

# Gliclazid

### Synonym:

1-(3-Azabicyclo[3.3.0]oct-3-yl)-3-(p-tolylsulfonyl)harnstoff

### Handelspräparat:

*Servier Deutschland:*  
Diamicon Tabletten

### Vorkommen im Trinkwasser:

Über den Urin der Anwender gelangen alljährlich große Mengen der Reinsubstanz über das Abwasser in das Grundwasser und von dort in manches Trinkwasser.

### Wirkungscharakter:

Gliclazid, ein Sulfonylharnstoff-Derivat, wirkt sowohl bei Stoffwechselgesunden als auch bei Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ II (NIDDM, non-insulin dependent diabetes mellitus) blutzuckersenkend, indem es die Insulinsekretion aus den B-Zellen der Pankreasinseln steigert. Diese Wirkung wird durch Glukose verstärkt. Der Ionenkanal, durch dessen Beeinflussung Sulfonylharnstoffe die Insulinsekretion steigern, wurde auch im ZNS und im Herzen nachgewiesen, so daß hypothetisch an eine unerwünschte Wirkung von SH-Derivaten an diesen Organen unter pathologischen Bedingungen, z.B. Hypoxie, gedacht wird. Extrapankreatische Wirkungen sind für Gliclazid ebenso wie für andere Sulfonylharnstoffe beschrieben, ihre klinische Relevanz ist fraglich.

Das gilt auch für den Einfluß von Gliclazid auf die Aktivität der Glykogensynthetase im Muskel.

Dem Gliclazid wurde in einigen Untersuchungen eine Verbesserung der ersten Phase der Insulinsekretion und ein besonderer Einfluß auf die Mikrozirkulation beim Typ II-Diabetes zugeschrieben. Die Befunde sind insgesamt sehr widersprüchlich und nicht durch kontrollierte klinische Studien gesichert.

### Indikationen:

Gliclazid ist indiziert beim nicht insulinabhängigen Diabetes mellitus (Typ II, NIDDM), wenn der Stoffwechsel durch eine angemessene Ernährung und körperliche Aktivität allein nicht ausreichend gut eingestellt ist.

Beim beginnenden Sekundärversagen kann eine Kombinationsbehandlung mit Metformin (unter Beachtung der Kontraindikationen) oder mit Insulin versucht werden.

Beim vollständigen Sistieren der endogenen Insulinsekretion beim Diabetes mellitus Typ II sind jedoch für die Kombination mit Insulin keine langfristigen Effekte gesichert, die über die Wirkung einer Monotherapie mit Insulin hinausgehen.

### Kontraindikationen:

Beim Diabetes mellitus Typ I und bei komplettem Sekundärversagen der Sulfonylharnstofftherapie ist Gliclazid kontraindiziert, insbesondere bei Präkoma oder Coma diabeticum, ebenso bei Pankreasresektion. Schwere Stoffwechseldekompensation (hyperosmolare Dehydratation, Ketoazidose) und größere operative Eingriffe, Unfälle, Infekte, bei denen mit einem Postaggressionssyndrom zu rechnen ist, sind ebenfalls Kontraindikationen für Sulfonylharnstoffe. Diese Zustände bedürfen der Insulintherapie. Weitere Gegenanzeigen sind schwere Funktionsstörungen der Leber und Nieren, eine bekannte Überempfindlichkeit gegen Gliclazid, eine geplante oder bestehende Schwangerschaft und die Laktation.

### Stoffwechselverhalten:

Gliclazid wird schnell und fast vollständig (80%) aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Das Maximum der Gliclazid-Konzentration im Plasma wird im Mittel nach etwa 4 Stunden erreicht. Gliclazid in therapeu-

tischen Konzentrationen wird zu 94 % an Plasmaproteine gebunden; der Verteilungsraum entspricht dem Extrazellulärraum. Gliclazid wird vollständig hepatisch metabolisiert. Die sieben Metaboliten sind nicht hypoglykämisch wirksam. 70 % einer Gliclaziddosis werden renal als Metaboliten ausgeschieden. Der Rest erscheint, teilweise metabolisiert, in den Faeces. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Gliclazid aus dem Plasma wird mit 10 Stunden angegeben. Bei älteren Patienten (über 70 Jahre) und bei Patienten mit deutlicher Niereninsuffizienz ist die Elimination des Gliclazid verzögert. Bei einer schweren Niereninsuffizienz ist eine Akkumulation möglich.

Entsprechend den Erfahrungen mit anderen Sulfonylharnstoffen ist bei eingeschränkter Leberfunktion eine Akkumulation möglich.

### **Toxizität:**

Untersuchungen zur akuten Toxizität am Tier haben keine besondere Empfindlichkeit ergeben. Untersuchungen zur chronischen Toxizität am Tier ergaben keine Hinweise auf substanzspezifische toxische Effekte. Gliclazid induziert *in vitro* (Ames-Test, Chromosomenmutationen in Säugerzellen) und *in vivo* (Maus, Knochenmark) keine Mutationen. Langzeituntersuchungen am Tier auf ein tumorerzeugendes Potential liegen nicht vor.

Gliclazid ist bei Ratten plazentagängig. In den geprüften Dosierungen wurden weder bei Ratten noch bei Kaninchen teratogene Eigenschaften nachgewiesen, der NOAEL für embryotoxische Wirkungen kann nach den Untersuchungen bei Ratten bei 100 mg/kg/Tag angesetzt werden. Fetotoxische Wirkungen wurden jedoch bereits bei der niedrigsten Dosis (50 mg/kg/Tag) beobachtet, so daß ein NOAEL sich hier nicht bestimmen läßt. In allen Studien, in denen Fertilitätsparameter untersucht wurden, sind Auswirkungen auf Präimplantationsembryonen zu erkennen, auch wenn diese selbst nicht direkt exponiert waren. Auswirkungen auf die Keimzellen sind daher nicht auszuschließen.

