

Perorálne antidiabetiká a ich vplyv na endotelovú dysfunkciu

Veronika Drobná¹, Stanislava Jankyová², Jana Tisoňová¹, Andrej Dukát³, Viera Kristová¹, Agáta Mačugová¹, Lenka Kostková¹, Martin Wawruch¹

¹Ústav farmakológie a klinickej farmakológie, LF UK, Bratislava

²Katedra farmakológie a toxikológie, FaF UK, Bratislava

³II. interná klinika, LF UK a FNsP, Bratislava

Poškodenie ciev predstavuje najčastejšiu komplikáciu diabetes mellitus (DM). Terapia DM sa preto orientuje nielen na úpravu hodnôt glykémie, ale aj na prevenciu a liečbu cievneho poškodenia. Niektoré skupiny v súčasnosti používaných antidiabetík majú endotelovo-protektívne vlastnosti, ktoré nie sú iba dôsledkom ich účinku na hladinu glykémie. Sú perspektívnymi nástrojmi pre znižovanie kardio-vaskulárnej morbidity a mortality u diabetikov. Predložená práca sa zaoberá jednotlivými skupinami antidiabetík z hľadiska ich vplyvu na endotelovú dysfunkciu u pacientov s DM 2. typu.

Kľúčové slová: antidiabetiká, endotelová dysfunkcia, diabetes mellitus.

Influence of oral antidiabetic agents on endothelial dysfunction

Vascular damage represents the most frequent complication of diabetes mellitus (DM). Therefore therapy of DM should be focused not only on the adjustment of blood glucose level, but also on the prevention and treatment of vascular damage. Some of currently used antidiabetic agents show endothelium-protective properties that are not directly linked to their glucose-lowering effect. They represent promising tools for the reduction of cardiovascular morbidity and mortality in patients suffering from DM. This paper characterizes individual groups of antidiabetic agents regarding their influence on endothelial dysfunction in patients with type 2 DM.

Key words: antidiabetics, endothelial dysfunction, diabetes mellitus.

Klin Farmakol Farm 2011; 25(1): 35–40

Úvod

Diabetici sú vystavení dvoj- až štvornásobne vyššiemu riziku kardiovaskulárnych ochorení ako zvyšok populácie. Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) v informácii o diabetes mellitus (DM) uvádza, že v roku 2005 zomrelo na DM 1. a 2. typu približne 1,1 milióna ľudí a toto číslo by sa malo do roku 2030 viac než zdvojnásobiť (1). Hyperglykémia sa vo vysokej miere spolupodieľa na vzniku a rozvoji endotelovej dysfunkcie u diabetikov, ktorá je ďalej základom pre rozvoj diabetickej mikro- a makroangiopatie. Pre subklinické štádium aterosklerózy je charakteristické poškodenie endotelovej funkcie v čase, keď ešte nie je možné diagnostikovať ochorenie na základe štrukturálnych zmien cievnej steny. Endotelová dysfunkcia je prítomná u všetkých diabetikov a tiež u mnohých pacientov s porušenou toleranciou glukózy, zvýšenou glykémiou nalačno a pri metabolickom syndróme.

Terapia DM by sa preto okrem úpravy hodnôt glykémie mala zamerať na prevenciu a liečbu cievneho poškodenia. Niektoré skupiny používaných antidiabetík majú endotelovo-protektívne vlastnosti, ktoré nie sú iba dôsledkom ich účinku na hladinu glykémie. Sú perspektívnymi nástrojmi pre znižovanie kardiovaskulárnej mortality u diabetikov (2).

Patofyziológia endotelovej dysfunkcie

Endotel predstavuje dynamický endokrinný orgán, ktorý zohráva rozhodujúcu úlohu v cievnej homeostáze tým, že vylučuje látky, ktoré ovplyvňujú nielen cievny tonus, aktivitu trombocytov, koagulačné faktory, ale vplyvajú aj na cievny zápal, proliferáciu a migráciu buniek. Poškodenie funkcií endotelu – endotelová dysfunkcia – sa prejavuje zníženou schopnosťou endotelu adekvátne odpovedať na vazodilatačné stimuly. Je sprevádzaná zvýšenou tvorbou prozápalových cytokínov a adhezívnych molekúl, narušením fibrinolytickej rovnováhy plazmy a proliferáciou hladkosvalovej vrstvy artérie. Endotelová dysfunkcia sprevádza viaceré patologické stavy, ako sú napr. ateroskleróza, hypertenzia, hypercholesterolémia alebo diabetes mellitus. Najvýznamnejším vazodilatačným mediátorom konštitutívne produkovaným endotelom je oxid dusnatý (NO), ktorý zohráva významnú úlohu v mnohých procesoch regulácie cievneho tonusu ako aj agregácie trombocytov a zápalovej reakcie. Znížená dostupnosť NO je charakteristická pre endotelovú dysfunkciu a má podiel na zhoršenej endotelovo – závislej vazodilatacii (3, 4).

Jednou z príčin porušenia funkcií endotelu pri DM je pretrvávajúca hyperglykémia, ktorá

sa podieľa na zvýšenej produkcii voľných kyslíkových radikálov. Bunky endotelu sa dostávajú do stavu oxidačného stresu, ktorý priamo poškodzuje štrukturálne komponenty buniek a aktivuje stresové kinázy, napr. JNKs/SAP kinázu (c-Jun N-terminal/stress activated protein kinase), p38-MAP kinázu (mitogen-activated protein kinase). Aktiváciou stresových kináz sa zvýši aktivita nukleárneho transkripčného faktora NF-κB, ktorý sa podieľa na zvýšenej expresii endotelínu-1, receptora pre koncové produkty pokročilej glykácie (advanced glycation endproducts, AGEs), viacerých prozápalových cytokínov a adhezívnych molekúl VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule), ICAM-1 (intercellular adhesion molecule). Superoxidový radikál reaguje s NO a tvorí s ním peroxynitritový radikál, taktiež oxiduje kofaktory endotelovej NO-syntázy (eNOS) a destabilizuje dimérnu štruktúru tohto enzýmu, čím znižuje jeho aktivitu. Výsledkom je znížená dostupnosť NO, migrácia leukocytov do cievnej steny, zápalový proces, protrombogénny stav a náchylnosť cievnej steny k vazokonstrikcii (5). Pri pretrvávajúcej hyperglykémii dochádza k neenzymatickej glykácii proteínov a lipidov, z ktorých ďalšou transformáciou vznikajú AGEs. Väzbou AGEs na vlastný receptor dochádza k aktivácii transkripčného faktora NF-κB a k zníženiu

expresie eNOS. AGEs tak nepriamo spôsobujú proliferáciu väziva, zmnoženie extracelulárnej hmoty a zhrubnutie bazálnej membrány (6).

