

EFECTELE CARDIOVASCULARE ALE TRATAMENTULUI CU INHIBITORI DE DPP-4 LA PACIENȚII CU DIABET ZAHARAT TIP 2

The cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus

Larisa Diana Pandia¹, Radu Lichiardopol²

¹CMDTA, Ministerul de Justiție

²Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București

REZUMAT

Inhibitorii de DPP-4 reprezintă o clasă nouă de medicamente hipoglicemice, care, prin acțiunea de inhibare a dipeptidil peptidazei-4 (DPP-4), prelungesc durata de viață a incretinelor endogene: glucagon-like peptide 1 (GLP-1) și polipeptidul insulinotrop glucozo-dependent (GIP), amplificând, astfel, efectele lor biologice. Mai multe date au arătat, că, pe lângă efectele lor hipoglicemice, inhibitorii de DPP-4 joacă și un rol important cardioprotector: reduc aria infarctului miocardic, stabilizează activitatea electrică a cordului în timpul ischemiei miocardice, reduc leziunea de ischemie/reperfuzie, previn remodelarea ventriculară stângă după infarct miocardic. Mai mult, inhibitorii de DPP-4 pot mobiliza celulele stem/progenitoare către zonele cardiovasculare afectate, favorizând astfel repararea tisulară, îmbunătățesc metabolismul miocardului, reglează peptidele cardioactive și conferă protecție vasculară, atât prin efectele lor antiinflamatorii și antiaterosclerotice, cât și prin relaxarea vasculară pe care o induc. De asemenea, sunt studii care au dovedit faptul că inhibitorii de DPP-4 influențează și factorii de risc pentru ateroscleroză coronariană la pacienții cu diabet: dislipidemia, hipertensiunea arterială și microalbuminuria.

Cuvinte cheie: inhibitori de DPP-4, protecție cardiovasculară, ateroscleroză

ABSTRACT

DPP-4 inhibitors are a new class of hypoglycemic drugs, that prolong the life of endogenous incretins glucagon-like peptide 1 (GLP-1) and glucose-dependent insulinotropic polypeptide (GIP) by inhibiting the action of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), and thereby enhancing their biological effects. More data showed that besides their hypoglycemic effects, DPP-4 inhibitors play an important cardioprotective role: they reduce the size of myocardial infarction and the ischemia/reperfusion injury, they stabilize the heart's electrical activity during myocardial ischemia and help prevent left ventricular remodeling after myocardial infarction. Moreover, DPP-4 inhibitors can mobilize stem/progenitor cells to move to sites of cardiovascular injury, thus enabling tissue repair, they improve myocardial metabolism, help regulate cardioactive peptides and confer vascular protection through their anti-inflammatory and anti-atherosclerotic effects, as well as through the vascular relaxation they promote. Furthermore, there are studies that have shown that DPP-4 inhibitors also influence the risk factors for coronary atherosclerosis in patients with diabetes: dyslipidemia, hypertension and microalbuminuria.

Keywords: dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, cardiovascular protection, atherosclerosis

Riscul de boală cardiovasculară la pacienții cu diabet zaharat tip 2 este de 2-3 ori mai mare față de populația generală (1), în Europa boala cardiacă ischemică reprezintă principala cauză de mortalitate a acestora. Prezența diabetului șterge diferențele în ceea ce privește riscul cardiovascular dintre femei și bărbați (2). Mai mult, au fost studii care au demonstrat faptul că utilizarea anumitor agenți hipoglicemici s-a asociat cu o creștere a evenimentelor cardiovasculare (3).

Datorită acestui fapt, cercetările din domeniul terapiei DZ tip 2 s-au orientat în ultimul timp către noi clase de medicamente, capabile să acționeze asupra mecanismelor complexe ale diabetului, dar care totodată să influențeze favorabil și ceilalți factori de risc ai aterosclerozei. În acest sens, s-a dezvoltat medicația bazată pe incretine,

Autor corespondent:

Larisa Diana Pandia, CMDTA Ministerul de Justiție, Str. Nerva Traian nr. 6, sector 3, București

E-mail: larisadianapopescu@yahoo.com

din care fac parte inhibitorii de dipeptidil peptidază 4 sau gliptinele.

