

## VÁLASZ

**Prof.Dr. Nemes Attila**

**MTA doktori értekezés bírálatára**

Tisztelt Professor Úr!

Köszönöm, hogy elvállalta a doktori értekezésem bírálatát, köszönöm kritikai észrevételei mellett elismerő szavait, elgondolkodtató kérdéseit és az, hogy az értekezés nyilvános vitára történő bocsájtását támogatta.

A formai kritikákat maradéktalanul elfogadom, a hibákért elnézést kérek!

A Professor úr által megfogalmazott észrevételekre és kérdésekre a következőket válaszolom:

**1. Hol látja a diabetes mellitus jelentőségét az egyes tanulmányokban? Van-e hatásuk a különböző antidiabetikumoknak az eredményekre? Erre van-e irodalmi adat?**

Az általunk végzett vizsgálatokban szerepeltek, bár nem nagy arányban, diabeteses betegek. Az art. carotis szűkülettel rendelkező 55 év alatti betegek esetén a diabetesesek aránya 5/54 (9,26%) volt, a teljes, vaszkuláris szövődéssel rendelkező és azzal nem rendelkező túlsúlyos hyperlipidaemiás betegek esetén 17/167 (10,18%), 6/41 (14,63%), illetve 11/126 (8,73%), a statin intoleráns betegek között 22/101 (21,78%), míg a szelektív LDL aferezis kezelésben részesülő súlyos heterozigóta familiáris hypercholesterinaemiás betegek között nem szerepeltek diabeteses betegek.

Ismert, hogy a kardiovaszkuláris megbetegedések kockázata 2-es típusú cukorbetegség esetén 2-3x nagyobb, mint a nem cukorbetegség esetében, és a halálozás mintegy 80%-áért felelős (1). A hyperglycaemia önmagában is kockázati tényező, a diabeteshez társuló elhízás, lipidanyagcsere zavar, prokoaguláns állapot és hipertónia jelentősen hozzájárul a kardiovaszkuláris kórképek kialakulásához (2). A lipideltérések a 2-es típusú diabeteses betegekben gyakoriak, a betegek több mint 70%-át érintik. A jellemző eltérések a magas triglicerid és csökkent HDL-C szint, míg az össz- és LDL-C szint gyakran normál tartományban van, vagy csak enyhén emelkedett, de ezen belül a kicsi, denz LDL szubfrakció aránya magas. Ez az ún. diabeteses dyslipidaemia (3). A PON1 paraoxonáz aktivitás ismertén kisebb 2-es típusú diabeteses betegekben (4), míg a mieloperoxidáz szint szignifikánsan emelkedett, és a PON1 aktivitás független prediktora (5).

Az antidiabetikumok lipid szintekre gyakorolt hatását az alábbi táblázat foglalja össze (<https://www.lipid.org/node/2112>):

antidiabetikum	HDL-C	LDL-C	összkoleszterin	triglicerid
metformin	↑	↔ / ↓	↓	↓
DPP-4 gátlók	↔	↔	↔	↔
GLP-1 agonisták	↑	↓	↓	↓
SGLT-2 gátlók	↑	↔ / ↓	↔ / ↓	↓
szulfanilureák	↔	↔ / ↓	↔ / ↑	↔
TZD-k	↑	↔ / ↓	↔ / ↑	↓
inzulin	↔	↔	↔	↓

Az alábbiakban összefoglalom a különböző antidiabetikum hatásai az általunk vizsgált biomarker szintekre az általam legfontosabbnak ítélt irodalmi adatok alapján, kizárólag a humán adatokra támaszkodva, a teljesség igénye nélkül.