Diabetická dyslipidémia je ďalším z faktorov, ktorý zohráva úlohu v rozvoji proaterogénneho stavu a úzko súvisí s inzulínovou rezistenciou. Je pre ňu charakteristická zvýšená hladina celkového cholesterolu, triacylgcerolov a nízka koncentrácia HDL. Dochádza tiež k zvýšeniu frakcie malých denzných častíc LDL, ktoré ľahšie prenikajú endotelom. Dyslipidémia vedie k zvýšenému ukladaniu oxidovaného LDL do cievnej steny. Lipoproteíny sa ukladajú do cievnej steny aj vo forme komplexov s AGEs, ktoré sa v makrofágoch odbúravajú pomalšie ako oxidované LDL. Oxidovaný LDL taktiež zvyšuje expresiu AT₁ receptora pre angiotenzín II a hladinu angiotenzinogénu a angiotenzínových peptidov v plazme, čím podporuje prevahu vazokonstriktčných pôsobkov pri endotelovej dysfunkcii. Okrem toho spomaľuje odbúravanie asymetrického dimetylarginínu (ADMA), ktorý je kompetitívnym inhibítorom eNOS. ADMA vytesňuje z väzobného miesta prirodzený substrát eNOS – L-arginín (4).

Endotelová dysfunkcia je pri metabolických ochoreniach spojená s inzulínovou rezistenciou. Pri oboch patologických stavoch zohráva kľúčovú úlohu hyperglykémia, dyslipidémia, oxidačný stres a pre obe je typická prítomnosť zápalu. Spomedzi antidiabetík ovplyvňujú endotelovú dysfunkciu najvýraznejšie práve tie

liečivá, ktoré zvyšujú citlivosť periférnych tkanív na inzulín (metformín, tiazolidíndióny). Znížená endotel dependentná vazodilatácia v inzulín-rezistentných stavoch je pravdepodobne spôsobená nedostatočnou produkciou NO v endoteli závislou na inzulíne (7, 8).

Diagnostika endotelovej dysfunkcie a kardiovaskulárne riziko

V súčasnosti sa v Európskej únii a podobne aj v USA stanovuje kardiovaskulárne riziko pacientov na základe prítomnosti a závažnosti kardiovaskulárnych rizikových faktorov. V Európskej únii je pre individuálne hodnotenie kardiovaskulárneho rizika používaný systém HeartScore (9). Systém vychádza zo zhodnotenia rizikových faktorov u konkrétného pacienta: vek, pohlavie, fajčenie, systolický krvný tlak a celkový cholesterol. Výsledkom je odhad rizika fatálnej kardiovaskulárnej príhody v priebehu 10 rokov. Pacienti sa nachádzajú v oblasti vysokého rizika v prípade, ak desaťročné riziko fatálnej kardiovaskulárnej príhody je > 5 %. Pacienti s DM 1. a 2. typu sú automaticky zaradení do oblasti vysokého rizika. Pre svoje jednoduché používanie a prispôsobenie sa regiónu je HeartScore výhodným a často používaným nástrojom pre lekárov v našich podmienkach. Niektorí autori však poukazujú na obmedzenia tohto systému akými sú: nezohľadnenie ďalších rizikových faktorov (napr. obezita, porušený metabolizmus glukózy), absencia tabuliek pre zhodnotenie

kardiovaskulárneho rizika u diabetikov a pacientov s metabolickým syndrómom, nie je zohľadnené riziko nefatálnych kardiovaskulárnych príhod (10). Niektorí autori považujú za alternatívu tabuľkového hodnotenia zavedenie neinvazívnych zobrazovacích metód do praxe. Vyšetrenie endotelovej funkcie ultrasonografiou brachiálnej artérie meraním vazodilatácie závislej od prietoku (flow mediated dilation, FMD) je dnes súčasťou „endpointov“ mnohých klinických štúdií podobne ako hodnotenie intimomediálnej hrúbky cievnej steny (11). Ďalšou možnosťou diagnostiky endotelovej dysfunkcie je stanovenie biomarkerov porušenej funkcie endotelu v plazme (ADMA, redukovaná a oxidovaná forma glutatiónu, von Willebrandov faktor, VCAM-1, ICAM-1, endotelové progenitorové bunky atď.) (12).

Zo spomínaných metód je v klinických štúdiách najčastejšie používaná FMD. Ide o neinvazívne ultrasonografické meranie priemeru brachiálnej artérie po zvýšení šmykového napätia v cieve (shear stress) pomocou sfyngomanometrickej manžety. Výsledky získané meraním FMD na brachiálnej artérii možno extrapolovať na celú cirkuláciu (napr. koronárne cievy), keďže endotelová dysfunkcia predstavuje systémový jav (13). Výhodou FMD je neinvazívnosť, finančná dostupnosť a jednoduché prevedenie. Na druhej strane biologická variabilita a rozdiely v metodických prístupoch spôsobujú, že FMD je slabó reprodukovateľným diagnostickým

Tabuľka 1. Účinok antidiabetík na pokles glykovaného hemoglobínu (HbA1C) (upravené podľa 71, 72)

	deriváty sulfonylurey	deriváty meglitinidu	metformín	tiazolidíndióny	akarbóza	agonisti GLP-1 receptorov	inhibitory DPP-IV
priemerná hodnota poklesu HbA1C (%)	0,8–2,0	0,5–2,0	1,5–2,0	1,4–2,6	0,7–1,0	0,6–1,5	0,5–1,0