Symptome einer Intoxikation mit Gliclazid sind solche, die sich aus einer überschießenden therapeutischen Wirkung ergeben, d.h. einer Absenkung der Blutglukose bis zur Hypoglykämie. Andere toxische Effekte sind für Gliclazid nicht bekannt. Ein unmittelbarer Zusammenhang von Dosis und Hypoglykämie besteht nicht, so können auch Dosierungen von Gliclazid deutlich über der empfohlenen Obergrenze von 160 mg/Tag über längere Zeit symptomlos toleriert werden. In Abhängigkeit von der Sekretionsfähigkeit des endokrinen Pankreas und von äußeren Einflüssen (Nahrungskarenz, Alkohol, Erkrankungen) kann eine akute Überdosierung von Gliclazid ebenso wie eine längerfristige Akkumulation zu schweren Hypoglykämien führen, die sich in Schwäche, Müdigkeit, Zittern, Sehstörungen, Verwirrtheit, Bewußtlosigkeit, zerebralen Krämpfen und gelegentlich in apoplektiformen Erscheinungsbildern äußern. Insgesamt ist die Symptomatik der Hypoglykämien unter Sulfonylharnstoffen weniger eindeutig als unter Insulinüberdosierung. Prolongierte Hypoglykämien, die die wiederholte Zufuhr von Kohlenhydraten notwendig machen, sind unter Gliclazid vereinzelt beschrieben.

### *Nebenwirkungen:*

Gliclazid kann eine Senkung der Blutglukose bis zu einer schweren Hypoglykämie mit Koma und letalem Ausgang bewirken.

Extrem selten treten gastrointestinale Störungen wie Völlegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen und Durchfall auf, die zum Abbruch der Therapie führen. Eine Cholestase wurde unter Gliclazid nicht und auf Leberzellschäden hinweisende Enzymerhöhungen im Plasma wurden nur im Einzelfall beschrieben, können aber grundsätzlich bei einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen auftreten.

Überempfindlichkeitsreaktionen der Haut und Photosensibilisierung sind selten. Entsprechend den Erfahrungen mit anderen Sulfonylharnstoffen sind Störungen der Hämatopoese in seltenen (Thrombozytopenie) oder sehr seltenen (Panztytopenie, Leukopenie, Agranulozytose) Fällen möglich.

### *Besondere Vorsichtshinweise für den Gebrauch:*

Ursachen für Hypoglykämien unter der Therapie mit Gliclazid können neben Überdosierung oder falscher Indikationsstellung auch eingeschränkte Leber- und Nierenfunktion, Alkoholkonsum, unregelmäßige Nahrungsaufnahme, vermehrte körperliche Aktivität nach stationärer Ersteinstellung, Auftreten von zusätzlichen Erkrankungen mit Auswirkungen auf den Kohlenhydratstoffwechsel, z.B. durch Erkrankungen der Schilddrüse, des Hypophysenvorderlappens und der Nebennierenrinde sowie Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sein.

## Medikamente

Die warnenden Symptome einer adrenergen Gegenregulation können fehlen oder abgeschwächt sein, wenn sich die Hypoglykämie sehr schleichend entwickelt, eine autonome Neuropathie vorliegt oder eine sympatholytische Begleittherapie (vor allem Beta-Rezeptorenblocker) erfolgt.

Bei Patienten mit Störungen der Leberfunktion ist besondere Vorsicht geboten, da sowohl durch eine Änderung des Metabolismus des Gliclazid als auch durch eine Störung der hepatischen Neoglukogenese ein erhöhtes Hypoglykämierisiko bedingt ist.

Bei Patienten im höheren Lebensalter ist besonders sorgfältig auf die Dosierung zu achten. Diabetiker mit Demenzsymptomen und nichtkooperative Patienten sind besonders hypoglykämiegefährdet.

Auf die Möglichkeit einer Kreuzallergie mit anderen Sulfonylharnstoffen, Sulfonamidderivaten und Probenecid ist zu achten.

## Therapie:

Bei Ansprechbarkeit sofortige Zufuhr von Glukose (Traubenzucker) oder von leicht aufspaltbaren Kohlenhydraten, am besten als Lösung zum Trinken. Bei Bewußtseinsverlust sofortige i.v.-Injektion von mindestens 20 g Glukose, ggf. zusätzlich 1–2 mg Glucagon i.v., i.m. oder s.c.

Da andere Sulfonylharnstoffe protrahierte und rezidivierende Hypoglykämien auslösen können, ist auch bei schweren hypoglykämischen Reaktionen auf Gliclazid eine langfristige Überwachung (Blutglukose, Serumkalium, Klinik) und nötigenfalls auch eine langfristige Glukosezufuhr zu empfehlen.

### *Besondere Warnungen:*

Längere Nahrungskarenz, unzureichende Kohlenhydratzufuhr, höheres Lebensalter, Verordnung mehrerer Medikamente, ungewohnte körperliche Belastungen, die Zufuhr größerer Mengen Alkohol und besonders eine Kombination dieser Faktoren stellen ein hohes Risiko für das Auftreten einer Hypoglykämie unter Gliclazid dar. Durch die Einnahme zentral wirksamer Arzneimittel und Beta-Rezeptorenblocker können deren Symptome verschleiert werden.