antidiabetikum	PON1	MPO	MMPs	oxLDL	CRP	CD40L	ICAM-1	VCAM-1	ADMA
metformin	↔(6) ↑(7, 8)	↓(9)	↓(10)	↓(11)	↓(12)	↔(13) ↓(14)	↓(15)	↓(15)	↓(16)
DPP-4 gátlók	nincs humán adat	nincs humán adat	↓(17)	↓(18)	↓(19)	↓(20)	↔(21)	↔(21)	↓(22)
GLP-1 agonisták	nincs humán adat	nincs humán adat	↓(23)	↓(24)	↓(25)	nincs humán adat	↓(26)	↓(26)	nincs humán adat
SGLT-2 gátlók	nincs humán adat	nincs humán adat	↓(27)	nincs humán adat	↓(28)	nincs humán adat	nincs humán adat	nincs humán adat	nincs humán adat
szulfanilureák	↓(29)	nincs humán adat	↔(30)	↔(31)	↓(32)	↓(33)	↓(34)	↔(34)	↔(35)
TZD-k	↑(8)	↓(36)	↔(37) ↓(38)	↔(31)	↓(39)	↓(40) ↔(13)	↓(36)	↓(36)	↔(41) ↓(35)
inzulin	↔(42)	nincs humán adat	nincs humán adat	↓(43)	↓(44)	↔(45)	↔(46)	↔(46)	↓(47)

A fentiek alapján a metformin, a GLP-1 agonisták, az SGLT-2 gátlók és TZD-k lehetnek a leghatékonyabb antiinflammatorikus, antioxidáns és endothel protektív hatású antidiabetikumok.

A diabeteses betegek kis aránya miatt a különböző antidiabetikumok hatásai, melyek alig néhány esetben szerepelhettek a betegek által szedett gyógyszer listáján a saját eredményeink alapján nem megítélhetőek, statisztikailag nem értékelhetőek.

## 2. Van-e hatása a kezelt és kezeletlen hypothyreosisnak a talált eredményekre, és ha igen, milyen?

Általánosságban, a hypothyreosis lipidanyagcserére gyakorolt hatása jól ismert, a hypothyreosis a szekunder hypercholesterinaemiák egyik leggyakoribb oka. Hypothyreosis esetén a lipidanyagcserében kulcsszerepet játszó enzimek közül a lipoprotein lipáz, a hepatikus lipáz és a lecitin-koleszterin aciltranszferáz aktivitása csökken, így lelassul a VLDL és LDL lebontása, ami emelkedett összkoleszterin, LDL-C és trigliceridszint emelkedéshez vezet, míg a HDL-C szint kismértékben csökken (48). A szubklinikus hypothyreosis szintén befolyásolja a lipid paramétereket, emelkedett összkoleszterin, LDL-C és triglicerid szintet okoz (49). A levothyroxin kezelés a normál tartományba szuprimált sTSH szinttel azonban a lipidszintek rendeződését eredményezik (49, 50).

Egyedül a statin intoleráns betegeket vizsgáló tanulmányban szerepeltek pajzsmirigyhormon eltéréssel rendelkező betegek. A 101 vizsgált beteg esetén 5 betegnél (4,95%) találtunk kóros pajzsmirigy hormonszinteket, manifeszt hypothyreosist 2 és manifeszt hyperthyreosist 3 esetben. Ez nem tér el az átlagos populációban tapasztalt incidenciától. 11 beteg esetében szerepelt az anamnézisben hypothyreosis (10,9%). Ez valamivel magasabb, mint a normál populációban leírt 2,8-4,5%-os előfordulási gyakoriság (51). 1 hypothyreosisos és két hyperthyreosisos betegnél tapasztaltunk myopathiát. Ugyanakkor nem találtunk szignifikáns eltérést az sTSH, fT3 és fT4 szintekben a myopathás és nem myopathiás betegeket összehasonlítva.

