	17.142	18,6%	2.256	17,1%
HbA <sub>1c</sub> %*	8,3	1,9	8,3	1,8	8,5	2,2
<b>Meest recente nierfunctie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid)</b>						
< 30 (mL/min)/(1,73 m <sup>2</sup> )	734	0,6%	191	0,2%	416	3,2%
30-59 (mL/min)/(1,73 m <sup>2</sup> )	19.070	15,8%	13.804	15,0%	2.833	21,4%
≥ 60 (mL/min)/(1,73 m <sup>2</sup> )	60.025	49,7%	48.782	53,0%	4.649	35,2%
Onbekend	40.974	33,9%	29.228	31,8%	5.326	40,3%
<b>Body mass index</b>						
< 20,0 kg/m <sup>2</sup>	1.670	1,4%	834	0,9%	623	4,7%
20,0-24,9 kg/m <sup>2</sup>	14.759	12,2%	8.963	9,7%	3.689	27,9%
25,0-29,9 kg/m <sup>2</sup>	36.907	30,6%	27.631	30,0%	4.457	33,7%
≥ 30,0 kg/m <sup>2</sup>	63.770	52,8%	52.496	57,1%	3.544	26,8%
Onbekend	3.697	3,1%	2.081	2,3%	911	6,9%
<b>Voorgeschiedenis van comorbiditeit</b>						
Astma/COPD	18.698	15,5%	14.691	16,0%	1.982	15,0%
Cardiovasculaire aandoeningen	18.863	15,6%	13.018	14,2%	3.301	25,0%
Chronische leverziekte	321	0,3%	204	0,2%	81	0,6%

HbA<sub>1c</sub>: geglyceerd hemoglobine type A<sub>1c</sub>.

\* Gemiddelde en standaarddeviatie.

van sulfonylureumderivaten komt overeen met resultaten van andere studies [14-16]. Wij hebben echter ook de rol geanalyseerd van de nierfunctie en de verschillende sulfonylureumderivaten. Een eGFR <30 (mL/min)/(1,73 m<sup>2</sup>) was geassocieerd met een significant verhoogd risico op hypoglykemie. Schloot e.a. [11] hebben gelijke resultaten gerapporteerd met betrekking tot het risico op ernstige hypoglykemieën. In tegenstelling tot onze studie, werden de patiënten in deze studie behandeld in gespecialiseerde diabetesbehandelcentra, waardoor de resultaten niet te extrapoleren zijn naar de diabetespatiënt die 'normale' zorg ontvangt.

De verwachting was dat gebruikers van sulfonylureumderivaten met actieve metabolieten een verhoogd risico zouden hebben op hypoglykemie ten opzichte van gebruikers van sulfonylureumderivaten met inactieve metabolieten. We vonden hiervoor echter geen doorslaggevend bewijs. Een goede vergelijking was moeilijk door het lage aantal hypoglykemieën bij gebruikers van sulfonylureumderivaten met actieve metabolieten. Bovendien was er een groot verschil in risico tussen gebruikers van glibenclamide en glibenclamide (tweevoudig vs. 7,5-voudig verhoogd risico). Mogelijke verklaringen hiervoor zijn:

- de actieve metaboliet van glibenclamide heeft een kleiner hypoglykemisch effect dan de stof zelf [5];

- glibenclamide heeft een lagere bindingsaffiniteit voor de β-cellen van de alvleesklier dan glibenclamide [17]. Dit resulteert in minder insulinesecretie met behoud van effectiviteit van de behandeling [18].

Opvallend is dat gebruik van glibenclamide niet resulteerde in een minder hoog risico op hypoglykemieën, terwijl het in veel richtlijnen het sulfonylureumderivaat van eerste keus is vanwege vermeende lagere prevalentie van hypoglykemieën. Twee kleine observationele studies (800 en 1397 patiënten) en een meta-analyse van 25 gerandomiseerde onderzoeken (RCT's) vonden wel een lager risico op hypoglykemieën bij gebruikers van glibenclamide [7, 19, 20]. Patiënten in RCT's zijn echter niet representatief voor de algemene DM2-populatie, bijvoorbeeld met betrekking tot leeftijd, gezondheidstoestand en comorbiditeit zoals een verminderde nierfunctie. Dus in tegenstelling tot eerdere onderzoeken, suggereren de resultaten van deze grote 'real-life'-studie dat glibenclamide mogelijk niet superieur is ten opzichte van andere sulfonylureumderivaten. Dit kan van invloed zijn op het voorschrijfbeleid van artsen en zal verder onderzocht moeten worden, met name in relatie tot de nierfunctie.