Inhibitorii de DPP-4 acționează prin inhibarea dipeptidil peptidazei 4, o enzimă ubicuitară în organism, care inactivează rapid incretinele endogene, crescând astfel concentrația de glucagon like peptid-1 (GLP-1) și de polipeptid insulinotrop dependent de glucoză (GIP). Cei doi hormoni intestinali au ca efect principal stimularea răspunsului la insulină din celulele β pancreatice, într-o manieră dependentă de glucoză. Spre deosebire de GIP, GLP-1 acționează și la nivelul celulelor α pancreatice, inhibând secreția de glucagon, această acțiune fiind, de asemenea, dependentă de glicemie. Prezența receptorilor specifici ai GLP-1, la nivelul altor organe și sisteme, explică efectele pleiotrope extrapancreatice ale acestei grupe de medicamente. Printre aceste efecte, cel cardioprotector ar putea să confere, pe termen lung, multiple beneficii inhibitorilor de DPP-4.

Principalele efecte ale inhibitorilor de DPP-4 la pacienții cu DZ tip 2 sunt reprezentate de scăderea glicemiilor a jeun și postprandiale, cu un risc mic de hipoglicemii și îmbunătățirea funcției celulelor β pancreatice (4,5). Mai multe date au arătat că, pe lângă aceste efecte antidiabetice, inhibitorii de DPP-4 joacă și un rol important cardioprotector: reduc aria infarctului miocardic, stabilizează activitatea electrică a cordului în timpul ischemiei miocardice, reduc leziunea de ischemie/reperfuzie, previn remodelarea ventriculară stângă după infarct miocardic (6,7). Mai mult, inhibitorii de DPP-4 pot mobiliza celulele stem/progenitoare către zonele cardiovasculare afectate, favorizând astfel repararea tisulară (8). Pe lângă rolul lor în îmbunătățirea metabolismului miocardului, inhibitorii de DPP-4 reglează peptidele cardioactive și conferă protecție vasculară, atât prin efectele lor antiinflamatorii și antiaterosclerotice, cât și prin relaxarea vasculară pe care o induc (9-11).

Un interes deosebit pentru cercetători l-a reprezentat studierea mecanismelor de acțiune prin care inhibitorii de DPP-4 exercită aceste efecte. Multiple studii au arătat existența mai multor posibile căi de semnalizare implicate în realizarea efectului cardioprotector. Nu sunt încă destule date, care să precizeze dacă efectul cardioprotector al inhibitorilor se datorează efectului lor hipoglicemiant sau acțiunii directe asupra cordului.

EFECTELE PROTECTOARE CARDIOVASCULARE

Mecanismul prin care inhibitorii de DPP-4 reduc ischemia miocardică a fost intens cercetat în

numeroase studii. Se pare că sitagliptina reduce aria miocardului infarctizat prin activarea căii PKA AMPc dependentă (6). Activarea PKA determină reducerea activității kinazei Rho și a remodelării citoscheletului actinic, efecte ce conferă protecție în condiții de ischemie miocardică (12). Activarea receptorilor incretinici determină creșterea intracelulară a AMPc, ce duce la fosforilarea proteinelor CREB (CREBP-cAMP Response Element Binding Protein) și activarea PKA. Fosforilarea CREB induce translocarea CREB din citoplasmă în nucleu (13,14). Transcripția factorului CREB este un regulator pozitiv a regiunii promotore a genelor ce codează citocrom c și Bcl-xl, iar creșterea expresiei Bcl-xl s-a arătat că modifică raportul celor două familii de proteine Bcl, anti- și pro-apoptotice în favoarea celor cu efect anti-apoptotic. De asemenea, CREB a indus și creșterea expresiei citocromului c, o proteină mitocondrială importantă, de altfel depletizată în timpul apoptozei. În combinație, aceste efecte duc la prezervarea unei funcții mitocondriale normale și rezistență la apoptoză (15). S-a demonstrat atât la șoarecii diabetici, cât și la cei nediabetici, că sitagliptina upreglează expresia AKT kinaza (sinonim cu PKB- Protein Kinaza B), ce are rol în conservarea funcției miocardice și favorizarea recuperării după leziunea de ischemie/reperfuzie (16). Pe animalele de experiență, vildagliptina a stabilizat activitatea electrică a cordului, prin prevenirea disfuncției mitocondriale cardiace cauzată de stresul oxidativ sever din timpul leziunii de ischemie/reperfuzie, reducând astfel vulnerabilitatea la aritmii (7). Inhibitorii de DPP-4 pot bloca degradarea factorului SDF-1 α (stromal-derived factor-1 α), care este unul dintre substraturile fiziologice ale DPP-4. Prin axa SDF-1 α /CXCR4 (CXCR4: C-X-C chemokine receptor type 4 (fusin sau CD184), cunoscut și ca CXCL 12), inhibitorii de DPP-4 stimulează mobilizarea din măduva osoasă a celulelor endoteliale progenitoare (PCs) și favorizează, astfel, procesul de reparare cardiovasculară mediat de EPC (endothelial progenitor cell) (17,18). În condiții ischemice, SDF-1 α este upreglat și se leagă de receptorul său CXCR4, stimulând măduva osoasă să elibereze EPCs. Acestea sunt recrutate apoi în zonele de ischemie și stimulează, la acest nivel, procesul de reparare cardiovasculară (19).