Table 2: Thyroid hormone levels (sTSH, fT3 and fT4) of the patients with and without statin induced myopathy

	Myopathy (n = 56)	No myopathy (n = 55)	All patients (n = 101)	Reference range
sTSH (mU/l)	5.05 ± 16.35	2.09 ± 2.26	3.78 ± 12.5	0.3–4.2
fT3 (pmol/l)	5.1 ± 2.38	4.74 ± 0.96	4.94 ± 1.88	2.4–6.3
fT4 (pmol/l)	15.38 ± 4.8	14.55 ± 4.3	15.2 ± 4.58	12.0–22.0

Ezeket az eredményeket egy külön közleményben publikáltuk Dr. Berta Eszter endokrinológus kolléganóm elsőszerzőségével (52).

A többi vizsgálatba kezeletlen hypothyreosisos betegek nem kerültek bevonásra, de kezelt, elsősorban megfelelő levothyroxin szubsztitúcióban részesülő hypothyreosisos betegek, bár nem nagy arányban, szerepelnek a betegek, főként a túlsúlyos és elhízott, lipidcsökkentővel nem kezelt betegek között. Minden vizsgálatunkban történt sTSH, fT3 és fT4 meghatározás, és csak az euthyreoid státuszú betegeket vizsgáltuk tovább; a manifeszt, ill. a szubklinikus hypo- vagy hyperthyreosisos esetek kizárásra kerültek. A statisztikai elemzések során minden alkalommal ellenőrizzük a vizsgált paraméterek esetleges összefüggését a pajzsmirigy hormonszintekkel. Mivel nem találtunk ilyen típusú összefüggést, nem tüntettük fel ezeket az adatokat az eredményeknél.

**3. Hogyan mutatná be eredményei esetleges, illetve valós klinikai jelentőségét pontokba szedve, röviden, az Új eredmények részben felsoroltaknak megfelelően? Milyen további fejlődési lehetőségeket lát?**

Az eredmények valós klinikai jelentősége jelenleg inkább tovább gondolása az általunk leírt megfigyeléseknek, de az alábbiakban összefoglalom az általam leszűrhető következtetéseket, melyeket a mindennapi orvosi munkában is alkalmazni lehetne.

Fredrickson IIa és IIb típusú hyperlipidaemiában szenvedő betegekben:

1. Az 55 év alatti populációban csökkent PON1 paraoxonáz és só-stimulált paraoxonáz aktivitás esetén mindenképpen érdemes lehet elvégezni az artéria carotis ultrahang vizsgálatot, ennek kapcsán pedig az intima média vastagság mérését a korai érlelmeszesedés kiszűrése céljából.
2. A hyperlipidaemiás betegek esetén a magas MPO/PON1 hányados érlelmeszesedésre, még hozzá vulnérabilis plakk jelenlétére utalhat, ezért a kardiovaszkuláris szűrővizsgálatok elvégzése és hatékony lipidcsökkentő kezelés javasolt.
3. A hyperlipidaemiás betegek esetén az alacsony PON1 ariliszteráz aktivitás és a magas MPO szint érfali gyulladásra, endothel diszfunkcióra utal. Mindez érlelmeszesedésre utalhat, ezért a kardiovaszkuláris szűrővizsgálatok elvégzése és hatékony lipidcsökkentő kezelés javasolt.
4. A jelenlegi ajánlásokban szereplő két statin: az atorvastatin és a rosuvastatin közül az atorvastatin kezelés a hatékony lipidcsökkentő hatás mellett a non-lipid hatásait illetően is kedvező döntés.
5. Az atorvastatin igazolt HDL diszfunkció esetén alkalmas lehet a HDL funkciójának javítására.
6. Hypercholesterinaemiás betegekben az ApoE 3/4 genotípus esetén az ezetimib terápiától az átlagosnál nagyobb mértékű össz- és LDL-koleszterinszint csökkenés várható, míg hypertriglyceridaemiás betegeknél a 2/2 és 2/3 genotípusú betegeknél várható nagyobb hatékonyság. Kedvezőtlen genotípus esetén korábban kell gondolni alternatív kezelési módokra, hypercholesterinaemia esetén PCSK9 gátlásra, vagy a jövőben bempedoát adására, hypertiglyceridaemiások esetén fibrát, vagy omega-3 készítmények adására.
7. Igazoltan alacsony HDL-C ill. ApoA1 szint esetén NPC1L1 c.-133A>G AG+GG genotípusú betegeknél az ezetimibet érdemes minél előbb beépíteni a lipidcsökkentő terápiába.