Tabuľka 2. Porovnanie účinkov antidiabetík na endotelovú dysfunkciu a vybrané kardiovaskulárne rizikové faktory (upravené podľa 2, 73, 74)

parameter	Deriváty sulfonylurey	Deriváty meglitinidu	Metformín	Tiazolidíndióny	Akarbóza	Agonisti GLP-1 receptorov	Inhibitory DPP-IV
Hmotnosť pacienta	↑	↑	=	↑	=	↓	=
Priaznivý vplyv na FMD	=	=**	+	+	=**	?	?
Oxidačný stres	=/(↓)*	=	↓	↓	↓	?	?
IMT	=	=	=/↓	↓	↓	?	?
Antiagregačné účinky	=/(+)*	=/+	+	=/+	=	?	?
PAI-1	=	↓	↓	↓	=	?	?
Hyperinzulinémia	↑	↑	↓	↓	=	=	=

↑ zvyšuje (hladinu), ↓ znižuje (hladinu), = nemení (hladinu/daný parameter ostáva bez zmeny/nemá uvedené účinky), + má uvedené účinky, ? o účinkoch liečiva v dostupnej literatúre zatiaľ neexistujú dostačujúce informácie
GLP-1 glucagon-like peptide-1; DPP-IV dipeptidylpeptidáza-IV; FMD flow mediated dilation, od prietoku závislá vazodilatácia; IMT intimomediálna hrúbka; PAI-1 plasminogen aktivator inhibitor-1, inhibitor aktivátora plazminogénu-1
* platí najmä pre gliklazid
** akarbóza a der. meglitinidu pôsobia priaznivo na postprandiálnu FMD po jednej dávke. O účinkoch dlhodobého užívania týchto liečiv na endotelovú dysfunkciu neexistujú v dostupnej literatúre dostačujúce informácie

nástrojom. Riešenie tohto problému sa našlo v technických vylepšeniach metodiky, avšak pre multicentrické štúdie sa odporúča merať FMD na jednom pracovisku.

Diagnostika endotelovej dysfunkcie by mohla nájsť uplatnenie pri rozhodovaní o ďalšom screeningu nemanifestovaného koronárneho ochorenia u asymptomatických diabetikov. V štúdií DIAD (Detection of silent myocardial Ischemia in Asymptomatic Diabetics) až 41 % všetkých nálezov ischémie myokardu sa zistilo u pacientov s DM 2. typu bez príznakov koronárneho poškodenia. Títo mali menej ako 2 kardiovaskulárne rizikové faktory (14).

Spomínané metódy sú zatiaľ iba experimentálnym nástrojom používaným v podmienkach klinických štúdií a ich zavedenie do klinickej praxe ostáva otázkou vzdialenej budúcnosti.

Antidiabetiká a endotelová dysfunkcia Deriváty sulfonylurey

V 70tych rokoch bol uverejnený výsledky štúdie UGDP (University Group Diabetes Program). Zvýšená mortalita bola zaznamenaná u pacientov s DM 2. typu, ktorí boli liečení tolbutamidom v porovnaní s chorými, ktorým bolo podávané placebo alebo inzulín (15). V súčasnosti používané deriváty sulfonylurey sú pokladané za liečivá s neutrálnym vplyvom na kardiovaskulárnu mortalitu u pacientov s DM 2. typu (16). V dostupnej literatúre existuje len málo štúdií, ktoré by sa zaoberali vplyvom derivátov sulfonylurey na parametre endotelovej dysfunkcie.

Pokiaľ ide o endotelovo-protektívne účinky, zo skupiny derivátov sulfonylurey druhej generácie vyniká gliklazid. Na rozdiel od iných derivátov sulfonylurey sa líši prítomnosťou heterocyklického jadra obsahujúceho dusík s endocyklickou väzbou. Viaceré experimentálne a menšie klinické štúdie poukazujú na schopnosť gliklazidu vychytávať voľné kyslíkové radikály. Kontrolované klinické štúdie potvrdili zníženie hladiny produktov lipidovej peroxidácie v plazme a zvýšenie celkovej antioxidačnej kapacity plazmy (17–19). Gliklazid *in vitro* znížil adhéziu monocytov na endotelové bunky indukovanú produktami oxidačného stresu a glykácie proteínov (20). Gliklazid tiež priaznivo ovplyvnil hladiny markerov oxidačného stresu u pacientov s DM 2. typu výraznejšie ako glibenklamid (21). Fibrinolytickú aktivitu plazmy obnovuje gliklazid zvýšením aktivity tkaninového aktivátora plazminogénu (t-PA) (22). Liečba gliklazidom v otvorenej klinickej štúdií viedla tiež k zníženiu hladiny inhibítora aktivá-

tora plazminogénu-1 (PAI-1) a redukcii ADP-dependentnej agregácie doštičiek u pacientov s DM 2. typu (23). Uvedeným hemodynamickým a vaskulárnym vlastnostiam sa pripisuje podiel na zlepšení prognózy diabetickej retinopatie (24). Chýbajú však väčšie randomizované klinické štúdie, ktoré by potvrdili význam priaznivých vaskulárných účinkov gliklazidu pri znižovaní kardiovaskulárneho rizika. V klinickej štúdií ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) bola na súbore 11 140 pacientov s DM 2. typu skúmaná účinnosť gliklazidu s modifikovaným uvoľňovaním na mikro- a makrovaskulárne komplikácie (25). Gliklazid bol v priebehu liečby dopĺňaný podľa potreby inými perorálnymi antidiabetikami. Došlo k významnému poklesu rozvoja diabetickej nefropatie v skupine liečenej gliklazidom, avšak pokles incidencie infarktu myokardu a kardiovaskulárnej mortality sa nepodarilo dokázať. Dôvodom bol pravdepodobne častejší výskyt hypoglykemických stavov pri kontrole glykémie derivátmi sulfonylurey.

