

Aleksandra Szymborska-KajaneK, Marta Wróbel, Dominika Rokicka,  
Anna Bożek, Krzysztof Strojek

Oddział Diabetologii, Chorób Wewnętrznych i Schorzeń Kardiometabolicznych, Śląski Uniwersytet Medyczny w Zabrze

# Inhibitory DPP-4 — skuteczność i bezpieczeństwo stosowania z uwzględnieniem wpływu na ryzyko sercowo-naczyniowe

The efficacy and safety of DPP-4 inhibitors considering cardiovascular risk factors

## STRESZCZENIE

U większości chorych na cukrzycę choroby sercowo-naczyniowe, a zwłaszcza zawał serca i udar mózgu, pozostają główną przyczyną zgonów. Z tego powodu kontrola czynników ryzyka, a przede wszystkim wyrównanie glikemii, odgrywa kluczową rolę w ich zapobieganiu. Otwartą kwestią pozostają dodatkowo, poza hipoglikemizującym, efekty działania leków przeciwcukrzycowych. Wśród dostępnych leków ostatnio wprowadzoną grupą są inhibitory dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4). W licznych badaniach klinicznych potwierdzono ich skuteczność w zakresie obniżenia glikemii i bezpieczeństwa stosowania. Istnieją przesłanki, że poza efektem hipoglikemizującym hamowanie degradacji glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1) może mieć wpływ na zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Niniejsza praca stanowi przegląd aktualnego stanu wiedzy na temat wpływu GLP-1 i hamowania jego rozkładu na ryzyko sercowo-naczyniowe. Ostateczne rozstrzygnięcie tej kwestii nastąpi po publikacji wyników dużych prób klinicznych ocenia-

jących wpływ inhibitorów DPP-4 na rozwój makroangiopatii. (Diabet. Klin. 2013; 2, 6: 220–225)

Słowa kluczowe: cukrzyca typu 2, leki hipoglikemizujące, ryzyko sercowo-naczyniowe, inhibitory DPP-4

## ABSTRACT

In most diabetic patients, cardiovascular diseases, especially myocardial infarction and cerebral stroke, remain the main cause of death. Thus, the control of risk factors, especially glycemic control, plays a key role in death prevention. Additional (other than hypoglycemic) effects of antidiabetic agents remain an open question. Currently available agents include the recently introduced class of DPP-4 inhibitors. Numerous clinical trials confirmed their efficacy in reducing glycemia and safety of use. There are reasons to argue that, in addition to hypoglycemic effect, inhibition of GLP-1 degradation may contribute to reducing the risk of cardiovascular complications. This paper is an overview of the present state of knowledge of the effect of GLP-1 and inhibition of its degradation on cardiovascular risk. The final settlement of this question will take place after publication of the results of large clinical trials assessing the effect of DPP-4 inhibitors on the development of cardiovascular outcomes. (Diabet. Klin. 2013; 2, 6: 220–225)

Key words: type 2 diabetes, hypoglycaemic agents, cardiovascular risk, DPP-4 inhibitors

Adres do korespondencji:

dr n. med. Aleksandra Szymborska-KajaneK  
Oddział Diabetologii, Chorób Wewnętrznych  
i Schorzeń Kardiometabolicznych SUM  
ul. M. Curie-Skłodowskiej 9, 41–800 Zabrze  
e-mail: olutkas@wp.pl

Diabetologia Kliniczna 2013, tom 2, 6, 220–225

Copyright © 2013 Via Medica

Nadesłano: 12.09.2013

Przyjęto do druku: 18.11.2013

Pomimo coraz doskonalszych narzędzi terapeutycznych i zapewnienia chorym kompleksowej opieki łączącej specjalistów z różnych dziedzin medycyny nadal nie udaje się wyeliminować późnych powikłań cukrzycy. Co więcej, powikłania te, a zwłaszcza zawał serca i udar mózgu, pozostają główną przyczyną zgonów u większości chorych na cukrzycę typu 2 [1].