Súlyos familiáris hypercholesterinaemiában szenvedő betegekben:

8. A szelektív LDL aferezis kezelés további előnyt jelenthet a magas szérumszintű chemerin szintek esetében.

9. A szelektív LDL aferezis kezelés emeli az  $\alpha$ -tokoferol/koleszterin és a  $\gamma$ -tokoferol/koleszterin hányadost, ami javuló antioxidáns státuszt jelent. Ezért E-vitamin pótlásra ezek a beteg a kezelés miatt nem szorulnak.

A további fejlődési lehetőségeket illetően a reziduális kockázat csökkentése mindenképpen további figyelmet érdemel, főként a krónikus alacsony fokú gyulladás és az oxidatív stressz mérése és ennek megfelelő kezelése válhat a korábbinál fontosabbá. Ennek kapcsán a szérumban PON1 aktivitás és MPO szint rendszeres mérését érdemes lenne bevezetni a hyperlipidaemiás betegek esetén.

A molekuláris biológiai módszerek fejlődésével a genetikai vizsgálatok egyre inkább hozzáférhetővé válnak majd. A lipidcsökkentő kezelés elején elvégzett genotípus meghatározásokkal a beteg számára leginkább ideális (leghatékonyabb, várhatóan a legkevesebb mellékhatással járó) kezelési módot lehetne kiválasztani. Ezeket a vizsgálatokat akár csomagokban hozzáférhetővé kellene tenni a betegek számára.

A napjainkban kissé háttérbe szoruló szelektív LDL aferezis kezelésnek pedig felismerésre kerülhetnek további, korábban nem felismert előnyei, amely szűkebb betegcsoportok esetén továbbra is hasznosak lehetnek.

**4. Érdemes lett volna a fejezetek végén külön bekezdésben összefoglalni, akár pontokba szedve, melyek voltak az adott témához kapcsolódó legfontosabb limitációs tényezők, beleértve akár a metodikai problémákat is. A jelölt a 4 alfejezetre lebontva mely limitációkat tartja a legfontosabbnak?**

A limitációs tényezők a Megbeszélés fejezetben témánként külön szerepelnek. A legfontosabb limitációkat a 4 alfejezetre lebontva az alábbiakban foglaltam össze:

*A paraoxonáz-1 aktivitás összefüggése egyes, az érrelmeszesedés kialakulásában szerepet játszó tényezőkkel*

- alacsony betegszám
- oxLDL szint mérésének hiánya
- vaszkuláris szövődménnyel rendelkező betegek életkora emellett szignifikánsan magasabb, mint a szövődménnyel nem rendelkezőké
- a vaszkuláris szövődménnyel rendelkező betegek relatív kis aránya, bár a teljes betegcsoport nagy létszámú
- a korai érrelmeszesedés kimutatására alkalmas vizsgálómódszerek (például IMT vagy flow-mediált dilatáció, esetleg artériás stiffness meghatározás) hiánya
- fiatalabb kontroll populáció
- egyéb HDL funkciós tesztek, például a HDL koleszterin efflux meghatározás, vagy más, HDL-hez között enzimek, például az LCAT vagy PAFAH aktivitásának mérése

*Az atorvastatin kezelés hatása a HDL funkciójára és összetételére*

- alacsony betegszám
- egyéb DNS károsodásra jellemző paraméterek, például a 8-oxo-dihidrodeozoxipurin mérésnek hiánya
- a Comet assay értékelő szoftver használatának hiánya
- nem vizsgáltuk egyéb atorvastatin dózisok hatását a megadott paraméterekre
- ApoJ, ApoA1 és A2 arány mérésének hiánya