Cercetări recente au evidențiat implicarea unor mecanisme moleculare în reducerea și reparația leziunilor vasculare. Între acestea, HMGB1 (High Mobility Group Box 1), o proteină nucleară eliberată după necroza celulelor nucleate, recrutează celule endoteliale progenitoare (cu rol de reparație a leziunii vasculare) la locul leziunii și stimulează

reparația vasculară și neovascularizația în modele experimentale (20,21).

Dipeptidil peptidaza-4 inactivează HMGB1 prin clivaj proteolitic (22). Administrarea unui inhibitor de dipeptidilpeptidază-4 a dus la creșterea nivelurilor HMGB1 intact, ceea ce, teoretic, ar putea corecta, la pacienții cu diabet tip 2, reducerea efectului HMGB1(22). Inhibiția DPP-4 poate să vizeze și alte mecanisme de reparație vasculară, cum ar fi HIF-1 α (Hypoxia-inducible factor-1 α). HIF-1 α este un factor de transcripție cu rol esențial pentru angiogeneză și reparație vasculară. Nivelurile HIF-1 α sunt reduse la pacienții cu diabet și complicații vasculare, fapt care ar putea explica scăderea răspunsului de reparație vasculară la pacienții diabetici cu ischemie miocardică, cât și întârzierea vindecării rănilor la pacienții cu ulceratii plantare (23, 24).

Pe de altă parte, creșterea nivelului ori stabilizarea expresiei HIF-1 α s-a dovedit a fi importantă pentru ameliorarea vindecării rănilor în cadrul unor modele experimentale animale (25). Între altele, HIF-1 α își exercită efectul prin activarea SDF-1 (stromal cell-derived factor 1), o chemokină care stimulează mobilizarea celulelor progenitoare endoteliale de la nivelul măduvei și recrutarea acestora la nivelul leziunilor ischemice tisulare. Deoarece SDF-1 este, de asemenea, un substrat pentru DPP-4 care îl inactivează, utilizarea inhibitorilor de DPP-4, prin creșterea nivelurilor SDF-1 și ale HMGB1 intact, rămâne o cale de explorat în tratamentul bolii coronariene ischemice, al arteriopatiei obliterante și al ulcerelor plantare la pacienții cu diabet zaharat tip 2 (26).

DPP-4 este o adipokină, eliberată de adipocitele diferențiate și care, prin efectele autocrine și paracrine exercitate, favorizează insulinoresistența (27, 28). DPP-4 scade insulinosensibilitatea nu doar în țesutul adipos, ci și la nivelul altor organe insulinosensibile. Se cunoaște faptul că la pacienții cu diabet sau cardiomiopatie insulino-rezistentă, capacitatea miocardului de a prelua glucoza în condiții de hipoxie este alterată. Într-un studiu, s-a arătat că sitagliptina crește preluarea miocardică de glucoză la pacienții non-diabetici cu cardiomiopatie nonischemică. În același studiu, s-a observat că sitagliptina nu a influențat semnificativ nivelul glicemiei a jeun la pacienții non-diabetici, ceea ce sugerează că efectele miocardice ale sitagliptinei ar putea fi mediate de GLP-1R de la nivelul miocardului, independent de efectul asupra statusului glicemic (28).