Wśród czynników ryzyka odpowiedzialnych za przyspieszony rozwój miażdżycy u chorych na cukrzycę wymienia się hiperglikemię, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki lipidowej, otyłość, insulinooporność i kompensacyjną hiperinsulinemię, obecność zaawansowanych produktów glikacji, zwiększoną aktywność prozakrzepową, stres oksydacyjny czy nadmierną produkcję czynników wzrostu. W związku z tym leczenie tej grupy chorych ukierunkowane na zmniejszenie częstości niekorzystnych zdarzeń sercowo-naczyniowych powinno uwzględniać wszystkie patomechanizmy biorące udział w procesie aterosklerozy. Rola ścisłej kontroli glikemii w tym zakresie jest bezsporna, choć i w tym przypadku — na podstawie wyników uzyskanych z badań *Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation* (ADVANCE) czy *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) — przed ostatecznym ustaleniem celów leczenia hipoglikemizującego obowiązuje indywidualna ocena chorego uwzględniająca czas trwania cukrzycy, jego wiek, przewidywany okres przeżycia oraz obecność i stopień zaawansowania późnych powikłań cukrzycy [2, 3]. W cytowanych badaniach nie wykazano bowiem, by intensywna kontrola glikemii do zalecanej wartości  $HbA_{1c} < 6,5\%$  w badaniu ADVANCE czy  $HbA_{1c} < 6\%$  w badaniu ACCORD wpływała na istotne zmniejszenie ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych. Paradoksalnie, w badaniu ACCORD obserwowano zwiększenie o 22% całkowitej umieralności, głównie z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie leczonej intensywnie. Wciąż trwają spekulacje, czy za niekorzystne wyniki odpowiadają: 3-krotnie częściej stwierdzane w tej grupie incydenty hipoglikemii, czy inne czynniki, jak: większy przyrost masy ciała, bardziej złożony schemat terapii czy stosowanie wielu różnych leków wchodzących ze sobą w interakcję i oddziałujących niekorzystnie na zdrowie [4, 5].

Otwartą kwestią pozostają dodatkowe mechanizmy czy efekty działania leków przeciw cukrzycowych inne niż tylko hipoglikemizujący. W wielokrotnie cytowanym już badaniu *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) stanowiącym lekcję postępowania terapeutycznego u chorych ze świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2 wykazano, że jedynie leczenie metforminą wpływa istotnie na zmniejszenie powikłań związanych z cukrzycą o 21% ( $p = 0,01$ ), zawału ser-

ca o 33% ( $p = 0,005$ ) i śmiertelności ogólnej o 27%, czego nie obserwowano w grupie leczonej pochodną sulfonilomocznika lub insuliną [6]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu *Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcome* (PRESTO), w którym u pacjentów leczonych metforminą w porównaniu z innymi lekami hipoglikemizującymi stwierdzono zmniejszenie ryzyka umieralności z powodu jakichkolwiek przyczyn o 30% ( $p = 0,005$ ), zawału serca o 70% ( $p = 0,002$ ), umieralności ogólnej o 62% ( $p = 0,007$ ) i rewaskularyzacji w przebiegu niedokrwienia o 20% ( $p = 0,110$ ) [7]. Z kolei w badaniu *Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction 2* (DIGAMI 2) leczenie metforminą chorych po przebytych zawałach serca wiązało się ze zmniejszeniem umieralności ogólnej i poprawą rokowania w zakresie wystąpienia udaru mózgu lub ponownego zawału serca w porównaniu z chorymi leczonymi pochodną sulfonilomocznika i/lub insuliną [8]. Warto podkreślić, że w cytowanych badaniach komparator dla metforminy, poza insuliną, stanowiły jedynie pochodne sulfonilomocznika. Zapewne także i z tych względów w zaleceniach dotyczących postępowania u chorych na cukrzycę typu 2 metformina wyparła leki tej grupy z terapii I rzutu, dopuszczając ich stosowanie jedynie w przypadkach nietolerancji lub przeciwwskazań do podawania metforminy lub u osób szczupłych [4, 9]. Warto jednak nadmienić, że w obecnie obowiązujących zaleceniach zarówno w terapii I rzutu, jak i politerapii znalazły się leki należące do grupy inhibitorów dipeptydylopeptydazy-4 (DPP-4), które choć dostępne na polskim rynku od niedawna, dzięki licznym badaniom klinicznym i dobrej prasie znalazły swoje miejsce w różnych schematach terapii cukrzycy typu 2.