*Az ezetimib kezelés hatékonyságát befolyásoló genetikai tényezők vizsgálata*

- alacsony esetszám
- az ApoE 2/2 és 2/3 genotípusú betegek alacsony száma
- egyéb, az ezetimib hatékonyságát potenciálisan befolyásoló NPC1L1 polimorfizmusok vizsgálatának hiánya

*A szelektív LDL aferezis kezelés hatása a chemerin, afamin és E-vitamin szintekre, valamint a mennyiségi és minőségi lipidparaméterekre*

- a betegek száma igen alacsony (pilot vizsgálat)
- az FH betegek többsége ezetimib kezelésben részesült, ami befolyásolhatja az  $\alpha$ - és  $\gamma$ -tokoferol szinteket

Szeretném még egyszer megköszönni az alapos bírálatot és a kedvező véleményt.

Köszönettel:



Dr. Harangi Mariann

Debrecen, 2021.07.15.

## Irodalom

1. Morrish NJ, Wang SL, Stevens LK, Fuller JH, Keen H. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. *Diabetologia*. 2001;44 Suppl 2:S14-21.
2. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383-93.
3. Wu L, Parhofer KG. Diabetic dyslipidemia. *Metabolism*. 2014;63(12):1469-79.
4. Letellier C, Durou MR, Jouanolle AM, Le Gall JY, Poirier JY, Ruelland A. Serum paraoxonase activity and paraoxonase gene polymorphism in type 2 diabetic patients with or without vascular complications. *Diabetes Metab*. 2002;28(4 Pt 1):297-304.
5. Jornayvaz FR, Brulhart-Meynet MC, James RW. Myeloperoxidase and paraoxonase-1 in type 2 diabetic patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(9):613-9.
6. Çayır A, Turan M, Gurbuz F, Kurt N, Yildirim A. The effect of lifestyle change and metformin therapy on serum arylesterase and paraoxonase activity in obese children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(5-6):551-6.
7. Kocer D, Bayram F, Diri H. The effects of metformin on endothelial dysfunction, lipid metabolism and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2014;30(5):367-71.
8. Coll B, van Wijk JP, Parra S, Castro Cabezas M, Hoepelman IM, Alonso-Villaverde C, et al. Effects of rosiglitazone and metformin on postprandial paraoxonase-1 and monocyte chemoattractant protein-1 in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy. *Eur J Pharmacol*. 2006;544(1-3):104-10.
9. Ghavimi H, Sheidaei S, Vaez H, Zolali E, Asgharian P, Hamishehkar H. Metformin-attenuated sepsis-induced oxidative damages: a novel role for metformin. *Iran J Basic Med Sci*. 2018;21(5):469-75.
10. Chen Z, Wei H, Zhao X, Xin X, Peng L, Ning Y, et al. Metformin treatment alleviates polycystic ovary syndrome by decreasing the expression of MMP-2 and MMP-9 via H19/miR-29b-3p and AKT/mTOR/autophagy signaling pathways. *J Cell Physiol*. 2019;234(11):19964-76.
11. Viteri OA, Sallman MA, Berens PM, Berens PD, Amro FH, Hutchinson MS, et al. Potential of Metformin to Improve Cardiac Risk in Postpartum Women with Gestational Diabetes. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:180.