Istú nádej pre deriváty sulfonylurey ako endotelovo-protektívnych liečiv prináša výskum, ktorý sa zaoberá syntézou chimérnych molekúl. Ide o hybridné molekuly, ktoré vznikajú pridaním funkčnej skupiny k farmakologicky aktívnej molekule, čím sa rozšíri jej farmakodynamický profil. Pridanie NO donorovej skupiny ku molekule podobnej glibenklamidu by umožnilo zachovanie antidiabetických účinkov a zároveň získanie nových vazoprotektívnych vlastností (26).

Deriváty meglitinidu

Analóg meglitinidu, repaglinid, bol uvedený na trh koncom 90tych rokov. Podobne ako deriváty sulfonylurey, aj repaglinid a nateglinid pôsobia ako inzulínové sekretagógá. Deriváty meglitinidu majú na rozdiel od sulfonylureových derivátov kratší polčas účinku a taktiež menšie riziko vzniku hypoglykémie. Účinky derivátov meglitinidu na endotelovú dysfunkciu boli skúmané iba v niekoľkých klinických štúdiách. Podávanie repaglinidu viedlo k zníženiu postprandiálnej hladiny PAI-1, fibrinogénu, voľných mastných kyselín a triacylglycerolov u pacientov s DM 2. typu v porovnaní so skupinou chorých užívajúcich glimepirid (27). U pacientov s porušenou toleranciou glukózy jednorázové podanie repaglinidu viedlo k zlepšeniu endotelovej dysfunkcie pri glukózovom tolerančnom teste (28). Podávanie nateglinidu u pacientov s DM 2. typu viedlo k redukcii hrúbky intimomediálnej vrstvy v karotídach a k poklesu hladiny triacylglyce-

rolov a CRP (29). Priaznivé vaskulárne účinky repaglinidu a nateglinidu súvisia s ich účinkom na hladinu glukózy, neprejavili sa však v dlhodobých štúdiách na znížení kardiovaskulárneho rizika. Dvojito zaslepená randomizovaná štúdia NAVIGATOR (Nateglinide and Valsartan Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research) hodnotila výsledky získané na súbore 9 306 pacientov s porušenou toleranciou glukózy s prítomným kardiovaskulárnym ochorením alebo kardiovaskulárnym rizikovým faktorom (30). Cieľom štúdie bolo porovnať incidenciu diabetu a kardiovaskulárných príhod medzi skupinami, ktorým bol podávaný nateglinid, valsartan alebo placebo. Podávanie nateglinidu neznížilo incidenciu diabetu ani neovplyvnilo kardiovaskulárne riziko u týchto pacientov.

Metformín

Zo všetkých používaných perorálnych antidiabetík má najlepšie podložené kardiovaskulárne protektívne účinky metformín. Užívanie metformínu nevedie k zvýšeniu hmotnosti pacienta. Metformín zlepšuje utilizáciu glukózy v periférnych tkanivách a na rozdiel od derivátov sulfonylurey má euglykemizujúci účinok. Vďaka týmto vlastnostiam sa stal metformín liekom prvej voľby u pacientov s DM 2. typu. Metformín pôsobí priaznivo na lipidový profil – znižuje hladinu triacylglycerolov a LDL. Zvýšenie hladiny HDL pri užívaní metformínu nebolo potvrdené (31).

Štúdia UKPDS hodnotila vplyv tesnej kontroly glykémie na rozvoj mikro- a makroangiopatií na súbore 4 705 pacientov s novo diagnostikovaným DM 2. typu (32). Metformín výrazne znížil incidenciu infarktu myokardu, mortalitu súvisiacu s DM a celkovú mortalitu oproti kontrolnej skupine liečenej výlučne režimovými opatreniami. Podľa autorov štúdie tento efekt nezávisí len od účinku metformínu na glykémiu, keďže hladina glukózy bola rovnako dobre kontrolovaná aj v skupine s derivátmi sulfonylurey alebo inzulínom. V týchto skupinách však k významnému zlepšeniu spomínaných „endopointov“ nedošlo.

Priaznivé kardiovaskulárne účinky metformínu na súboroch pacientov s DM 2. typu potvrdili aj retrospektívne analýzy patientskych registrov (33, 34). Príkladom je analýza Saskatchewanskej databázy na súbore 12 272 pacientov s DM 2. typu. Analýza spracovávala údaje o pacientoch s DM 2. typu, ktorí začínali užívať perorálne antidiabetikum bez predchádzajúcej liečby. U pacientov užívajúcich metformín bola znížená kardiovaskulárna mortalita o 36 % v porovnaní s chorými, ktorí užívali deriváty sulfonylurey (33).

Podávanie metformínu viedlo tiež k zlepšeniu endotel dependentnej vazodilatácie u normoglykemických žien so syndrómom polycystických ovárií, u pacientov s metabolickým syndrómom a u pacientov s DM 2. typu (35–37). Na jeho endotelovo-protektívnom pôsobení sa podieľa najmä zlepšenie inzulínovej rezistencie a s ňou súvisiaca zvýšená produkcia NO v endoteli. Metformín pravdepodobne zasahuje do aktivácie eNOS a znižuje plazmatické hladiny ADMA a tak sa podieľa na zlepšení endotelovej dysfunkcie (38, 39). Metformín priaznivo pôsobí na oxidačný stres prostredníctvom stimulácie antioxidantných systémov. Za antioxidantné účinky zodpovedá nielen kontrola hladiny glykémie, ale aj priamy zásah do formácie reaktívnych medziproduktov AGEs (40). Metformín taktiež znižuje expresiu adhezívnych molekúl priamym účinkom na endotel prostredníctvom ovplyvnenia exprese transkripčných faktorov (napr. NF- κ B) (41, 42).