Într-un studiu efectuat pe șoareci ob/db, Lenski și col. au arătat că după 10 săptămâni de tratament cu sitagliptină, s-a îmbunătățit toleranța la glucoză și s-a redus creșterea în greutate. La nivelul miocar-

dului a scăzut fosforilarea AMP protein kinaza (AMPK), acetil-CoA carboxilaza (ACC), tuberinei-2 (TSC2), expresia proteinei 53 (p53) și translocazei acizilor grași (FAT/CD36), ceea ce s-a asociat cu reducerea stresului oxidativ, fibrozei miocardice și remodelării ventriculare (10).

DPP-4 scindează și inactivează peptide cardioactive, printre care neuropeptidul Y, brain natriuretic peptide (BNP) și GLP-1. Inhibitorii de DPP-4 pot să exercite efecte benefice asupra miocardului infarctizat, prin inhibarea degradării GLP-1 și a altor peptide cardioactive, precum BNP, strâns corelată cu severitatea disfuncției ventriculare stângi (29). DPP-4 înlătură cei doi aminoacizi amino-terminali Ser și Pro ale formei active a BNP (BNP 1-32), transformând-o în BNP (BNP 3-32), cu activitate biologică de 3 ori mai mică. Sunt însă necesare mai multe studii, care să cerceteze capacitatea inhibitorilor de DPP-4 de a crește biodisponibilitatea BNP endogen intact (BNP 1-32) și de a întârzia, astfel, progresia spre insuficiență cardiacă (30). De asemenea, în practica clinică trebuie avut în vedere faptul că tratamentul cu inhibitori de DPP-4 poate afecta valoarea BNP ca și biomarker de diagnostic și prognostic la pacienții cu insuficiență cardiacă.

Este cunoscut faptul că mecanismele inflamatorii și imunoreglatorii joacă un rol cheie în ateroscleroză, infarct miocardic, insuficiență cardiacă etc. și că inhibitorii de DPP-4 ar putea exercita un rol favorabil asupra acestora. Unele studii la șoareci au arătat că inhibitorii de DPP-4 exercită efecte antiaterosclerotice și reduc inflamația prin inhibarea activării monocitelor și chemotaxisului (31). Mai mult, sitagliptina poate reduce inflamația la nivelul plăcii de aterom și, astfel, să stabilizeze leziunile aterosclerotice. Experimente pe șoarecii deficienți în apolipoproteina E sugerează că acest efect este posibil mediat de GLP-1, care inhibă atât migrarea monocitelor indusă de chemokine, cât și eliberarea din macrofage de MMP-9 (MMP-metalloproteinase) (32). Chiar dacă acest studiu a arătat o corelație inversă semnificativă statistic între activitatea GLP-1 și producția de MMP-9, rămâne de demonstrat dacă nivelul plasmatic al GLP-1 ar putea juca un rol determinant în stabilizarea leziunilor aterosclerotice la pacienții cu DZ tip 2. Datele din acest studiu nu exclud posibilitatea ca îmbunătățirea controlului glicemic la șoarecii tratați cu sitagliptină să influențeze nivelul vascular al chemokinelor și al moleculelor de adeziune sau să influențeze secundar migrarea celulară. Un alt studiu a arătat efectele protectoare ale sitagliptinei împotriva restenozei după injuria carotidiană la șobolani, care se exercită prin reducerea adeziunii monocitelor și activării Nf κ B

în celulele netede din peretele vascular. Acest lucru sugerează potențialul terapeutic al inhibitorilor de DPP-4 în tratarea complicațiilor macrovasculare la pacienții cu DZ tip 2 (33).

La pacienții diabetici, inflamație nu există doar la nivelul peretelui vascular, ci și la nivelul altor organe și țesuturi: insule pancreatice, țesut adipos. Este bine știut faptul că inflamația de la nivelul țesutului adipos și reducerea funcției β celulare la acești pacienți joacă un rol important în dezvoltarea bolilor cardiovasculare și progresia disfuncțiilor metabolice. Dobrian și col. au arătat că sitagliptina reduce semnificativ inflamația în țesutul adipos și în insulele pancreatice pe modelul șoarecilor cu obezitate, unde sitagliptina a redus infiltrarea macrofagelor în țesutul adipos și expresia ARNm a genelor inflamatorii, incluzând IL-6, TNF- α , IL-12, în adipocite și insule pancreatice (31). Prin efectele lor antiinflamatorii, inhibitorii de DPP-4 îmbunătățesc statusul inflamator asociat diabetului zaharat tip 2 și conferă, astfel, protecție cardiovasculară.