12. Chen Y, Li M, Deng H, Wang S, Chen L, Li N, et al. Impact of metformin on C-reactive protein levels in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(21):35425-34.
13. Yener S, Comlekci A, Akinci B, Demir T, Yuksel F, Ozcan MA, et al. Soluble CD40 ligand, plasminogen activator inhibitor-1 and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor-1-antigen in normotensive type 2 diabetic subjects without diabetic complications. Effects of metformin and rosiglitazone. *Med Princ Pract*. 2009;18(4):266-71.
14. Kebapçılar L, Kebapçılar AG, Bilgir O, Taner CE, Bozkaya G, Yildiz Y, et al. Metformin plus oral contraceptive may decrease plasma sCD40 ligand in women with PCOS patients. *Gynecol Endocrinol*. 2011;27(2):91-5.
15. Skrha J, Prázný M, Hilgertová J, Kvasnicka J, Kalousová M, Zima T. Oxidative stress and endothelium influenced by metformin in type 2 diabetes mellitus. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63(12):1107-14.
16. Tsai CM, Kuo HC, Hsu CN, Huang LT, Tain YL. Metformin reduces asymmetric dimethylarginine and prevents hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Transl Res*. 2014;164(6):452-9.
17. Ta NN, Li Y, Schuyler CA, Lopes-Virella MF, Huang Y. DPP-4 (CD26) inhibitor alogliptin inhibits TLR4-mediated ERK activation and ERK-dependent MMP-1 expression by U937 histiocytes. *Atherosclerosis*. 2010;213(2):429-35.
18. Strózik A, Steposz A, Basiak M, Drożdż M, Okopień B. Multifactorial effects of vildagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacol Rep*. 2015;67(1):24-31.
19. Liu X, Men P, Wang B, Cai G, Zhao Z. Effect of dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors on C-reactive protein in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis*. 2019;18(1):144.
20. Sattler FR, Mert M, Sankaranarayanan I, Mack WJ, Galle-Treger L, Gonzalez E, et al. Feasibility of quantifying change in immune white cells in abdominal adipose tissue in response to an immune modulator in clinical obesity. *PLoS One*. 2020;15(9):e0237496.
21. Widlansky ME, Puppala VK, Suboc TM, Malik M, Branum A, Signorelli K, et al. Impact of DPP-4 inhibition on acute and chronic endothelial function in humans with type 2 diabetes on background metformin therapy. *Vasc Med*. 2017;22(3):189-96.
22. Cakirca M, Karatoprak C, Zorlu M, Kiskac M, Kanat M, Cikrikcioglu MA, et al. Effect of vildagliptin add-on treatment to metformin on plasma asymmetric dimethylarginine in type 2 diabetes mellitus patients. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:239-43.
23. Patel V, Joharapurkar A, Kshirsagar S, Sutariya B, Patel M, Patel H, et al. Coagonist of GLP-1 and Glucagon Receptor Ameliorates Development of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2018;16(1):35-43.