Fizjologiczne działanie dipeptydylopeptydazy-4 prowadzi do rozpadu hormonów inkretynowych: glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1, *glucagon-like peptide 1*) i glukozozależnego peptydu insulintropowego (GIP, *glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) do ich nieaktywnych metabolitów. Farmakologiczna inhibicja enzymu z zastosowaniem inhibitorów DPP-4 wydłuża okres półtrwania i biodostępność endogennych inkretyn, nasilając tym samym efekty ich fizjologicznego działania w postaci zależnego od glikemii wydzielania insuliny oraz zmniejszenia wydzielania glukagonu [10].

Należy zaznaczyć, że DPP-4 jest nie tylko enzymem ulegającym ekspresji w komórkach mięśni gładkich i śródbłonna, ale także białkiem krążącym we krwi, stąd jego działanie w krążeniu wieńcowym czy systemowym wpływa na dostępność i stężenie GLP-1 oraz innych substratów, z których większość oddziałuje bezpośrednio na układ sercowo-naczyniowy [11]. Należą do nich m.in: GIP, SDF-1 $\alpha$

(*stromal cell-derived factor-1 $\alpha$* ), NPY (*neuropeptide Y*), PYY (*peptide YY*), BNP (*B-type natriuretic peptide*) i GLP-2 (*glucagon-like peptide 2*). W badaniach doświadczalnych wykazano, że aktywacja GIP nasila adipogenezę oraz ekspresję adipokin, sprzyja proliferacji komórek śródbłonka oraz naciekaniu makrofagów w obrębie ściany aorty [11]. Z kolei SDF-1 $\alpha$  odpowiada za migrację komórek macierzystych do miejsca uszkodzenia naczyń krwionośnych czy serca. Aktywacja NPY stymuluje angiogenezę, naciekanie makrofagów, proliferację i różnicowanie adipocytów. Peptyd YY pełni funkcję czynnika wazokonstrykcyjnego, powodując wzrost ciśnienia tętniczego. Peptyd natriuretyczny typu B hamuje aktywność układu współczulnego oraz układu renina–angiotensyna–aldosteron, zwiększa wydalanie wody i sodu z moczem, powoduje rozkurcz błony mięśniowej naczyń krwionośnych, przez co zmniejsza obwodowy opór naczyniowy [11].

Wśród dostępnych w Polsce preparatów z grupy inhibitorów DPP-4 wymienia się linagliptynę, sitagliptynę, saksagliptynę i wildagliptynę. Wszystkie wymienione preparaty charakteryzuje podobny efekt hipoglikemizujący i dobra tolerancja leczenia. Co prawda, obserwowana w badaniach redukcja odsetka HbA<sub>1c</sub> wahająca się w zakresie 0,5–1% w zależności od zastosowanej dawki znacznie ogranicza ich długotrwałość i jednocześnie skuteczne stosowanie w monoterapii, duże nadzieje wiąże się z ich potencjalnym efektem kardioprotekcyjnym [12, 13]. Wykazano bowiem, że receptory dla GLP-1 znajdują się nie tylko w trzustce, ale także innych narządach, jak nerki, wątroba, tkanka tłuszczowa czy układ sercowo-naczyniowy [14]. Na podstawie wyników badań eksperymentalnych sugeruje się, że GLP-1 wpływa bezpośrednio na komórki miokardium oraz śródbłonka naczyń krwionośnych, choć niektóre z tych efektów mogą być również wynikiem istnienia szlaków działania GLP-1 niezależnych od klasycznego pobudzenia receptora dla GLP-1 [15]. W przeprowadzonych badaniach eksperymentalnych z zastosowaniem inhibitorów DPP-4 zaobserwowano m.in. poprawę funkcji śródbłonka, zmniejszenie strefy zawału, ochronę kardiomiocytów przed niedokrwiennym uszkodzeniem oraz obniżenie stężenia markerów prozapalnych [16, 17]. Co więcej, terapia inhibitorami DPP-4 wiązała się z redukcją ciśnienia tętniczego oraz poprawą parametrów lipidowych, których rola w procesie aterogenezy jest niekwestionowana [18, 19]. Wykazano, że inhibicja DPP-4, powodując rozpad niektórych peptydów wazoaktywnych, jak neuropeptydu Y i P, sprzyja rozszerzeniu naczyń krwionośnych i zmniejszeniu oporu obwodowego [17]. Stwierdzono, że redukcja ciśnienia tętniczego wynosząca zaledwie 2–5 mm jest znamienna statystycznie i niezależna