## Literatur:

- AKANUMA, Y., KOSAKA, K., KANAZAWA, Y., KASUGA, M., FUKUDA, M. et al.: Long-term comparison of oral hypoglycaemic agents in diabetic retinopathy. *Diabetes Research and Clinical Practice* 5: 81–90 (1988)
- ALMEIDE RUAS, M. M., CARVALHEIRO, M., GERALDES, E., CARRILHO, F., BASTOS, M. et al.: The beneficial effect of gliclazide added to insulinotherapy in insulin treated diabetic patients. In *Portuguese. Acte Medica Portugese* 4: 76–78 (1991)
- ALMER, L. O.: Effect of chlorpropamide and gliclazide on plasminogen activator activity in vascular walls in patients with maturity onset diabetes. *Thrombosis Research* 35: 19–25 (1984)
- ALBERTI, K. G., JOHNSON, A. B., TAYLOR, R.: Gliclazide metabolic and vascular effects – a perspective. *Metabolism: Clinical and Experimental* 41 (5 Suppl. 1): 40–45 (1992)
- AMMON, H. P. T.: Molekularer Wirkungsmechanismus der Sulfonylharnstoffe. *Dtsch. med. Wschr.* 113: 864–870 (1988)
- ANGEL, I., BIDET, S.: The binding site for (sup(3)H) glibenclamide in the rat cerebral cortex does not recognize K-channel agonists or antagonists other than sulphonylureas. *Fundamental and Clin. Pharmacol.* 5/2: 107–115 (1991)
- ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX, F., NOUSILLE, Y., NADALON, S., TREVES, R., MERLE, L.: Interaction between gliclazide and cimetidine. *European Journal of Clinical Pharmacology* 31: 631 (1987)
- ASCHNER, P., KATTAH, W.: Effects of the combination of insulin and gliclazide compared with insulin alone in type 2 diabetic patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents. *Diabetic Research and Clinical Practice* 18: 23–30 (1992)
- ASHCROFT, S. J. H., ASHCROFT, F. M.: Properties and functions of ATP-sensitive K-channels. *Cell. Signal.* 2: 197–214 (1990)
- ASMAL, L. O.: The effects of gliclazide on the fibrinolytic system. In: KEEN et al. (eds.): *Gliclazide and the treatment of diabetes*. International Congress and Symposium Series No. 20. Proceedings of the International Symposium, London, April 5–6, 1979, pp. 201–205, Academic Press and Royal Society of Medicine, London, 1980
- ASPLUND, K., WILHOLM, B. E., LITHNER, F.: Glibenclamid-associated hypoglycaemia. A report on 57 cases. *Diabetologia* 24: 412–417 (1983)
- AQUILAR, R., BERNARDINI, L. C. G., NICHOLS, A. S. R., PARKER, C., BERNARDINI, J.: Co-expression of sulfonylurea receptors and K channels in hamster insulinoma tumor (HIT) cells. *J. Biol. Chem.* 267: 14934–14940 (1992)
- BÄBLER, M.: Orale Antidiabetika – aktueller Stand. *Der Informierte Arzt* 13: 6 (1985)
- BACHMANN, W.: Möglichkeiten der Kombinationsbehandlung mit oralen Antidiabetika. *Akt. Endokr. Stoffw.* 13: 57–59 (1992)
- BAK, J. F., SCHMITZ, O., SCHWARTZ SERENSEN, N., PEDERSEN, O.: Postreceptor effects of sulfonylurea on skeletal muscle

- glycogen synthase activity in type II diabetic patients. *Diabetes* 38: 1343–1350 (1989)
- BATCH, J. M. A., BIRD, D., NOBEL, R., CHARLES, B. et al.: The effects of ingestion time of gliclazide in relationship to meals on plasma glucose, insulin and C-peptide levels. *European Journal of Pharmacology* 38: 465–467 (1990)
- BENITEZ, J., PUERTO, A. M., DIAZ, J. A.: Differences in antidiabetic drug utilisation between three different health systems in the same national region. *European Journal of Clinical Pharmacology* 42: 151–154 (1992)
- BERBER, M. J., TOMKIN, G. H.: The effect of gliclazide in diabetes: a comparison with tolbutamide. *Irish Journal of Medical Sciences* 151: 46–49 (1982)
- BERGER, W., CARDIFF, F., PASQUEL, M., RUMP, A.: Die relative Häufigkeit der schweren Sulfonylharnstoff-Hypoglykämie in den letzten 25 Jahren in der Schweiz. *Schweiz. Med. Wschr.* 116: 145–151 (1986)
- BERNARDI, H., FOSSET, M., LAZDUNSKI, M.: Characterization, purification, and affinity labeling of the brain (sup(3)H) glibenclamide-binding protein, a putative neuronal ATP-regulated K<sup>sup</sup> (+) channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 85/24: 9816–9820 (1988)
- BEYER, J., EWALD, W., KUNDEL, W. E., WOLF, E., SCHÖFFLING, K.: Fortschritte der Diabetes-Therapie durch Behandlung mit Glibenclamid und Phenformin. *Dtsch. med. Wschr.* 96: 728–733 (1971)
- BLUME, H., STENZHORN, G., ALI, S. L.: Zur Bioverfügbarkeit und pharmakodynamischen Aktivität handelsüblicher Glibenclamid-Fertigarzneimittel. *Pharmazeutische Zeitung* 130: 40–47 (1985)