Se cunoaște faptul că disfuncția celulelor endoteliale determină reducerea eliberării de oxid nitric și favorizează inflamația, contribuind astfel la apariția insulinorezistenței. DPP-4 este bine exprimată în sistemul cardiovascular, dar mai ales în celulele endoteliale, astfel că hiperglicemia se însoțește de creșterea activității și expresiei DPP-4, în special în celulele endoteliale microvasculare (34). Îmbunătățirea controlului glicemic obținută în urma tratamentului cu inhibitori de DPP-4 se însoțește de creșterea eliberării de oxid nitric și reducerea inflamației la nivelul celulelor endoteliale.

Cuplarea produșilor finali de glicozilare avansată (AGEs) cu receptorii lor membranari (RAGE) contribuie la apariția complicațiilor vasculare în diabet. În acest sens, Matsui T. și col. au arătat într-un studiu că vildagliptina poate juca un rol protector împotriva injuriei vasculare la diabetici, prin reducerea efectelor nocive ale stresului oxidativ indus de AGEs-RAGE (35). Într-un alt studiu, s-a observat că inhibitorii de DPP-4 ar putea regla la om creșterea endotelială la nivel microvascular, prin stimularea sintezei de VEGF (vascular endothelial growth factor) de către GLP-1. Acest lucru le-ar putea conferi inhibitorilor de DPP-4 rol terapeutic în recuperarea după apariția complicațiilor vasculare din diabet (36).

EFACTELE BENEFICE ASUPRA FACTORILOR DE RISC CARDIOVASCULAR

S-a dovedit, în numeroase studii, faptul că inhibitorii de DPP-4 influențează factorii de risc pentru ateroscleroza coronariană la pacienții cu diabet:

dislipidemia, hipertensiunea arterială și microalbuminuria.

Inhibitorii de DPP-4 îmbunătățesc profilul lipidic. Ei scad nivelul seric al trigliceridelor, colesterolului și reduc sinteza la nivel intestinal a apolipoproteinei B-48. Matikainen și col. au cercetat într-un studiu efectele vildagliptinei asupra nivelului plasmatic al lipidelor și metabolismului lipoproteinelor după o masă bogată în grăsimi la pacienții cu DZ tip 2 și au arătat că inhibitorii de DPP-4 au îmbunătățit postprandial nivelul plasmatic al trigliceridelor și al apolipoproteinei B-48 conținută de chilomicroni (37). Boschmann și col. au demonstrat că inhibitorii de DPP-4 nu influențează direct metabolismul lipidic, ci prin activarea sistemului nervos simpatic, care determină creșterea mobilizării postprandiale a lipidelor și oxidarea lor la pacienții cu DZ tip 2 (38). În momentul de față însă, informațiile legate de efectele inhibitorilor de DPP-4 asupra metabolismului lipidic sunt foarte limitate, iar mecanismele implicate nu au fost pe deplin elucidate.

Este cunoscut faptul că activitatea DPP-4 este crescută la pacienții hipertensivi. Există studii care au arătat că sitagliptina determină reduceri mici, dar semnificative statistic, de 2-3 mmHg ale valorilor TA măsurate pe 24 de ore în ambulator, la pacienții nediabetici cu valori ale TA ușor sau moderat crescute (39). Mai mult decât atât, efectul sitagliptinei de scădere a tensiunii arteriale sistolice se produce independent de reducerea nivelului glicemiei (40).

Pacienții cu diabet zaharat tip 2 și micro-, respectiv macroalbuminurie au prezentat un risc de evenimente cardiovasculare fatale de 2-12 ori mai mare față de cei fără eliminare crescută de albumină în urină. (41,42). Mai mult, la pacienții cu diabet zaharat și normoalbuminurie, orice grad de albumină urinară măsurabilă poartă un risc semnificativ cardiovascular și nu s-a stabilit o valoare prag, de la care începe să se asocieze riscul cardiovascular (43). Albuminuria poate fi redusă prin îmbunătățirea insulinosensibilității (44), scăderea în greutate (45), scăderea valorilor tensiunii arteriale și optimizarea controlului glicemic (46).