Tiazolidíndióny

V 90tych rokoch minulého storočia boli na trh uvedené tiazolidíndióny a pomerne rýchlo našli uplatnenie v terapii DM 2. typu. Zlepšenie endotelovej dysfunkcie po liečbe tiazolidíndiónmi potvrdzujú menšie štúdie na pacientoch s DM 2. typu, a porušenou toleranciou glukózy ako aj u zdravých ľudí (43–45). Taktiež bolo dokázané zníženie oxidačného stresu v myokarde a zlepšenie perfúzie myokardu popri zvýšení FMD u pacientov s DM 2. typu užívajúcich tiazolidíndióny (46). V štúdií porovnávajúcej účinky pioglitazónu s glimepiridom pri rovnakej glykemickej kontrole došlo k zlepšeniu endotelovej dysfunkcie u pacientov s DM 2. typu užívajúcich pioglitazón (43).

Predpokladá sa, že zlepšenie funkcie endotelu je dané zvýšenou produkciou NO v dôsledku zlepšenia inzulínovej rezistencie (47). Tiazolidíndióny sú agonisti PPAR γ receptora, ktorý zohráva úlohu pri regulácii metabolizmu lipidov, glukózy, ale aj pri zápale. Aktiváciou PPAR γ receptora dochádza k zvýšeniu exprese glukózových transportérov a zároveň sa zvyšuje citlivosť periférnych tkanív na inzulín. Tiazolidíndióny vďaka agonizmu na PPAR γ inhibujú expresiu PAI-1, TNF α , adhezívnych molekúl VCAM-1 a ICAM-1 a nukleárneho transkripčného faktora NF- κ B (48, 49).

Pioglitazón priaznivo ovplyvňuje lipidový profil u diabetikov – zvyšuje hladinu HDL a znižuje hladinu triacylglycerolov. Rosiglitazón tiež zvyšuje hladinu HDL cholesterolu a mierne zvyšuje koncentráciu triacylglycerolov v krvi.

Podávanie tiazolidíndiónov vedie k miernemu zvýšeniu hladiny LDL, ale zároveň sa znižuje podiel malých denzných LDL častíc, ktoré sú spájané so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom pri dyslipoproteínémii (31).

V nedávnej intervenčnej štúdii bola pri nízkej jednorázovej dávke rosiglitazónu už po 6 hodinách zvýšená FMD u neobéznych zdravých mužov bez ovplyvnenia hladiny glukózy, inzulínu, zápalových cytokínov alebo lipidového profilu (45). Autori štúdie predpokladajú, že za tento rýchly účinok na endotel dependentnú vazodilatáciu nezodpovedajú metabolické ani protizápalové vlastnosti tiazolidíndiónov, ale že je výsledkom ich priameho pôsobenia na produkciu NO v endoteli.

V posledných rokoch bola často diskutovaná otázka bezpečnosti tiazolidíndiónov. Retencia tekutín a zvýšenie hmotnosti pacienta pozorované pri tiazolidíndiónoch patria medzi nežiaduce účinky, ktoré zvlášť pri rizikovom pacientovi s DM 2. typu vyvolávajú obavy. Nissen, a kol. (2007) vo svojej metanalýze zistili zvýšené riziko infarktu myokardu súvisiace s podávaním rosiglitazónu (50). Výsledky subanalýzy nedávnej štúdie RECORD (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of glycaemia in Diabetes) poukázali na zvýšené riziko kongestívneho srdcového zlyhania u pacientov s DM 2. typu užívajúcich rosiglitazón (51). Tieto zistenia viedli k deregistácii rosiglitazónu v štátoch Európskej únie a k sprísneniu podmienok užívania tiazolidíndiónov v USA.

Prospektívna randomizovaná štúdia PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events) nepotvrdila účinnosť tiazolidíndiónov vo svojich primárnych „endpointoch“ – celková mortalita, nefatálny infarkt myokardu, akútny koronárny syndróm, revaskularizácia alebo amputácia (52). Nedávna metaanalýza štúdií s pioglitazónom, ktorá brala do úvahy aj výsledky štúdie PROactive, však potvrdila celkové zníženie kardiovaskulárneho rizika u diabetických pacientov užívajúcich toto liečivo (53). Kardiotoxické účinky rosiglitazónu teda pravdepodobne nepredstavujú skupinový efekt tiazolidíndiónov. Pioglitazón je v súčasnosti jediným registrovaným tiazolidíndiónom v štátoch EÚ.

Akarbóza

Akarbóza je liečivo (uvedené na trh v 90tych rokoch), ktoré pôsobí inhibíciou alfa-glukozidázy v tenkom čreve, čím tlmí vstrebávanie glukózy. V súčasnosti sa akarbóza používa v terapii DM len zriedkavo. Viaceré štúdie skúmali vplyv jedinej dávky akarbózy na postprandiálnu glyké-

miu a endotelovú dysfunkciu u pacientov s DM 2. typu alebo porušenou toleranciou glukózy. U pacientov, ktorí po jedle užili akarbózu došlo k zlepšeniu endotelovej dysfunkcie vďaka zníženiu postprandiálnej hyperglykémie (54, 55). O zlepšení endotelovej dysfunkcie u pacientov s DM 2. typu po dlhodobom užívaní akarbózy existujú sporné dôkazy (56, 57).

Multicentrická dvojito-zaslepená placebom kontrolovaná štúdia STOP NIDDM (Study to Prevent Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus) mala za cieľ zhodnotiť účinok akarbózy v prevencii rozvoja DM 2. typu na súbore 1 368 pacientov s porušenou toleranciou glukózy. Výsledky ukázali výrazné zníženie kardiovaskulárneho rizika u pacientov liečených akarbózou oproti placebo (58). Subanalýza štúdie STOP NIDDM udáva spomalenie progresie intimo-mediálnej hrúbky po ročnej liečbe akarbózou oproti placebo (59). Predpokladá sa, že dôvodom je zlepšenie endotelovej dysfunkcie v dôsledku zníženia postprandiálneho oxidačného stresu vznikajúceho pri hyperglykémii. Keďže štúdia nebola pôvodne dizajnovaná pre hodnotenie účinku akarbózy na kardiovaskulárne riziko, bola neskôr kritizovaná pre nevhodný výber zaslepenia, nevhodné kritériá selekcie účastníkov a analýzu výsledkov.