- BOTTERMANN, P.: Diabetestherapie – neue Behandlungsstrategien. *Innere Medizin* 18: 102–108 (1991)
- BOTTERMANN, P., CLASSEN, M.: Diabetes mellitus und arterielle Hypertonie. *Georg Thieme, Leipzig* 46: Heft 15, 558–561 (1991)
- BOYD, A. E.-III.: Sulfonylurea receptors, ion channels, and fruit flies. *Diabetes* 37: 847–850 (1988)
- BROGARD, J. M., PINGET, M., DORNER, M.: Effect of middle-term gliclazide treatment on insulin secretion in non-insulin dependent diabetics. *Current Medical Research and Opinion* 9: 56–63 (1984)
- BRUNS, W.: Betrachtung zur Therapie des Typ 2 (Therapiestufenplan). *Medicamentum H.* 6: 160–170 (1992)
- CAMPBELL, D. B., ADRIANESSENS, P., HOPKINS, Y. W., GORDON, B., WILLIAMS, J. R. B.: Pharmacokinetics and metabolism of gliclazide: a review. In: KEEN et al. (eds.): *Gliclazide and the treatment of diabetes*. International Symposium, London, April 5–6, 1979, pp. 71–82, Academic Press and Royal Society of Medicine, London 1980
- CAMPBELL, D. B., GORDON, B. H., INGS, R. M. J., BEAUFFITS, M., MEYRIER, A. et al.: The effect of renal disease on the pharmacokinetics of gliclazide in diabetic patients. *Proceedings of the British Pharmaceutical Society*, 18–20 Dec. 1985
- CARPENTIER, D. B.: Initial expert evaluation report, 1969/Sevier
- CARPENTIER, J. L., SAWANO, F., RAVAZZOLA, M., MALAISSE, W. J.: Internalization of (<sup>3</sup>H)glibenclamide in pancreatic islet cells. *Diabetologia* 29: 259–261 (1986)
- CHAN, T. K., CHAN, V., TENG, C. S., YEUNG, R. T. T.: Effects of gliclazide and glibenclamide on platelet function, fibrinolysis and metabolic control in diabetic patients with retinopathy. In French. *Semaine des Hopitaux* 58: 1197–1200 (1982)
- CHANG, T. C., WANG, L. M., CHENG, C. Y., KUO, H. F., LUI, P. C. et al.: The action of gliclazide on insulin secretion and insulin sensitivity in non-obese non-insulin dependent diabetic patients. *Chinese Medical Journal* 46: 79–85 (1990)
- CHIASSON, J. L., HAMET, P., VERDY, M.: The effect of Diamicon on the secretion and action of insulin. *Diabetes Research and Clinical Practice* 14 (Suppl. 2): 47–52 (1991)
- CHICHMANIAN, R. M., PAPASSEUDI, G., HIERONIMUS, S., GUEDJ, A. M., MIGNOT, G., SPREUX, A., FREYCHET, P., HARTER, M.: Hypersensitivity to hypoglycemic sulfonylurea compounds. Are there cross-reactions? *Therapie* 46: 163–167 (1991)
- COLLIER, A., WATSON, H. H. K., PATRICK, A. W., LUDLAM, C. A., CLARKE, B. F.: Effect of glycaemic control, metformin and gliclazide on platelet density and aggregability in recently diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabete et Metabolisme* 15: 420–425 (1989)
- COLLIER, A., WILSON, R., BRADLEY, H., THOMSON, J. A., SMALL, M.: Free radical activity in type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 7: 27–30 (1990)
- CONGET, J. I., VENDRELL, J., ESMATIES, E., HALPERIN, I.: Gliclazide alcohol flush. *Diabetes Care* 12: 44 (1989)
- COOK, D. L., HALES, N.: Intracellular ATP directly blocks K<sup>+</sup>-channels in pancreatic B-cell. *Nature* 311: 269–271 (1984)
- COOK, D. L., SATIN, L. S., ASHFORD, M. L. J., HALES, C. N.: ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels in pancreatic B-cells. Spare channel hypothesis. *Diabetes* 37: 495–498 (1988)
- COUTURIER, E., MALAISSE, W. J.: Insulinotropic effects of hypoglycaemic and hyperglycaemic sulphonamides: the ionophoretic hypothesis. *Diabetologia* 19: 335–340 (1980)
- COUTURIER, E.: Gliclazide on long-term therapy increased insulin response to glucose of type II diabetics. *Diabetes Research and Clinical Practice* 1: 343–347 (1986)
- DEFRONZO, R. A.: The triumvirate: B-cell, muscle, liver. A collusion responsible for N I D D M. *Diabetes* 37: 667–687 (1988)
- DELLA CASA, L., DEL RIO G., GLASER, B., CERASI, E.: Effect of 6 months gliclazide treatment on insulin release and sensitivity to endogenous insulin in N I D D M: role of initial CSII-induced normoglycemic. *Diabetes Research and Clinical Practice* 14 (Suppl. 2): 69–78 (1991)
- DESNOYERS, P., SAINT-DIZIER, D.: Gliclazide: haemobiological properties. A synopsis with emphasis on inhibition of platelet coagulation factors. In: KEEN et al. (eds.): *Gliclazide and the treatment of diabetes*. International Congress and Symposium Series No. 20. *Proceedings of the International Symposium, London, April 5–6, 1979, pp. 19–27.*