Într-un studiu randomizat efectuat pe 85 pacienți cu DZ tip 2, cu vârste cuprinse între 20 și 80 de ani și o valoare a HbA_{1c} sub 8,4%, s-a analizat efectul sitagliptinei asupra microalbuminuriei. După 6 luni de tratament, microalbuminuria a scăzut semnificativ la pacienții care s-au aflat în tratament cu sitagliptină față de lotul martor, aflat în tratament cu alți agenți hipoglicemianți. Reducerea excreției urinare de albumină la pacienții cu normoalbuminurie, sugerează atât faptul că tratamentul cu sitagliptină poate preveni dezvoltarea microalbuminuriei, cât și

potențialele beneficii ale utilizării acesteia în stadiul inițial al nefropatiei (47). Mecanismele prin care sitagliptina reduce eliminarea renală de albumină nu sunt clare, dar s-au emis câteva ipoteze în acest sens. Un mecanism posibil ar putea fi reprezentat de scăderea valorilor glicemice. Atenuarea excursiilor glicemice, prin reducerea atât a glicemiilor a jeun, cât și a celor postprandiale, ar putea determina scăderea inflamației la nivel vascular (48). Un alt mecanism posibil ar fi determinat de creșterea nivelului de GLP-1, care inhibă formarea produșilor finali de glicozilare avansată indusă de upreglarea ARNm al VCAM-1 (vascular endothelial cells) la nivelul celulelor endoteliale vasculare (49).

CONCLUZII

Inhibitorii de DPP-4 reprezintă o nouă clasă de medicamente, ce și-a demonstrat eficacitatea în tra-

tamentul DZ tip2 și care s-a dovedit a avea și un important rol în protecția cardiovasculară. Prin multiplele efecte benefice determinate: reducerea leziunii de ischemie/reperfuzie, efectele antiinflamatorii și antiaterosclerotice, promovarea regenerării endoteliale vasculare etc., inhibitorii de DPP-4 oferă beneficii pacienților cu patologie cardiovasculară asociată. Pe lângă efectele mediate de GLP-1, inhibitorii de DPP-4 ar putea exercita și efecte directe, incretin-independente, atât la nivelul vaselor și cordului, cât și asupra factorilor de risc cardiovascular. Mecanismele prin care inhibitorii de DPP-4 realizează cardioprotecție rămân însă neclare, fiind necesare studii ulterioare care să analizeze efectele inhibitorilor de DPP-4 la nivel cardiovascular și beneficiile potențiale ale utilizării lor pe termen lung.