Metaanalýza, ktorá porovnávala výsledky 41 klinických štúdií hodnotiacich účinky inhibítorov α -glukozidázy (akarbóza, miglitol a voglibóza), nepotvrdila vplyv látok tejto skupiny na kardiovaskulárnu morbiditu alebo mortalitu (60). Na potvrdenie protektívnych účinkov akarbózy na kardiovaskulárny systém sú potrebné ďalšie randomizované klinické štúdie.

Liečivá založené na účinku inkretínov

Liečivá pôsobiace zosilnením inkretínového účinku sú najnovšími antidiabetikami. Ich prvý predstaviteľ – exenatid – bol uvedený na európsky trh v roku 2006. Inkretíny – glukagónu podobný peptid-1 (glucagon like peptide, GLP-1) a glukózodependentný inzulínotropný polypeptid (glucose-dependent insulinotropic peptide, GIP) sú endokrinné pôsobky produkované intestinálnymi L-bunkami po prijatí potravy. Okrem svojho inzulínotropného účinku potláčajú sekréciu glukagónu. Ich pôsobením dochádza k spomaleniu vyprázdňovania žalúdka a zníženiu príjmu potravy. V antidiabetickej terapii sa využívajú syntetické analógy GLP-1 – exenatid a liraglutid, ktorí pôsobia na GLP-1 receptory a zároveň nie sú degradovaní dipeptidylpeptidázou IV (DPP-IV) ako je tomu pri prirodzenom GLP-1. Alternatívou agonistov

GLP-1 receptorov je zníženie degradácie inkretínov blokádou DPP-IV. Inhibítormi DPP-IV sú sitagliptín a vildagliptín. Tieto nové molekuly sú perspektívne aj z hľadiska ovplyvnenia endotelovej dysfunkcie a kardiovaskulárneho rizika. Napriek tomu, že exenatid a liraglutid sa podávajú subkutánne, považovali sme za potrebné uviesť ich v našom článku, keďže sú súčasťou modernej liečby DM 2. typu.

Viaceré experimentálne a klinické štúdie skúmali vplyv analógu GLP-1 liraglutidu na hladinu biomarkerov endotelového poškodenia. Liraglutid znižoval *in vitro* hladinu PAI-1 a VCAM-1 (61). V klinických štúdiách liraglutid znížil hladinu CRP, PAI-1 a triacylglycerolov (62). Podobne, exenatid u obéznych mužov s DM 2. typu sa podieľal na znížení hladiny CRP a triacylglycerolov. U pacientov s DM 2. typu prirodzený GLP-1 podaný intravenóznou infúziou zlepšil od endotelu závislú vazodilatáciu (63, 64).

Klinické štúdie na menších súboroch pacientov hodnotili vplyv agonistov GLP-1 receptorov na niektoré kardiovaskulárne rizikové faktory. V klinickej štúdii realizovanej na obéznych mužoch došlo po užívaní exenatidu nielen k očakávanej redukcii hmotnosti a kontrole glykémie, ale aj k významnému zvýšeniu plazmatickej hladiny HDL a zníženiu triacylglycerolov (65). Predpokladá sa tiež, že agonisti GLP-1 receptorov pôsobia priaznivo pri srdcovom zlyhávaní (66). Po podávaní sitagliptínu, inhibítora DPP-IV, počas 4 týždňov pacientom s DM 2. typu došlo k zvýšeniu počtu cirkulujúcich endotelových progenitorových buniek, ktorých nízka hladina je spájaná s porušenou funkciou endotelu (67).

Závažné riziko liečby agonistami GLP-1 receptorov predstavuje akútna pankreatitída, ktorá bola pozorovaná pri exenatide aj pri liraglutide (68). Účinnosť a bezpečnosť týchto liečiv pri dlhodobom užívaní bude potrebné overiť ďalšími klinickými štúdiami.

Záver

Najdôležitejším kritériom pre výber vhodného perorálneho antidiabetika v terapii DM 2. typu je optimálna kompenzácia glykémie. Niektoré súčasne používané perorálne antidiabetiká majú kardiovaskulárne účinky, ktoré presahujú ich vplyv na hladinu glukózy. Priaznivé ovplyvnenie endotelovej dysfunkcie by popri úspešnej glykemicko-kontrolnej kontrole mohlo spomaliť progresiu vaskulárneho poškodenia u diabetikov.

Metformín a pioglitazón sú liečivá, ktoré priaznivo pôsobia na endotelovú dysfunkciu a je

u nich dokázané zníženie kardiovaskulárneho rizika u pacientov s DM 2. typu. Endotelovo-protektívne vlastnosti metformínu a pioglitazónu vyplývajú sčasti z ich účinku na inzulínovú rezistenciu, ale zároveň sa pri nich uplatňujú aj iné mechanizmy (napr. znižovanie oxidačného stresu, zabránenie formácie AGEs, priamy účinok na aktivitu eNOS, pôsobenie na expresiu adhezívnych molekúl a prozápalových cytokínov). Perspektívnymi látkami z hľadiska vplyvu na endotelovú dysfunkciu a ovplyvnenia kardiovaskulárneho rizika sú agonisti GLP-1 receptorov a inhibítory DPP-IV. Ich účinnosť a bezpečnosť bude nutné preveriť ďalšími klinickými štúdiami. Zlepšenie endotelovej dysfunkcie pri podávaní akarbozy a derivátov meglitinidu vyplýva z lepšej postprandiálnej kontroly glykémie. Deriváty sulfonylurey nemožno pokladať na základe dostupných dát za endotelovo-protektívne liečivá, napriek tomu, že gliklazid má niektoré priaznivé hemovaskulárne účinky (69, 70).

Zavedenie diagnostiky endotelovej dysfunkcie a jej terapie do praxe musí predchádzať definovanie cieľovej skupiny pacientov ako aj zjednotenie a štandardizácia diagnostických postupov. Potenciálny benefit včasného terapeutického zásahu do procesov endotelovej dysfunkcie by mal byť zhodnotený v dlhodobých klinických štúdiách.