## Medikamente

Academic Press and Royal Society of Medicine, London, 1980

- DOLAIS-KITABGI, J., ALENGRIN, F., FREYCHET, P.: Sulfonylureas in vitro do not alter insulin binding or insulin effect on amino acid transport in rat hepatocytes. *Diabetologia* 24: 441-443 (1983)
- DUHAULT, J., BOULANGER, M., TISSERAND, F., BEREGI, L.: The pharmacology of SI702. A new highly effective oral antidiabetic drug with unusual properties. Part I. Pharmacological and hypoglycaemic activity, studies in different animal species. *Arzneimittel-Forschung* 22: 1682-1685 (1972)
- ERKSON, J., FRANSSILA-KALLUNKI, A., EKSTRAND, A., SALORANTA, C., WIDEN, E., SCHAHN, C., GROOP, L.: Early metabolic defects in persons at increased risk for non-insulin dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 321: 337-343 (1989)
- FAGERBERG, S.E., GAMSTEDT, A.: Paired observations between different sulphonylureas in antidiabetic treatment. In: KEEN et al. (eds.): *Gliclazide and the treatment of diabetes. International Congress and Symposium Series No. 20. Proceedings of the International Symposium, London, April 5-6, 1979*, pp. 143-151. Academic Press and Royal Society of Medicine, London, 1980
- FERNER, R.E., ALBERTI, K.G.M.M.: Sulphonylureas in the treatment of non-insulin-dependent diabetes. *Quarterly Journal of Medicine* 73: 987-995 (1989)
- FERNER, R., RAWLINS, M.D., ALBERTI, K.G.M.M.: Impaired B-cell responses improve when fasting blood glucose concentrations is reduced in non-insulin-dependent diabetes. *Quarterly Journal of Medicine* 66: 137-146 (1988)
- FLOKOWSKI, C.M., RICHARDSON, M.R., LE GUEN, C., JENNINGS, P.E., O'DONNELL, M.J. et al.: Effect of gliclazide on thromboxane B<sub>2</sub>, parameters of haemostasis, fluorescent IgG and lipid peroxides in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetes Research* 9: 87-90 (1988)
- FINDLAY, I.: Effects of pH upon the inhibition by sulphonylurea drugs of ATP-sensitive K<sup>+</sup> Channels in cardiac muscle. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 262: 71-79 (1992)
- FORETTE, B., ROLLAND, A., HOPKINS, Y., GORDON, B., CAMPBELL, B.: Gliclazide pharmacokinetics in the elderly. 11th Congress of the International Diabetes Federation, Nairobi, 10-17 Nov 1982, Abstract pp. 8-9, *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1982
- FRÜHWALD, Th., BÖHMER, F.: Gliclazid beim nichtinsulinpflichtigen Diabetiker in der Geriatrie. *Wiener Med. Wochenschr.* 138: 102-106 (1988)
- Fu, Z. Z., YAN, T., CHEN, Y. S., SANG, J. O.: Thromboxane/prostacyclin balance in type II diabetics: gliclazide effects. *Metabolism* 41 (Suppl. 1): 33-35 (1992)
- GARRINO, M. G., MEISSNER, H. P., HENQUIN, J. C.: The non-sulphonylurea moiety of gliquidone mimics the effects of the parent molecule on pancreatic B-cells. *Euro. J. of Pharmacol.* 124: 309-316 (1986)
- GEISEN, K., HITEL, V., OKOMONPOULOUS, R., PUNTER, J., WEYER, R., SUMM, H. D.: Inhibition of <sup>3</sup>H-glibenclamide binding to sulphonylurea receptors by oral antidiabetics. *Arzneim. Forsch.* 35: 707-712 (1985)
- GIRARDIN, E., VIAL, T., PHAM, E., EVREUX, J. C.: Hypoglycemia induced by oral hypoglycemic agents. Records of the French Regional Pharmacovigilance Center 1985-1990. *Annales de Medecine Interne* 143: 11-17 (1992)
- GIRARDIN, E., JADOT, G.: Drug interactions and hypoglycemic agents. *Lyon Mediterranee Medical Medecine du Sud-Est* 27: 637-642 (1991)
- GOBBE, P., HERCHUETZ, A.: Effects of Verapamil and nifedipine on gliclazide-induced increase in cytosolic free Ca<sup>2+</sup> in pancreatic islet cells. *Journal of Endocrinological Investigation* 12: 469-474 (1989)
- GODFRAND, T., MILLER, R., WIBO, M.: Calcium antagonism and calcium entry blockade. *Pharmacological Reviews* 38: 321-416 (1986)
- GRAM, J., KOLD, A., JESPERSEN, J.: Rise of plasma t-PA fibrinolytic activity in a group of maturity onset diabetic patients shifted from a first generation (tolbutamide) to a second generation sulphonylurea (gliclazide). *Journal of Internal Medicine* 225: 241-247 (1989)
- GRAM, J., JESPERSEN, J., KOLD, A.: Effects of an oral antidiabetic drug on the fibrinolytic System of blood in insulin-treated diabetic patients. *Metabolism* 37: 937-943 (1988)
- GREGORIO, F., AMBROSI, F., CRISTALUNI, S., PEDETTI, M., FILIPPONI, P. et al.: Therapeutic concentrations of tolbutamide, glibenclamide, gliclazide and gliquidone at different glucose levels: in vitro effects on pancreatic A- and B-cell function. *Diabetes Research and Clinical Practice* 18: 197-206 (1992)
- GROOP, L. C.: Sulphonylurias in NIDDM. *Diabetes Care* 15: 737-754 (1992)
- GROOP, L. C., RATHEISER, K., LUZI, L., MELANDER, A., SIMONSON, D. C., PETRIDES, A., BONADONNA, R. C., WIDEN, E., DEFRONOZI, R. A.: Effect of sulphonylurea on glucose-stimulated insulin secretion in healthy and non-insulin dependent diabetic subjects: a dose-response study. *Acta Diabetol.* 28: 162-168 (1991)
- GYLFE, E., HEILMANN, B., SEHLIN, J., TÄLJEDAL, L. B.: Interaction of sulphonylurea with the pancreatic B-cell. *Experientia* 40: 1126-1134 (1984)
- HARROWER, A., WONG, C.: Comparison of secondary failure rate between three second generation sulphonylureas. *Diabetes Research* 13: 19-21 (1990)
- HARROWER, A. D. B.: Comparison of diabetic control in type 2 (non-insulin dependent) diabetic patients treated with different sulphonylureas. *Current Medical Research and Opinion* 9: 676-680 (1985)
- HELLMAN, B.: Calcium transport in pancreatic B-cells: Implications for glucose regulation of insulin release. *Diabetes Metabolism Rev.* 2: 215-241 (1986)
- HELLMAN, B., TÄLJEDAL, I.-B.: Effects of sulphonylurea derivations on pancreatic beta cells. DORZBACH, E. (ed.): *Insulin*, pt. 2. Berlin: Springer 175-194 (1975)