BIBLIOGRAFIE

1. **Laakso M.** – Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48(5):937-942
2. **Kannel W.B., Mc Gee D.L.** – Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1979; 241(19):2035-2038
3. **Feinglos M.N., Bethel M.A.** – Therapy of type 2 diabetes, cardiovascular death, and the UGDP. *Am Heart J* 1999; 138:S346-S352
4. **Drucker D.J.** – Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care* 2007; 30:1335-43
5. **Drucker D.J., Sherman S.I., Gorelick F.S., et al.** – Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opin Investig Drugs* 2003; 12:87-100
6. **Ye Y., Keyes K.T., Zhang C., Perez-Polo J.R., Lin Y., Birnbaum Y.** – The myocardial infarct size-limiting effect of sitagliptin is PKA-dependent, whereas the protective effect of pioglitazone is partially dependent on PKA. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010; 298:H1454-65
7. **Chinda K., Palee S., Surinkaew S., Phornphutkul M., Chattipakorn S., Chattipakorn N.** – Cardioprotective effect of dipeptidyl peptidase-4 inhibitor during ischemia-reperfusion injury. *Int J Cardiol.* 2012
8. **Macia E., Boyden P.A.** – Stem cell therapy is proarrhythmic. *Circulation* 2009; 119:1814-1823
9. **Shah Z., Kampfrath T., Deiluiis J.A., Zhong J., Pineda C., Ying Z., et al.** – Long-term dipeptidyl-peptidase 4 inhibition reduces atherosclerosis and inflammation via effects on monocyte recruitment and chemotaxis. *Circulation* 2011; 124:2338-49
10. **Lenski M., Kazkov A., Marx N., Bohm M., Laufs U.** – Effects of DPP-4 inhibition on cardiac metabolism and function in mice. *J Mol Cell Cardiol.* 2011; 124:2338-49
11. **Vanderheyden M., Bartunek J., Goethals M., Verstreken S., Lambir A.M., De Meester I., et al.** – Dipeptidyl-peptidase IV and B-type natriuretic peptide. From bench to bedside. *Clin Chem Lab Med.* 2009; 47:248-53.
12. **Sanada S., Asanuma H., Tsukamoto O., Minamino T., Node K., Takashima S., et al.** – Protein kinase A as another mediator of ischemic preconditioning independent of protein kinase C. *Circulation* 2004; 110:51-7
13. **Drucker D.J.** – The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* 2006; 3:153-65
14. **Shaywitz A.J., Greenberg M.E.** – CREB: a stimulus-induced transcription factor activated by a diverse array of extracellular signals. *Annu Rev Biochem.* 1999; 68:821-61
15. **Carreira R.S., Lee P., Gottlieb R.A.** – Mitochondrial therapeutics for cardioprotection. *Curr Pharm Des.* 2011; 17(20): 2017-35
16. **Sauve M., Ban K., Momen M.A., Zhou Y.Q., Henkelman R.M., Husain M., et al.** – Genetic deletion or pharmacological inhibition of dipeptidyl-peptidase4 improves cardiovascular outcomes after myocardial infarction in mice. *Diabetes* 2010; 59:1063-73
17. **Fadini G.P., Boscaro E., Albiero M., Menegazzo L., Frison V., de Kreutzenberg S., 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 alpha. *Diabetes Care* 2010; 33:1607-9
18. **Zaruba M.M., Theiss H.D., Vallaster M., Mehl U., Brunner S., David R., et al.** – Synergy between CD26/DPP-IV inhibition and G-CSF improves cardiac function after acute myocardial infarction. *Cell Stem Cell.* 2009; 4:313-23
19. **Ceradini D.J., Kulkarni A.R., Callaghan M.J., Tepper O.M., Bastidas N., Kleinman M.E., et al.** – Progenitor cell trafficking is regulated by hypoxic gradients through HIF-1 induction of SDF-1. *Nat Med.* 2004; 10:858-64
20. **Schaper N.C., Havekes B.** – Diabetes: Impaired damage control. *Diabetologia* 2012; 55:18-20
21. **Andersson U., Tracey K.** – HMGB1 is a therapeutic target for sterile inflammation and infection. *Annu Rev Immunol* 2011; 23:139-162
22. **Marchetti C., Di Carlo A., Facchiano F. et al.** – High mobility box 1 is a novel substrate of dipeptidyl peptidase-IV. *Diabetologia* 2012; 55:236-244
23. **Abaci A., Oguzhan A., Kahraman S. et al.** – Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999; 99:2239-2242
24. **Catrina S.B., Okamoto P., Pereira T. et al.** – Hyperglycemia regulates hypoxia-inducible factor -1 alpha protein stability and function. *Diabetes* 2004; 53:3226-3232
25. **Botusan I.R., Sunkari V.G., Savu O. et al.** – Stabilization of HIF-1 α is critical to improve wound healing in diabetic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105:19426-19431
26. **Bento C., Pereira P.** – Regulation of hypoxia-inducible factor 1 and the loss of the cellular response to hypoxia in diabetes. *Diabetologia* 2011; 54:1946-1956