Podakovanie:

Práca bola podporená grantom VEGA
1/0135/09.

Literatúra

1. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>, 13. 12. 2010.
2. Macfarlane DP, Paterson KR, Fisher M. Oral antidiabetic agents as cardiovascular drugs. *Diab Obes Metab* 2007; 9: 23–30.
3. Grover-Páez F, Zavalza-Gómez AB. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk factors. *Diab Res Clin Pr* 2009; 84: 1–10.
4. De Vriese AS, Verbeuren TJ, de Voorde JV, Lameire NH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Brit J Pharmacol* 2000; 130: 963–974.
5. Förstermann U, Münzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease. *Circulation* 2006; 113: 1708–1714.
6. Goh SY, Cooper ME. The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocr Metab* 2008; 93: 1143–1152.
7. Tabit CE, Chung WB, Hamburg NM, Vita JA. Endothelial dysfunction in diabetes mellitus: molecular mechanisms and clinical implications. *Rev Endocr Metab Disord*. 2010; 11: 61–74.
8. Cersosimo E, DeFronzo R. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases. *Diabetes Metab Res* 2006; 22: 423–436.
9. <http://www.heartscore.org/Pages/Scientificbg.aspx>, 15. 12. 2010.
10. Graham IM. The importance of total cardiovascular risk assessment in clinical practice. *Eur J Gen Pract* 2006; 12: 148–155.

11. TerAvest E, Stalenhoef AFH, de Graaf J. What is the role of non-invasive measurements of atherosclerosis in individual cardiovascular risk prediction? *Clin Sci* 2007; 112: 507–516.
12. Ribeiro F, Alves AJ, Teixeira M, Ribeiro V, Duarte JA, Oliveira J. Endothelial function and atherosclerosis: circulatory markers with clinical usefulness. *Rev Port Cardiol*. 2009; 28: 1121–1151.
13. Celermajer DS, Sorensen KE, Bull C, Robinson J, Deanfield JE. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1468–1474.
14. Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004; 27: 1954–1961.
15. Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, Klimt CR. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes II. Mortality results. *Diabetes* 1970; 19: 789–830.
16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853.
17. Noda Y, Mori A, Packer L. Gliclazide scavenges hydroxyl, superoxide and nitric oxide radicals: an ESR study. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1997; 96: 115–124.
18. Jennings PE, Belch JJ. Free radical scavenging activity of sulfonylureas: a clinical assessment of the effect of gliclazide. *Metabolism*. 2000; 49: 23–26.
19. O'Brien RC, Luo M, Balazs N, Mercuri J. In vitro and in vivo antioxidant properties of gliclazide. *J Diabetes Complications* 2000; 14: 201–206.
20. Renier G, Desfaits AC, Serri O. Gliclazide decreases low-density lipoprotein oxidation and monocyte adhesion to the endothelium. *Metabolism* 2000; 49: 17–22.
21. Chugh SN, Dhawan R, Kishore K, Sharma A, Chugh K. Glibenclamide vs gliclazide in reducing oxidative stress in patients of noninsulin dependent diabetes mellitus – a double blind randomized study. *J Assoc Physicians India* 2001; 49: 803–807.
22. Gram J, Jespersen J. Increased fibrinolytic potential induced by gliclazide in types I and II diabetic patients. *Am J Med* 1991; 90: 62–66.
23. Konya H, Hasegawa Y, Hamaguchi T, et al. Effects of gliclazide on platelet aggregation and the plasminogen activator inhibitor type 1 level in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2010; 59: 1294–1299.
24. Akanuma Y, Kosaka K, Kanazawa Y, Kasuga M, Fukuda M, Aoki S. Diabetic retinopathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients: the role of gliclazide. *Am J Med* 1991; 90: 74–76.
25. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.
26. Calderone V, Rapposelli S, Martelli A, et al. NO-glibenclamide derivatives: Prototypes of a new class of nitric oxide-releasing anti-diabetic drugs. *Bioorganic Med Chem* 2009; 17: 5426–5432.
27. Rizzo MR, Barbieri M, Grella R, Passariello N, Paolisso G. Repaglinide has more beneficial effect on cardiovascular risk factors than glimepiride: data from meal-test study. *Diabetes Metab* 2005; 31: 255–260.
28. Schmoelzer I, Wascher TC. Effect of repaglinide on endothelial dysfunction during a glucose tolerance test in subjects with impaired glucose tolerance. *Cardiovasc Diabetol* 2006; 5: 9.
29. Mita T, Watada H, Shimizu T, et al. Nateglinide reduces carotid intima-media thickening in type 2 diabetic patients under good glycemic control. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2456–2462.