- HENQUIN, J. G., MEISSNER, H. P.: Significance of ionic fluxes and changes in membrane potential for stimulus-secretion coupling in pancreatic B-cells. *Experientia* 40: 1043-1052 (1984)
- HOLMES, B., HEEL, R. C., BROGDEN, R. N., SPEIGHT, T. M., AVERY, G.: Gliclazide. A preliminary review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy in diabetes mellitus. *Drugs* 27: 301-327 (1984)
- HOSKER, J. P., RUDENSKI, A. S., BURNETT, M. A., MATTHEWS, D. R., TURNER, R. C.: Similar reduction of first- and second-phase B-cell response at three different glucose levels in type II diabetes and the effect of gliclazide therapy. *Metabolism* 38: 767-772 (1989)
- HUUPPONEN, R.: Adverse cardiovascular effects of sulphonylurea drugs. Clinical significance. *Med. Toxicol.* 2: 190-209 (1987)
- ISHIBASHI, F., TAKASHINA, S.: The effect of timing on gliclazide absorption and action. *Hiroshima Journal of Medical Science* 39: 7-9 (1990)
- JENNINGS, A. M., WILSON, R. M., WARD, J. D.: Symptomatic hypoglycemia in N I D D M patients treated with oral hypoglycemic agents. *Diabetes Care* 12: 203-208 (1989)
- JOFFE, B. I., JACKSON, W. P. U., BANK, S., VINIK, A. I.: Effect of oral hypoglycemic agents on glucose tolerance in pancreatic diabetes. *Gut* 13: 285-287 (1972)
- JOHNSON, A. B., ARGYKAKI, M., THOW, J. C., JONES, I. R., BROUGHTON, D. et al.: The effect of sulphonylurea therapy on skeletal muscle glycogen synthase activity and insulin secretion in newly presenting type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetic Medicine* 8: 243-253 (1991)
- KAUBISCH, N., HAMMER, R., WOLLHEIM, C., RENOLD, A. E. O.: Specific receptors for sulphonylureas in brain and in a B-cell tumor of the rat. *Biochem. Pharmacol.* 31: 1171-1174 (1982)
- KELLNER, H.-M., CHRIST, O., RUPP, W., HEPTNER, W.: Resorption, Verteilung und Ausscheidung nach Gabe von C-markiertem  $HB^{+19}$  an Kaninchen, Ratten und Hunden. *Arzneim. Forsch. Drug Res.* 19: 1388 (1969)
- KNUSEL, O.: Interaktionen zwischen nichtsteroidalen Antirheumatika und oralen Antidiabetika. *Ars Medici* 1: 6-16 (1985)
- KILO, C., DUDLEY, J., KALB, B.: Evaluation of the efficacy and safety of Diamicon in non-insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 14 (Suppl. 2): 79-82 (1991)
- KOBAYASHI, K., KIMURA, M., SAKOGUCHE, T., KITANI, Y., HATZ, M. et al.: Influence of blood proteins on biomedical analysis. III. Pharmacokinetics and protein binding of gliclazide. *Journal of Pharmacobio-Dynamics* 4: 436-442 (1981)
- KOSAKA, K., KUZUYA, T., AKANUMA, Y., HAGURA, R.: Increase in insulin response after treatment of overt maturity onset diabetes mellitus is independent of the mode of treatment. *Diabetologia* 18: 23-28 (1985)
- KRAL, L. P.: The treatment of N I D D M in the decade of the 90s. *Diabetes Research and Clinical Practice* 14 (Suppl. 2): 15-19 (1991)
- LAGRUE, G., RIVELINE, B.: Effects of long-term administration of gliclazide in proteinuria and renal function in patients with diabetic nephropathy. In: KEEN et al. (eds.): *Gliclazide and the treatment of diabetes*. International Congress and Symposium Series No 20. Proceedings of the International Symposium, London, April 5-6, 1979, pp. 219-225, Academic Press and Royal Society of Medicine London, 1980
- LARKINS, R. G., JERUMS, G., TAFT, J. L., GODFREY, H., SMITH, I. L. et al.: Lack of effect of gliclazide on platelet aggregation in insulin-treated and non-insulin treated diabetics: a two-year controlled study. *Diabetes Research and Clinical Practice* 4: 81-87 (1988)
- LEBOVITZ, H. E.: A look at sulfonylurea drugs. *Diabetes Spectrum* 4: 314-319 (1991)
- LEBOVITZ, H. E., MELANDER, A.: Sulfonylureas: Basic aspects and clinical uses. In: ALBERTI, K. G. M. M., DEFRONZO, R. A., KEEN, R. A., ZIMMET, P. (eds.): *International Textbook of Diabetes Mellitus*. John Wiley & Sons Ltd. 746-772 (1992)
- LEBRUN, P., MALAISSE, W. J., HERCHUETZ, A.: Modalities of gliclazide-induced  $Ca^{2+}$  influx into pancreatic B-cell. *Diabetes* 31: 1010-1015 (1982)
- LOHMANN, D., VERLOHREN, H. J.: Einfluß der Langzeittherapie mit Sulfonylharnstoffen auf die Insulinsekretion beim M O D. *Akt. Endokr. Stoffw.* 2: 102-103 (1982)
- LOTZ, N.: Sulfonylharnstoffe in der Therapie des Typ II-Diabetes mellitus. *Aktuelle Endokrinologie und Stoffwechsel* 13: 40-43 (1992)
- LOUBATIERES, A.: Analyse du mechanism de l'action hypoglycemiante du p-aminobenzene-sulfamidothiodiazol. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 138: 766-767 (1944)
- LUHMANN, H. J., HEINEMANN, U.: Hypoxia-induced functional alterations in adult rat neocortex. *J. of Neurophysiol.* 67/4: 798-811 (1992)
- MA, A., KAMP, M., BIRD, D., HOWLETT, V., CAMERON, D. P.: The effects of long term gliclazide administration on insulin secretion and insulin sensitivity. *Australian and New Zealand Medical Journal* 19: 44-49 (1989)
- MALAISSE, W. J., LEBRUN, P.: Mechanisms of sulfonylurea-induced insulin release. *Diabetes Care* 13: 9-17 (1990)
- MARCHAND, E., GRIGORESCU, F., BUTSSCHAERT, M., DE MEYTS, P., KETELSIEGERS, J. M. et al.: The hypoglycemic effect of a sulfonylurea (gliclazide) in moderate type II diabetes and glucose intolerance is not accompanied by changes in insulin action and insulin binding to erythrocytes. *Molecular Physiology* 4: 83-93 (1983)
- MARCHETTI, P., NAVALESI, R.: Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of oral hypoglycaemic agents. An update. *Clin. Pharmacokinetics* 16: 100-128 (1989)