od obserwowanej jednocześnie zmiany masy ciała. W ostatnim czasie zwrócono również uwagę na wzajemne oddziaływanie inhibitorów DPP-4 i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). Hamowanie DPP-4 zapobiega bowiem rozpadowi neuropeptydu Y, a przy równoczesnym hamowaniu konwertazy angiotensyny — także rozpadowi rozszerzającej naczynia substancji P. Zaobserwowano, że u osób z zespołem metabolicznym sitagliptyna obniża ciśnienie tętnicze w połączeniu z placebo lub podczas stosowania submaksymalnych dawek inhibitora ACE bądź aktywuje układ współczulny, by przeciwdziałać hipotensji podczas maksymalnej blokady konwertazy angiotensyny [20]. W badaniach obserwacyjnych z udziałem inhibitorów DPP-4 zanotowano obniżenie stężenia cholesterolu frakcji LDL, triglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz wzrost stężenia cholesterolu frakcji HDL [21]. Boschman i wsp. [22] zasugerowali, że nasilenie poposiłkowej lipolizy tkanki tłuszczowej obserwowanej w trakcie terapii inhibitorem DPP-4 wiąże się z poposiłkowym zwiększonym wskaźnikiem utleniania lipidów, a odpowiedź metaboliczna na inhibicję DPP-4 jest wtórna do aktywacji układu współczulnego poprzez receptory dla GLP-1.

Choć prezentowana klasa leków wykazuje raczej neutralny wpływ na masę ciała, w kilku badaniach zaobserwowano jej obniżenie pod wpływem terapii inhibitorami DPP-4 [23, 24]. Najwięcej doniesień w tym obszarze dotyczy sitagliptyny. W jednym z badań 6-miesięczna terapia sitagliptyną 220 chorych na cukrzycę typu 2 zaowocowała redukcją masy ciała o 0,6 kg [23]. W innym badaniu zastosowanie 100 mg sitagliptyny przez okres 12 tygodni u chorych na cukrzycę z towarzyszącą otyłością spowodowało 2-kilogramowe obniżenie masy ciała [25]. Co ciekawe, dołączenie sitagliptyny do terapii metforminą lub pioglitazonem również owocowało dodatkową redukcją masy ciała o odpowiednio 0,4 kg w przypadku leczenia metforminą i 0,6 kg w grupie z pioglitazonem [26, 27]. Stwierdzono jednocześnie, że zmniejszenie masy ciała podczas terapii zależy od wyjściowej masy ciała — im jest ona większa, tym większa spodziewana redukcja [23]. Prawdopodobnie obserwowane w badaniach obniżenie masy ciała podczas leczenia DPP-4 jest wynikiem zwiększenia uczucia sytości, zmniejszenia poboru pokarmu i nasilenia procesów wydatkowania energii [28].

Wydaje się, że zaobserwowany w badaniach eksperymentalnych i obserwacyjnych korzystny wpływ inhibitorów DPP-4 na układ sercowo-naczyniowy zachęca do szerokiego stosowania leków z tej grupy. Analizy danych z badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa podawania tej klasy leków sugerują zbliżoną lub nieco mniejszą częstość incydentów

Tabela 1. Charakterystyka toczących się badań oceniających wpływ inhibitorów DPP-4 na powikłania sercowo-naczyniowe

Akronim	Badany lek	Liczba chorych	Planowany termin zakończenia	Czas trwania	Punkty końcowe
EXAMINE	Alogliptyna vs. placebo	5400	2014 (badanie zakończone wcześniej niż przewidywano)	4,75 lat	Zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar mózgu
TECOS	Sitagliptyna vs. placebo	14 000	2014	4–5 lat	Zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar mózgu, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej
SAVOR-TIMI	Saksagliptyna vs. placebo	12 000	2015 (badanie zakończone wcześniej niż przewidywano)	5 lat	Zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar mózgu
CAROLINA	Linagliptyna vs. glimepiryd	6000	2016	6–7 lat	Zgon sercowo-naczyniowy, zawał serca, udar mózgu, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej

sercowo-naczyniowych w porównaniu z grupą kontrolną [29]. W metaanalizie przeprowadzonej przez Patil i wsp. [30] stwierdzono, że leczenie inhibitorami DPP-4 wiąże się z mniejszą liczbą ostrych incydentów wieńcowych w porównaniu z innymi lekami przeciw cukrzycowymi. Na podstawie dodatkowo wykonanej subanalizy stwierdzono jednak, że zmniejszone ryzyko obserwuje się jedynie podczas leczenia sitagliptyną, a nie saksagliptyną, alogliptyną czy wildagliptyną [30]. Ryzyko niekorzystnych zdarzeń w trakcie terapii wszystkim wymienionymi preparatami było porównywalne z ryzykiem występującym podczas stosowania placebo i mniejsze niż w przypadku leczenia metforminą, pochodną sulfonilomocznika lub tiazolidinedionem. Z kolei w innej metaanalizie, obejmującej 25 badań, w których oceniano efekt leczenia wildagliptyną zarówno w mono-, jak i politerapii przez okres od 12 tygodni do 2 lat, wykazano zmniejszoną częstość zawału serca, przemijającego niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, udaru mózgu i zgonu będącego konsekwencją choroby sercowo-naczyniowej w porównaniu z pozostałymi komparatorami [31]. Co ciekawe, efekt ten obserwowano również u chorych tzw. wysokiego ryzyka (starszych, płci męskiej lub z udokumentowaną chorobą sercowo-naczyniową). Frederich i wsp. [32], analizując retrospektywnie wyniki 8 randomizowanych badań z zastosowaniem saksagliptyny, zanotowali 57-procentową redukcję ryzyka zgonu, zawału serca i konieczności rewaskularyzacji w porównaniu z placebo, metforminą lub gliburydem.

Ostatecznej odpowiedzi na pytanie, czy i w jakim stopniu terapia inhibitorami DPP-4 przekłada się na poprawę rokowania u chorych na cukrzycę, udział wyniki randomizowanych już zakończonych lub toczących się jeszcze badań zaprojektowanych z myślą o ocenie wpływu długoterminowego stosowania tej klasy leków na powikłania sercowo-naczyniowe (tab. 1).

W jednym z nich — *Does Saxagliptin Reduce the Risk of Cardiovascular Events When Used Alone or Added to Other Diabetes Medications?* (SAVOR-TIMI) — w tym roku przedwcześnie zakończonym z powodu uzyskania reprezentatywnej liczby analizowanych parametrów, oceniono skuteczność i bezpieczeństwo saksagliptyny w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z innymi lekami hipoglikemizującymi, w tym z insuliną, u chorych z  $HbA_{1c} > 6,5\%$ , w wieku  $> 40$  lat, ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową lub co najmniej 2 czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego [33]. Liczba incydentów, które stanowiły pierwotny złożony punkt końcowy (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca lub udar niedokrwienno mózgu), nie różniła się istotnie pomiędzy grupami (7,3% w grupie saksagliptyny vs. 7,2% w grupie placebo), choć w grupie leczonej saksagliptyną obserwowano częstsze hospitalizacje z powodu niewydolności serca (3,5% vs. 2,8%; iloraz szans 1,27; 95% CI 1,07–1,51;  $p = 0,007$ ) [33]. Również w ostatnio opublikowanym badaniu *Cardiovascular Outcomes Study of Alogliptin in Subjects with T2DM and ACS* (EXAMINE) nie wykazano, by leczenie alogliptyną chorych na cukrzycę po przebytym ostrym incydencie wieńcowym wiązało się z gorszym rokowaniem w zakresie zmniejszenia zgonów sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru mózgu niezakończonych zgonem w porównaniu z placebo (11,3% zdarzeń w grupie alogliptyny vs. 11,8% w grupie placebo) [34]. W toczącym się badaniu *Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin in Patients With T2DM and Inadequate Glycaemic Control* (TECOS) ocenie podlega leczenie sitagliptyną chorych w wieku  $> 50$  lat, z wyjściowym stężeniem  $HbA_{1c}$  w zakresie 6,5–8% i obecną przed randomizacją chorobą sercowo-naczyniową. Pierwotny punkt końcowy będą stanowić: zgon sercowo-naczyniowy, wystąpienie



udar, zawału serca lub niestabilnej dławicy piersiowej wymagającej hospitalizacji [35]. Z kolei w rozpoczętym w październiku 2010 r. badaniu *Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients With Type 2 Diabetes* (CAROLINA) ocenie zostanie poddana skuteczność i bezpieczeństwo terapii linagliptyną u chorych na cukrzycę w wieku 40–85 lat, z udokumentowaną chorobą sercowo-naczyniową lub co najmniej 2 sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka [36]. Należy podkreślić, że jedynie w tym z cytowanych wyżej badań zostanie zastosowany aktywny komparator dla linagliptyny w postaci glimepirydu. I w tym projekcie punkt końcowy będą stanowić: zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca i udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej.