27. Wittels R.M., Keu K.V., Quon A., Tavana H., Fowler M.B. – Dipeptidyl peptidase 4 inhibition increases myocardial glucose uptake in nonischemic cardiomyopathy. *J Card Fail.* 2012; 18:804-9
28. Lamers D., Famulla S., Wronkowitz N., Hartwig S., Lehr S., Ouwens D.M., et al. – Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2011; 60:1917-25
29. de Boer R.A., Henning R.H., Suurmeijer A.J., Pinto Y.M., Olthof E., Kirkels J.H., et al. – Early expression of natriuretic peptides and SERCA in mild heart failure: association with severity of the disease. *Int J Cardiol.* 2001; 78:5-12
30. Gomez N., Touihri K., Matheussen V., Mendes D.C.A., Mahmoudabady M., Mathieu M., et al. – Dipeptidyl peptidase IV inhibition improves cardiorenal function in overpacing-induced heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2012; 14:14-21
31. Dobrian A.D., Ma Q., Lindsay J.W., Leone K.A., Ma K., Coben J., et al. – Dipeptidyl peptidase IV inhibitor sitagliptin reduces local inflammation in adipose tissue and in pancreatic islets of obese mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2011; 300:E410-21
32. Vittone F., Liberman A., Vasic D., Ostertag R., Esser M., Walcher D., et al. – Sitagliptin reduces plaque macrophage content and stabilises arteriosclerotic lesions in Apoe (-/-) mice. *Diabetologia* 2012; 55:2267-75
33. Lim S., Choi S.H., Shin H., Cho B.J., Park H.S., Ahn B.Y., et al. – Effect of a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor, des-fluoro-sitagliptin, on neointimal formation after balloon injury in rats. *PLoS One* 2012; 7:e35007
34. McIntosh C.H. – Dipeptidyl peptidase IV inhibitors and diabetes therapy. *Front Biosci.* 2008; 13:1753-73
35. Matsui T., Nishino Y., Takeuchi M., Yamagishi S. – Viladagliptin blocks vascular injury in thoracic aorta of diabetic rats by suppressing advanced glycation end product-receptor axis. *Pharmacol Res.* 2011; 63:383-8
36. Takasawa W., Ohnuma K., Hatano R., Endo Y., Dang N.H., Morimoto C. – Inhibition of dipeptidyl peptidase 4 regulates microvascular endothelial growth induced by inflammatory cytokines. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010; 401:7-12
37. Matikainen N., Manttari S., Schweizer A., Ulvestad A., Mills D., Dunning B.E., et al. – Vildagliptin therapy reduces postprandial intestinal triglyceride-rich lipoprotein particles in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2006; 49:2049-57
38. Boschman M., Engeli S., Dobberstein K., Budziarek P., Strauss A., Boehnke J., Sweep F.C., Luft F.C., He Y., Foley J.E., Jordan J. – Dipeptidyl-peptidase-IV inhibition augments postprandial lipid mobilization and oxidation in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:846-852
39. Mistry G.C., Maes A.L., Lasseter K.C., Davies M.J. – Gottesdiener K.M., Wagner J.A., et al. Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on blood pressure in nondiabetic patients with mild to moderate hypertension. *J Clin pharmacol.* 2008; 48:592-598
40. Ogawa S., Ishiki M., Nako K., Okamura M., Senda M., Mori T., et al. – Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases systolic blood pressure in Japanese hypertensive patients with type 2 diabetes. *Tohoku J Exp Med.* 2011; 223:133-5
41. Adler A.I., Stevens R.J., Manley S.E., et al. – Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int.* 2003; 63:225-232
42. Dinnen S.F., Gerstein H.C. – The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med.* 1997; 157:1413-1418
43. Ruggenenti P., Porrini E., Motterlini N., et al. – Measurable urinary albumin predicts cardiovascular risk among normoalbuminuric patients with type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23:1717-1724
44. Pistrotch F., Herbrig K., Kindel B., et al. – Rosiglitazone improves glomerular hyperfiltration, renal endothelial dysfunction, and microalbuminuria of incipient diabetic nephropathy in patients. *Diabetes* 2005; 54:2206-2211
45. Chagnac A., Weinstein T., Herman M., et al. – The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:1480-1486
46. UK Prospective Diabetes Study Group – Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *Lancet* 1998; 352:854-865
47. Mori H., Okada Y., Arai T., Tanaka Y. – Sitagliptin Improves albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Invest.* 2013;2:10111/jdi.12142
48. Horvath E.M., Benko R., Kiss L., et al. – Rapid “glycaemic swings” induce nitrosative stress, activate poly (ADP-ribose) polymerase and impair endothelial function in a rat model of diabetes mellitus. *Diabetologia* 2009; 52:952-961
49. Ishibashi Y., Matsui T., Takeuchi M., et al. – Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) inhibits advanced glycation end product (AGE)-induced up-regulation of VCAM-1 mRNA levels in endothelial cells by suppressing AGE receptor (RAGE) expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 391:1405-1408