## Medikamente

- MARQUIE, G.: Preventive effect of gliclazide on experimental atherosclerosis on rabbits. *Diabetologia* 14: 269-275 (1978)
- MASBERNARD, A., PORTAL, A.: Levrai probleme du diabete (Essai du gliclazide, molecule originale a proprietes metaboliques et vasculaires). *Therapeutique* 48: 569-573 (1972)
- MATTHEWS, D. R., HOSKER, J. P., STRATTON, L.: The physiological action of gliclazide:  $\beta$ -cell function and insulin resistance. *Diabetes Research and Clinical Practice* 14 (Suppl. 2): 53-60 (1991)
- MEHNERT, H.: Fortschritte medikamentöser Therapie in der Diabetologie. *Münch. med. Wschr.* 134:413-414 (1992)
- MINAMI, N., MATSUBA, L., SAITO, S., TAJIMA, N., YAMADA, H. et al.: The effect of long-term treatment with gliclazide on diabetic retinopathy. *Jikeikai Medical Journal* 28: 127-131 (1981)
- MIRSKY, I. A., PERISSUTTI, G., JINKS, R.: Ineffectiveness of sulfonylureas in alloxan diabetic rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 91: 475-477 (1956)
- NARITA, M., SUZUKI, T., MISAWA, M., NAGASE, H., NABESHIMA, A., ASHIZAWA, T., OZAWA, H., SAITO, T., TAKAHATA, N.: Role of central ATP-sensitive potassium Channels in the analgesic effect and spinal noradrenalin turnover-enhancing effect of intracerebroventricularly injected morphine in mice. *Brain-Res.* 596 (1-2): 209-214 (1992)
- NELSON, D. A., AGUILAR-BRYAN, L., BRYAN, J.: Specificity of photolabeling of  $\beta$ -cell membrane proteins with an  $^{125}$ I-labeled glyburide analog. *J. Biol. Chem.* 267: 14928-14933 (1992)
- NOURY, J., NANDEUIL, A.: Comparative three-month study of the efficacies Of metformin and gliclazide in the treatment of N I D D M. *Diabete et Metabolisme* 17: 209-212 (1991)
- OCANA, M., DEL-POZO, E., BAEYENS, J. M.: ATP-dependent  $K^+$  channel blockers antagonize morphine-but not U-504, 88H-induced antinociception. *Eur. J. Pharmacol.* 230 (2): 203-207 (1993)
- OHNEDA, A., HORIGOME, K., MARUHAMA, Y., ITABASHI, H., CHIBA, M. et al.: Experimental studies on hypoglycemic and insulin releasing activities of gliclazide. *Journal of the Japanese Diabetic Society* 20: 403-409 (1977)
- OIDA, T., YOSHIDA, K., KAGEMOTO, A., SEKINE, Y.: The metabolism of gliclazide in man. *Xenobiotica* 15: 87-96 (1985)
- PAICE, B. J., PATERSON, K. R., LAWSON, D. H.: Undesired effects of the sulphonylurea drugs. *Adverse Drug Reactions and Toxicological Reviews* 4: 23-36 (1985)
- PALMER, K. J., BROGDEN, R. N.: Gliclazide. An Uptake of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Drugs* 46 (1): 92-125 (1993)
- PANTEN, U.: Persönliche Mitteilung (1993)
- PANTEN, U., LENZEN, S.: Alterations in energy metabolism of secretory cells. *Energetics of Secretion Responses*, Vol. II; Akkerman, Ed. C R C Press, Boca Raton 109-123 (1988)
- PANTEN, U., BURGFELD, J., GOERKE, F., RENNICKE, M., SCHWANSTECHE, M., WALLASCH, A., ZÜNKLER, B. J., LENZEN, S.: Control of insulin secretion by sulfonylurea receptor in pancreatic islets. *Biochem. Pharmacol.* 38: 1217-1229 (1989)
- PANTEN, U., SCHWANSTECHE, M., SCHWANSTECHE, C: Pancreatic and Extrapancreatic Sulfonylurea Receptors. *Horm. metab. Res.* 24: 549-554 (1992)
- PARKER, M. L., PILDES, R. S., CHAO, K., CORNBLATH, M., KIPNIS, D. M.: Juvenile diabetes mellitus. A deficiency in insulin. *Diabetes* 17: 27-32 (1968)
- PATON, R. C., KERNOFF, P. B., WALES, J. K., MCNICOL, G. P.: Effects of diet and gliclazide on the haemostatic System of non-insulin-dependent diabetics. *British Medical Journal* 283: 1018-1020 (1981)
- PETZOLD, R., KLEIN, R.: Insulin/Sulfonylurea therapy in »secondary failure« - Clinical observations. In: *Insulin/sulphonylurea, combination therapy in type II diabetes* (eds. BACHMANN, W., LOTZ, W., MEHNERT, H.) Karger 146 (1988)
- PULIDO, N., CASLA, A., SUAREZ, A., CASANOVA, B., ARRIETA, F. J. et al.: Effect of sulphonylureas on glucose uptake by skeletal muscle. *Abstract No. 388. Diabetologia* 35 (Suppl. 1): A101 (1992)
- PUGH, J. A., WAGNER, M. L., SAWYER, J., RAMIREZ, G., TULEY, M., FRIEDBERG, S. J.: Is combination sulfonylurea and insulin therapy useful in N I D D M patients? *Diabetes Care* 15 (8): 953-959 (1992)
- PUGLISI, L., COLLI, S.: Effect of gliclazide or experimental hypertriglyceridaemia. In: KEEN et al. (eds.): *Gliclazide and the treatment of diabetes. International Congress and Symposium Series No 20. Proceedings of the International Symposium, London, April 5-6, 1979*, pp. 43-51, Academic Press and Royal Society of Medicine London, 1980
- QUATRARO, A., CONSOLI, G., CERIELLO, A., GIUGLIANO, D.: Combined insulin and sulfonylurea therapy in non-insulin-dependent diabetics with secondary failure to oral drugs: an one year follow-up. *Diabete et Metabolisme* 12: 315-318 (1986)
- ROBB, G. H., LOWE, S. M.: Lack of weight gain with gliclazide treatment for 30 months in type II diabetics. *Current Medical Research and Opinion* 9: 7-9 (1984)
- ROSAK, C: Orale Antidiabetika. *Akt. Endokr. Stoffw.* 10: 194-197 (1989)
- SAMANTA, A., JONES, G. R., BÜRDE, A. C., SHAKIR, L.: Improved effect of tolbutamide when given before food in patients on long-term therapy. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 18: 647-648 (1984)
- SARTOR, G., MELANDER, A., SCHERSTEN, B., WAHLIN-BOLL, E.: Influence of food and age on the single-dose kinetics and effects of tolbutamide and chlorpropamide. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 17: 285-293 (1980)
- SCHMID-ANTOMARCHI, H., DE WELLES, J., FOSSET, M., LAZDUNSKI, M.: The receptor for antidiabetic sulfonylureas controls the activity of the ATP-modulated  $K^+$  channel in insulin-secreting cells. *J. Biol. Chem.* 262: 15840-15844 (1987)