Podsumowując, w większości przeprowadzonych dotychczas badań przedklinicznych wykazano, poza efektem hipoglikemizującym, kardioprotekcyjne właściwości inhibitorów DPP-4. Dzisiejszy poziom wiedzy nie pozwala jednak na jednoznaczne ustalenie, jaki jest dokładny mechanizm kardioprotekcyjnego działania tej klasy leków. Dane z piśmiennictwa wskazują, że poza klasycznym szlakiem działania polegającym na pobudzeniu receptora dla GLP-1, znaczenie mają również dodatkowe niezależne mechanizmy. Chociaż wyniki dotychczasowych badań wydają się zachęcające, ostatecznej odpowiedzi udzielić toczącej się aktualnie badania z zastosowaniem inhibitorów DPP-4 u chorych na cukrzycę z czynnikami ryzyka lub współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową. Dwa z nich już zakończone — SAVOR TIMI i EXAMINE — nie wykazały przewagi terapii saksagliptyną i alogliptyną w redukcji zgonów sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru mózgu nad stosowaniem placebo. Co niepokojące, w badaniu SAVOR TIMI obserwowano częstsze hospitalizacje z powodu niewydolności serca u chorych leczonych saksagliptyną. Jednocześnie należy podkreślić, że aby móc ocenić wpływ leku na wyżej wymienione punkty końcowe, konieczna jest długa obserwacja, a oba cytowane badania przedwcześnie zakończono. Być może wyniki pozostałych toczących się badań z udziałem DPP-4 jednoznacznie odpowiedzą na pytanie, na ile leczenie tą klasą leków przekłada się na rzeczywistą redukcję powikłań sercowo-naczyniowych.

### Oświadczenie o konflikcie interesów

Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Strojek otrzymał honoraria za wykłady i badania kliniczne od firm MSD, Eli Lilly, Novo Nordisk, AstraZeneca, Sanofi Aventis, Novartis.

Dr n. med. Aleksandra Szymborska-Kajaneck otrzymała honoraria za wykłady i badania kliniczne od

firm Novo Nordisk, Eli Lilly, Sanofi Aventis, AstraZeneca, Polfa Tarchomin, Boehringer Ingelheim.

Dr n. med. Marta Wróbel otrzymywała honoraria za wykłady i badania kliniczne od firm Novo Nordisk, Eli Lilly, Medtronic, Roche, Sanofi Aventis, AstraZeneca, BMS, Polfa Tarchomin.

### PIŚMIENNICTWO

- Huxley R., Barzi F., Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332: 73–78.
- Gerstein H.C., Miller M.E., Byington R.P. i wsp. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2545–2559.
- Patel A., MacMahon S., Chalmers J. i wsp. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2560–2572.
- Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. i wsp. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35: 1364–1379.
- Giorgino F., Leonardini A., Laviola L. Cardiovascular disease and glycemic control in type 2 diabetes: now that the dust is settling from large clinical trials. *Ann. NY Acad. Sci.* 2013; 1281: 36–50.
- Holman R.R., Paul S.K., Betel A. i wsp. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2008; 359: 113.
- Kao J., Tobis J., McClelland R.L. i wsp. Relation on metformin treatment to clinical events in diabetic patients undergoing percutaneous intervention. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 1347504.
- Melbin L.G., Malmberg K., Norhammar A. i wsp. The impact of glucose lowering treatment on longterm prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction : a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur. Heart J.* 2008; 29: 166176.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2013. *Diabet. Klin.* 2013; supl. 1.
- Holst J.J., Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2004; 287: E199–E206.
- Ussher J.R., Drucker D.J. Cardiovascular Biology of the Incretin System. *Endocrine Reviews* 2012; 33: 187–215.
- Amori R.E., Lau J., Pittas A.G. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *J. Am. Med. Association* 2007; 298: 194–206.
- Simsek S., de Galan B.E. Cardiovascular protective properties of incretin-based therapies in type 2 diabetes. *Curr. Opin. Lipidol.* 2012; 23: 540–547.
- Pratley R.E., Gilbert M. Targeting Incretins in Type 2 Diabetes: Role of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors. *Rev. Diabet. Stud.* 2008; 5: 73–94.
- Mannucci E., Dicembrini I. Incretin-based therapies and cardiovascular risk. *Curr. Med. Res. Opin.* 2012; 28: 715–721.
- Matsubara J., Sugiyama S., Akiyama E. i wsp. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, improves endothelial dysfunction in association with its anti-inflammatory effects in patients with coronary artery disease and uncontrolled diabetes. *Circulation Journal* 2013; 12: 1168.
- Shah Z., Pineda C., Kampfrath T. i wsp. Acute DPP-4 inhibition modulates vascular tone through GLP-1 independent pathways. *Vasc. Pharmacol.* 2011; 55: 2–9.
- Monami M., Vitale V., Ambrosio M.L. i wsp. Effects on lipid profile of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, pioglitazone, acarbose, and sulfonyleureas: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Adv. Ther.* 2012; 29: 736–746.