Een belangrijke beperking van deze studie is dat we niet in staat waren om patiënten te identificeren met een milde, thuis gecorrigeerde hypoglykemie. Het gevolg hiervan is dat

**Tabel 2 Risico op hypoglykemieën bij sulfonyleureumderivaatgebruikers in vergelijking met metforminegebruikers, gestratificeerd naar dosering, nierfunctie en sulfonyleureumderivaat**

Variabele	Events	IR*	Volledig gecorrigeerde HR (BI95)†
Metforminegebruikers	836	4,3	referentie
Sulfonyleureumderivaatgebruikers	457	13,5	2,50 [2,23-2,82]
<b>Dosering</b>			
Lage dosering	146	9,6	2,03 [1,77-2,32]
Gemiddelde dosering	109	12,1	2,16 [1,86-2,50]
Hoge dosering	102	23,3	3,12 [2,68-3,62]
Onbekend	100	26,3	4,60 [3,92-5,40]
<b>Nierfunctie (geschatte glomerulaire filtratiesnelheid)</b>			
< 30 (mL/min)/(1,73 m <sup>2</sup> )	56	32,9	4,96 [3,76-6,55]
30-59 (mL/min)/(1,73 m <sup>2</sup> )	156	15,4	2,96 [2,25-3,20]
≥ 60 (mL/min)/(1,73 m <sup>2</sup> )	174	10,5	2,04 [1,73-2,41]
<b>Type sulfonyleureumderivaat</b>			
Met actieve metabolieten	50	15,4	2,91 [2,18-3,87]
• glimepiride	28	10,7	1,97 [1,35-2,87]
• glibenclamide	22	36,1	7,48 [4,89-11,44]
Met inactieve metabolieten	406	13,9	2,46 [2,18-2,78]
• glipizide	14	11,0	2,11 [1,24-3,58]
• tolbutamide	<6	7,3	1,24 [0,40-3,87]
• gliclazide	389	14,2	2,50 [2,21-2,83]

\* Per 1000 persoonsjaren.

† Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, *body mass index*, alcoholgebruik, roken, cardiovasculaire aandoeningen, chronisch hartfalen en gebruik van lisdiuretica.

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; HR: *hazard ratio*; IR: *incidence rate*.

onze resultaten waarschijnlijk een onderschatting zijn van de incidentie van hypoglykemie. Tevens konden we geen onderscheid maken tussen milde en ernstige hypoglykemie. Daarnaast is dit een retrospectieve cohortstudie die net als alle observationele studies gevoelig is voor onbekende vertekeningen zoals informatiebias, selectiebias en *confounding*.

Een sterk punt van deze studie is de lange follow-up in een grote database, met informatie over veel mogelijke *confounders*. Hierdoor waren we in staat te corrigeren voor onder andere rookstatus, *body mass index*, alcoholconsumptie, HbA<sub>1c</sub>, comorbiditeit en geneesmiddelengebruik. Bovendien hebben we enkel nieuwe gebruikers geïncludeerd, waardoor de invloed van voorgaande behandelingen niet wordt meegenomen.

Geconcludeerd kan worden dat gebruik van sulfonyleureumderivaten bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen resulteert in een significant verhoogd risico op hypoglykemieën in vergelijking met metforminegebruikers. Men moet voorzichtig zijn met het gebruik van hoge doseringen in deze patiëntengroep. Opvallend is dat gliclazide niet superieur lijkt te zijn ten opzichte van andere sulfonyleureumderivaten met betrekking tot het risico op hypoglykemieën. Aangezien richtlijnen aangeven dat gliclazide het sulfonyleureumderivaat van eerste keus is, kunnen deze

bevindingen van grote invloed zijn op het voorschrijfbeleid bij patiënten met DM2. ■