30. NAVIGATOR Study Group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010; 362: 1463–1476.
31. Buse JB, Tan MH, Prince MJ, Erickson PP. The effects of oral antihyperglycaemic medications on serum lipid profiles in patients with type 2 Diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6: 133–156.
32. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
33. Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH, Toth EL. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 2244–2248.
34. Evans JM, Ogston SA, Emslie-Smith A, Morris AD. Risk of mortality and adverse cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a comparison of patients treated with sulfonylureas and metformin. *Diabetologia* 2006; 49: 930–936.
35. Orio F, Palomba S, Cascella T, et al. Improvement in endothelial structure and function after metformin treatment in young normal-weight women with polycystic ovary syndrome: results of a 6-month study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6072–6076.
36. Mather KJ, Verma S, Anderson TJ. Improved endothelial function with metformin in type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1344–1350.
37. de Aguiar LG, Bahia LR, Villela N, et al. Metformin improves endothelial vascular reactivity in first-degree relatives of type 2 diabetic patients with metabolic syndrome and normal glucose tolerance. *Diabetes Care* 2006; 29: 1083–1089.
38. Asagami T, Abbasi F, Stuelinger M, et al. Metformin treatment lowers asymmetric dimethylarginine concentrations in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2002; 51: 843–846.
39. Davis BJ, Xie Z, Viollet B, Zou MH. Activation of the AMP-activated kinase by antidiabetes drug metformin stimulates nitric oxide synthesis in vivo by promoting the association of heat shock protein 90 and endothelial nitric oxide synthase. *Diabetes* 2006; 55: 496–505.
40. Beisswenger P, Ruggiero-Lopez D. Metformin inhibition of glycation processes. *Diabetes Metab* 2003; 29: 95–103.
41. Mamputu JC, Wiensperger NF, Renier G. Antiatherogenic properties of metformin: the experimental evidence. *Diabetes Metab* 2003; 29: 71–76.
42. Bailey CJ. Metformin: effects on micro and macrovascular complications in type 2 diabetes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008; 22: 215–224.
43. Forst T, Lübken G, Hohberg C, et al. Influence of glucose control and improvement of insulin resistance on microvascular blood flow and endothelial function in patients with diabetes mellitus type 2. *Microcirculation* 2005; 12: 543–550.
44. Quinn CE, Lockhart CJ, Hamilton PK, Loughrey CM, McVeigh GE. Effect of pioglitazone on endothelial function in impaired glucose tolerance. *Diabetes Obes Metab* 2010; 12: 709–715.
45. Walcher T, Walcher D, Hetzel J, et al. Rapid effect of single-dose rosiglitazone treatment of endothelial function in healthy men with normal glucose tolerance: data from a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Diab Vasc Dis Res* 2010; 7: 178–185.
46. Pop-Busui R, Oral E, Raffel D, et al. Impact of rosiglitazone and glyburide on nitrosative stress and myocardial blood flow regulation in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2009; 58: 989–994.
47. Kotchen TA, Zhang HY, Reddy S, Hoffmann RG. Effect of pioglitazone on vascular reactivity in vivo and in vitro. *Am J Physiol* 1996; 270: 660–666.
48. Aljada A, Garg R, Ghanim H, et al. Nuclear factor- κ B suppressive and inhibitor- κ B stimulatory effects of troglitazone in obese patients with type 2 diabetes: evidence of an anti-inflammatory action. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3250–3256.
49. Dandona P, Aljada A. Endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes and the effects of thiazolidinedione anti-diabetic agents. *J Diabetes Complications* 2004; 18: 91–102.
50. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356: 2457–2471.
51. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009; 373: 2125–2135.
52. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–1289.
53. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180–1188.
54. Wascher TC, Schmoelzer I, Wiegatz A, et al. Reduction of postchallenge hyperglycaemia prevents acute endothelial dysfunction in subjects with impaired glucose tolerance. *Eur J Clin Invest* 2005; 35: 551–557.
55. Shimabukuro M, Higa N, Chinen I, Yamakawa K, Takasu N. Effects of a single administration of acarbose on postprandial glucose excursion and endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients: a randomized crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 837–842.
56. Kato T, Inoue T, Node K. Postprandial endothelial dysfunction in subjects with new-onset type 2 diabetes: an acarbose and nateglinide comparative study. *Cardiovasc Diabetol* 2010; 9: 12.
57. Pistrosch F, Schaper F, Passauer J, Koehler C, Bornstein SR, Hanefeld M. Effects of the alpha glucosidase inhibitor acarbose on endothelial function after a mixed meal in newly diagnosed type 2 diabetes. *Horm Metab Res* 2009; 41: 104–108.
58. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486–494.
59. Hanefeld M. Treatment of impaired glucose tolerance with acarbose and its effect on intima-media thickness: a substudy of the STOP-NIDDM trial (study to prevent non-insulin-dependent diabetes mellitus). *Endocr Pract* 2006; 12: 56–59.
60. van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, van de Lisdonk EH, Rutten GE, van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for patients with type 2 diabetes: results from a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2005; 28: 154–163.
61. Liu H, Dear AE, Knudsen LB, Simpson RW. A long-acting glucagon-like peptide-1 analogue attenuates induction of plasminogen activator inhibitor type-1 and vascular adhesion molecules. *J Endocrinol* 2009; 201: 59–66.
62. Courrèges JP, Vilsbøll T, Zdravkovic M, et al. Beneficial effects of once-daily liraglutide, a human glucagon-like peptide-1 analogue, on cardiovascular risk biomarkers in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 1129–1131.
63. Nystrom T, Gutniak MK, Zhang Q, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 on endothelial function in type 2 diabetes patients with stable coronary artery disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: 1289–1295.
64. Sjöholm A. Impact of glucagon-like peptide-1 on endothelial function. *Diab Obes Metab* 2009; 11: 19–25.
65. Blonde L, Klein EJ, Han J, et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8: 436–447.
66. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006; 12: 694–699.
67. Fadini GP, Boscaro E, Albiero M, et al. The oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin increases circulating endothelial progenitor cells in patients with type 2 diabetes: possible role of stromal-derived factor-1 α . *Diabetes Care* 2010; 33: 1607–1609.
68. Anderson SL, Trujillo JO. Association of pancreatitis with glucagon-like peptide-1 agonist use. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 904–909.
69. Kassem SA, Raz I. Is there evidence that oral hypoglycemic agents reduce cardiovascular morbidity or mortality? No. *Diabetes Care*. 2009; 32: 337–341.
70. Bianchi C, Miccoli R, Daniele G, Penno G, Del Prato S. Is there evidence that oral hypoglycemic agents reduce cardiovascular morbidity/mortality? Yes. *Diabetes Care*. 2009; 32: 342–348.
71. Kar P, Holt RI. The effect of sulphonylureas on the microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Cardiovasc Drugs Ther* 2008; 22: 207–213.
72. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368: 1696–1705.
73. Uwaifo GI, Ratner RE. Differential effects of oral hypoglycemic agents on glucose control and cardiovascular risk. *Am J Cardiol* 2007; 99: 51–67.
74. Gallwitz B. The evolving place of incretin-based therapies in type 2 diabetes. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1207–1217.

Mgr. Veronika Drobná

Ústav farmakológie

a klinickej farmakológie LF UK Bratislava

Sasinkova 2, 813 72 Bratislava

veronika.drobnafmed.uniba.sk