19. Bosi E., Camisasca R.P., Collober C., Rochotte E., Garber A.J. Effects of vildagliptin on glucose control over 24 weeks in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. *Diabetes Care* 2007; 30: 890–895.
20. Marney A., Kunchakarra S., Byrne L., Brown N.J. Interactive hemodynamic effects of dipeptidyl peptidase-IV inhibition and angiotensin-converting enzyme inhibition in humans. *Hypertension* 2010; 56: 728–733.
21. Rizzo M., Rizvi A.A., Spinass G.A., Rini G.B., Berneis K. Glucose lowering and anti-atherogenic effects of incretin-based therapies: GLP-1 analogues and DPP-4-inhibitors. *Exp. Opin. Invest. Drugs* 2009; 18: 1495–1503.
22. Boschmann M., Engeli S., Dobberstein K. i wsp. Dipeptidyl-peptidase-IV inhibition augments postprandial lipid mobilization and oxidation in type 2 diabetic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009; 94: 846–852.
23. Yanai H., Adachi H., Hamasaki H. i wsp. Effects of 6-month sitagliptin treatment on glucose and lipid metabolism, blood pressure, body weight and renal function in type 2 diabetic patients: a chart-based analysis. *J. Clin. Med. Res.* 2012; 4: 251–258.
24. Pratley R., Nauck M., Bailey T. i wsp. 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel-group, open-label trial. *Int. J. Clin. Pract.* 2011; 65: 397–407.
25. Oz O., Kiyici S., Ersoy C. i wsp. Effect of sitagliptin monotherapy on serum total ghrelin levels in people with type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011; 94: 212–216.
26. Scott R., Loeys T., Davies M.J., Engel S.S. Efficacy and safety of sitagliptin when added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2008; 10: 959–969.
27. Derosa G., Maffioli P., Salvadeo S.A. i wsp. Effects of sitagliptin or metformin added to pioglitazone monotherapy in poorly controlled type 2 diabetes mellitus patients. *Metabolism* 2010; 59: 887–895.
28. Waters S.B., Topp B.G., Siler S.Q., Alexander C.M. Treatment with sitagliptin or metformin does not increase body weight despite predicted reductions in urinary glucose excretion. *J. Diabetes Sci. Technol.* 2009; 3: 68–82.
29. Engel S.S., Golm G.T., Shapiro D., Davies M.J., Kaufman K.D., Goldstein B.J. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc. Diabet.* 2013; 12.
30. Patil H.R., Al Badarin F.J., Al Shami H.A. i wsp. Meta-analysis of effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on cardiovascular risk in type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Cardiol.* 2012; 110: 826–833.
31. Read P.A., Khan F.Z., Heck P.M., Hoole S.P., Dutka D.P. DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease. *Circulation* 2010; 3: 195–201.
32. Schweizer A., Dejager S., Foley J.E., Couturier A., Ligueros-Saylan M., Kothny W. Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010; 12: 485–494.
33. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E. i wsp. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1317–1326.
34. White W.B., Cannon C.P., Heller S.R. i wsp. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2013; 369: 1327–1335.
35. TECOS: Sitagliptin Cardiovascular Outcome Study. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT00790205.
36. CAROLINA: Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimepiride in Patients with Type 2 Diabetes. *ClinicalTrials.gov* identifier: NCT01243424.