- SCHÖFFLING, K.: Schwerpunkte der Therapie des Diabetes Typ II. *Medwelt* 37: 1007-1012 (1986)
- SCHWANSTECHE, M., BRANDT, C., BEHREND, S., SCHAUPP, U., PANTEN, U.: Effect of MgATP on pinacidil-induced displacement of glibenclamide from the sulphonylurea receptor in a pancreatic  $\beta$ -cell line and rat cerebral cortex. *Br. J. Pharmacol.* 106: 295-301 (1992)
- SCOTT, R.S., DONNELLY, T.: NO effect of gliclazide on gastric inhibitory Polypeptide (GIP) in type I diabetics. *Diabetes Research and Clinical Practice* 3: 175-178 (1987)
- SELTZER, H.S.: Drug-induced hypoglycaemia. A review based on 473 cases. *Diabetes* 21: 955-966 (1972)
- SELTZER, H.S.: Severe drug-induced hypoglycemia: a review. *Comprehensive Therapy* 5: 21-29 (1979)
- SELTZER, H.S.: Drug-induced hypoglycemia. A review of 1418 cases. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 18: 163-183 (1989)
- SEMINO, M.C., DEGAGLIARDINO, E.E., GAGLIARDINO, J.J.: Changes in insulin secretion and calcium distribution with B-cells induced by gliclazide. Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology 9: 787-791 (1987)
- SHAPIRO, E.T., VAN CAUTER, E., TILUL, H., GIVEN, B.D., HIRSCH, L., BEEBE, C., RUBENSTEIN, A.H., POLONSKY, K.S.: Glyburide enhances the responsiveness of the B-cell to glucose but does not correct the abnormal patterns of insulin secretion in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 69: 571-576 (1989)
- SHAW, K.M., WHEELLEY, M.S.G., CAMPBELL, D.B., WARD, J.D.: Home blood glucose monitoring in non-insulin-dependent diabetes: the effect of gliclazide on blood glucose and weight control, a multicentre trial. *Diabetic Medicine* 2: 484-490 (1985)
- SHIBA, T., KAJINUMA, H., SUZUKI, K., HAGURA, R., KAWAI, A. et al.: Serum gliclazide concentration in diabetic patients. Relationship between gliclazide and serum concentration. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2: 301-306 (1986)
- SHULMAN, G.I., ROTHMAN, D.L., JUE, T., STEIN, P., DEFONZO, R.A. et al.: Quantitation of muscle glycogen synthesis in normal subjects and subject with non-insulin-dependent diabetes by  $^{13}\text{C}$  nuclear magnetic resonance spectroscopy. *New England Journal of Medicine* 322: 233-228 (1990)
- SINAY, L.R., ARIAS, P., SCHNITMAN, M.A., DAMILANO, S.A., FAINGOLD, M.C. et al.: Diet only or diet sulfonylureas in mild type II diabetes (NIDDM)? Pathophysiological and therapeutic implications. *Acta Diabetologica* 25: 289-297 (1988)
- SICONOLFI-BAEZ, L., BANERJI, M.A., LEBOVITZ, H.E.: Characterization and Significance of Sulfonylurea Receptors. *Diabetes Care* 13: 2-8 (1990)
- SMIT SIBINGA, S.T., WIERINGS, R.A.: The effect of gliclazide on irradiation-induced experimental atheromathosis. In: KEEN et al. (eds.): Gliclazide and the treatment of diabetes. International Congress and Symposium Series No 20. Proceedings of the International Symposium, London, April 5-6, 1979, pp. 51-57, Academic Press and Royal Society of Medicine London, 1980
- Statistics from the Department of Drugs, Swedish Board of Health and Welfare, Uppsala, Sweden
- THOELKE, H., RATZMANN, K.P.: Häufigkeit des Sekundärversagens einer Sulfonylharnstofftherapie. *Dtsch. med. Wschr.* 114: 580-583 (1989)
- UMMENHOFER, C., PIJAWARI, D.: Kreuzallergie zwischen Sulfonamid-Diuretika Probenicid, Sulfametoxazol und Sulfonylharnstoffenen. *Dtsch. med. Wschr.* 104: 514-517 (1979)
- University Group Diabetes Program. *J. Amer. Med. Assoc.* 218: 1400-1410 (1971)
- VAN HAEFTEN, T.W., VENEMAN, T.F., GERICH, J.E., VAN DER VEEN, E.A.: Influence of gliclazide on glucose-stimulated insulin release in man. *Metabolism* 40: 751-755 (1991)
- VENEMAN, T.F., VAN HAEFTEN, T.W., VAN DER VEEN, E.A.: Effect of acute administration of gliclazide on the glucose sensitivity of pancreatic B-cells in healthy subjects. *Clinical Science* 81: 101-106 (1991)
- VILLEGAS-CINCO, A., FERNANDO, R.: A clinical trial of Diamicon in the treatment of adult onset diabetes in Filipinos. *Filipino Family Physician* 16: 1-4 (1978)
- VIOLI, F., DE MATTIA, G.C., ALESSANDRI, C., PERRONE, A., VEZZA, E.: The effects of gliclazide on platelet function in patients with diabetes mellitus. *Current Medical Research and Opinion* 8: 200-203 (1982)
- VON STOA, T., ABENHAIM, L.: Hypoglycemia in patients receiving glibenclamide vs gliclazide and other sulfonylureas: Epidemiological Data from the UK. Symposium of the 29th annual meeting of the European Association for the Study of Diabetes, 6-9. Sept. 1993, Istanbul, Türkei
- WAHLIN-BOLL, E., MELANDER, A., SARTOR, G., SCHERSTEN, B.: Influence of food intake on the absorption and effect of gliclazide in diabetics and in healthy subjects. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 18: 279-283 (1980)
- WAJCHENBERG, B.L., NERY, M., LEMA, C.E., SILVERIA, A.A., FLORALTI, P. et al.: Effect of prolonged glyclazide on blood glucose and plasma insulin response in obese patients with maturity-onset diabetes. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 27: 375-378 (1980)
- WAJCHENBERG, B.L., SANTOAURO, A., JVL.C., CHEREM, J.J., JVALERBI, D.A.C., CIURNO LILHO, A. et al.: Effect of gliclazide on non-insulin dependent diabetes mellitus. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 246: 313-319 (1988)
- WAJCHENBERG, B.L., SANTOAURO, A.T.M.G., GIANNELLA-NETO, D., BORGHI, V.C., PORELLI, R.N.: Short- and long-term gliclazide effects on pancreatic islet cell function and hepatic insulin extraction in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 17: 89-97 (1992)
- WARD, G., HARRISON, L.C., PROIETTO, J., AITKEN, P., NANKERVIS, A.: Gliclazide therapy is associated with potentiation of postbinding insulin action in obese, non-insulin-dependent diabetic subjects. *Diabetes* 24: 241-245 (1985)
- WING, J.R., PANZ, V.R., JOFFE, B.I., SEFTEL, H.C.: Changes in glucose disposal and cellular insulin binding in obese



## Medikamente

black southern African patients with type 2 diabetes mellitus before and after sulphonylurea therapy. *Diabetic Medicine* 10: 50–55 (1993)

WINOCOUR, P.H., DURRINGTON, P., KALSI, P., BHATNAGAR, D., ISHOLA, M., GORDON, C., JEACOCK, J., ANDERSON, D.C.: A one year prospective study of the effects of endogenous insulin reserve (assessed by C-peptide) on metabolic control following a programme of intensified management in insulin-dependent (Type I) diabetes mellitus. *Diabetologia* 3: 215–224 (1990)

ZIEGLER, O., DROUIN, P.: Hemobiological activity of gliclazide in diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice* 14 (Suppl. 2): 83–90 (1991)

ZIMMERMANN, G., VOGEL, L., WEBER, Th.: Diabetes-Hypertonie-Behandlung. *Therapiewoche* 36: 1385–1392 (1986)

ZINI, S., BEN-ARI, Y., ASHFORD, M.L.: Characterization of sulfonylurea receptors and the action of potassium channel openers on cholinergic neurotransmission in guinea pig isolated small intestine. *J. of Pharmacol. and Exp. Therapeutics* 259: 566–573 (1991)