## Literatuur

- 1 About diabetes. Brussel: International Diabetes Federation; 2015 [geraadpleegd 2015 dec 10]. <http://www.idf.org/about-diabetes>.
- 2 Ashcroft FM. Mechanisms of the glycaemic effects of sulfonyleureas. *Horm Metab Res*. 1996 Sep;28(9):456-63.
- 3 Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001 Nov-Dec;17(6):467-73.
- 4 Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Individual sulfonyleureas and serious hypoglycemia in older people. *J Am Geriatr Soc*. 1996 Jul;44(7):751-5.
- 5 Bosse G. Antidiabetics and hypoglycemics. In: Flomenbaum NE, Goldfrank LR, Hoffman RS, Howland MA, Lewin NA, Nelson LS, red. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*. 8e ed. New York: McGraw-Hill; 2006.
- 6 Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J*. 2011 Aug;32(15):1900-8.
- 7 Schopman JE, Simon AC, Hoefnagel SJ, Hoekstra JB, Scholten RJ, Holleman F. The incidence of mild and severe hypoglycaemia in patients

- with type 2 diabetes mellitus treated with sulfonylureas: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014 Jan;30(1):11-22.
- 8 Weir MA, Gomes T, Mamdani M, et al. Impaired renal function modifies the risk of severe hypoglycaemia among users of insulin but not glyburide: a population-based nested case-control study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jun;26(6):1888-94.
  - 9 Holstein A, Hammer C, Hahn M, Kulamadayil NS, Kovacs P. Severe sulfonylurea-induced hypoglycemia: a problem of uncritical prescription and deficiencies of diabetes care in geriatric patients. *Expert Opin Drug Saf.* 2010 Sep;9(5):675-81.
  - 10 Greco D, Pisciotto M, Gambina F, Maggio F. Severe hypoglycaemia leading to hospital admission in type 2 diabetic patients aged 80 years or older. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2010 Apr;118(4):215-9.
  - 11 Schloot NC, Haupt A, Schutt M, et al. Risk of severe hypoglycemia in sulfonylurea-treated patients from diabetes centers in Germany/Austria: How big is the problem? Which patients are at risk? *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 Mar;32(3):316-24.
  - 12 Herrett E, Gallagher AM, Bhaskaran K, et al. Data Resource Profile: Clinical Practice Research Datalink (CPRD). *Int J Epidemiol.* 2015 Jun;44(3):827-36.
  - 13 van Dalem J, Brouwers MC, Stehouwer CD, et al. Risk of hypoglycaemia in users of sulphonylureas compared with metformin in relation to renal function and sulphonylurea metabolite group: population based cohort study. *BMJ.* 2016;354:i3625.
  - 14 Wright AD, Cull CA, Macleod KM, Holman RR, Group U. Hypoglycemia in type 2 diabetic patients randomized to and maintained on monotherapy with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin for 6 years from diagnosis: UKPDS73. *J Diabetes Complications.* 2006 Nov-Dec;20(6):395-401.
  - 15 Ben Salem C, Fathallah N, Hmouda H, Bouraoui K. Drug-induced hypoglycaemia: an update. *Drug Saf.* 2011 Jan 1;34(1):21-45.
  - 16 Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S, Jick SS, Meier CR. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care.* 2008 Nov;31(11):2086-91.
  - 17 Muller G, Hartz D, Punter J, Okonomopulos R, Kramer W. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor. I. Binding characteristics. *Biochim Biophys Acta.* 1994 May 11;1191(2):267-77.
  - 18 Raptis SA, Hatzigelaki E, Dimitriadis G, Draeger KE, Pfeiffer C, Raptis AE. Comparative effects of glimepiride and glibenclamide on blood glucose, C-peptide and insulin concentrations in the fasting and postprandial state in normal man. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 1999;107(6):350-5.
  - 19 Drouin P, Standl E, Diamicon MRSG. Gliclazide modified release: results of a 2-year study in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2004 Nov;6(6):414-21.
  - 20 Aravind SR, Al Tayeb K, Ismail SB, et al. Hypoglycaemia in sulphonylurea-treated subjects with type 2 diabetes undergoing Ramadan fasting: a five-country observational study. *Curr Med Res Opin.* 2011 Jun;27(6):1237-42.