24. Kelly AS, Bergenstal RM, Gonzalez-Campoy JM, Katz H, Bank AJ. Effects of exenatide vs. metformin on endothelial function in obese patients with pre-diabetes: a randomized trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:64.
25. Anholm C, Kumarathurai P, Pedersen LR, Samkani A, Walzem RL, Nielsen OW, et al. Liraglutide in combination with metformin may improve the atherogenic lipid profile and decrease C-reactive protein level in statin treated obese patients with coronary artery disease and newly diagnosed type 2 diabetes: A randomized trial. *Atherosclerosis.* 2019;288:60-6.
26. Zhao Q, Xu H, Zhang L, Liu L, Wang L. GLP-1 receptor agonist lixisenatide protects against high free fatty acids-induced oxidative stress and inflammatory response. *Artif Cells Nanomed Biotechnol.* 2019;47(1):2325-32.
27. Kang S, Verma S, Hassanabad AF, Teng G, Belke DD, Dundas JA, et al. Direct Effects of Empagliflozin on Extracellular Matrix Remodelling in Human Cardiac Myofibroblasts: Novel Translational Clues to Explain EMPA-REG OUTCOME Results. *Can J Cardiol.* 2020;36(4):543-53.
28. Bosch A, Ott C, Jung S, Striepe K, Karg MV, Kannenkeril D, et al. How does empagliflozin improve arterial stiffness in patients with type 2 diabetes mellitus? Sub analysis of a clinical trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):44.
29. Wójcicka G, Jamroz-Wiśniewska A, Marciniak A, Łowicka E, Bełtowski J. The differentiating effect of glimepiride and glibenclamide on paraoxonase 1 and platelet-activating factor acetylhydrolase activity. *Life Sci.* 2010;87(3-4):126-32.
30. Pfützner A, Marx N, Lübken G, Langenfeld M, Walcher D, Konrad T, et al. Improvement of cardiovascular risk markers by pioglitazone is independent from glycemic control: results from the pioneer study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(12):1925-31.
31. Sartore G, Chilelli NC, Seraglia R, Ragazzi E, Marin R, Roverso M, et al. Long-term effect of pioglitazone vs glimepiride on lipoprotein oxidation in patients with type 2 diabetes: a prospective randomized study. *Acta Diabetol.* 2019;56(5):505-13.
32. Koshiya K, Nomura M, Nakaya Y, Ito S. Efficacy of glimepiride on insulin resistance, adipocytokines, and atherosclerosis. *J Med Invest.* 2006;53(1-2):87-94.
33. Nakamura I, Oyama J, Komoda H, Shiraki A, Sakamoto Y, Taguchi I, et al. Possible effects of glimepiride beyond glycemic control in patients with type 2 diabetes: a preliminary report. *Cardiovasc Diabetol.* 2014;13:15.
34. Papanas N, Tziakas D, Chalikias G, Floros D, Trypsianis G, Papadopoulou E, et al. Gliclazide treatment lowers serum ICAM-1 levels in poorly controlled type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2006;32(4):344-9.
35. Tahara N, Yamagishi S, Mizoguchi M, Tahara A, Imaizumi T. Pioglitazone decreases asymmetric dimethylarginine levels in patients with impaired glucose tolerance or type 2 diabetes. *Rejuvenation Res.* 2013;16(5):344-51.
36. Chen S, Hu Z, Zhang K. Effect of Troglitazone on expression of adhesion molecules and eNOS in human saphenous vein graft. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci.* 2007;27(6):657-9.
37. Chen R, Yan J, Liu P, Wang Z. Effects of thiazolidinedione therapy on inflammatory markers of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2015;10(4):e0123703.
38. Game BA, Maldonado A, He L, Huang Y. Pioglitazone inhibits MMP-1 expression in vascular smooth muscle cells through a mitogen-activated protein kinase-independent mechanism. *Atherosclerosis.* 2005;178(2):249-56.
39. Pfützner A, Schöndorf T, Hanefeld M, Forst T. High-sensitivity C-reactive protein predicts cardiovascular risk in diabetic and nondiabetic patients: effects of insulin-sensitizing treatment with pioglitazone. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(3):706-16.
40. Varo N, Vicent D, Libby P, Nuzzo R, Calle-Pascual AL, Bernal MR, et al. Elevated plasma levels of the atherogenic mediator soluble CD40 ligand in diabetic patients: a novel target of thiazolidinediones. *Circulation.* 2003;107(21):2664-9.
41. King DE, Player M, Everett CJ. The impact of pioglitazone on ADMA and oxidative stress markers in patients with type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes.* 2012;6(2):157-61.
42. Aslan I, Kucuksayan E, Aslan M. Effect of insulin analog initiation therapy on LDL/HDL subfraction profile and HDL associated enzymes in type 2 diabetic patients. *Lipids Health Dis.* 2013;12:54.
43. Galland F, Duvillard L, Petit JM, Lagrost L, Vaillant G, Brun JM, et al. Effect of insulin treatment on plasma oxidized LDL/LDL-cholesterol ratio in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab.* 2006;32(6):625-31.
44. Fan HJ, Yu JH, Cui GM, Zhang WY, Yang X, Dong QJ. Insulin pump for the treatment of diabetes in combination with ulcerative foot infections. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2016;30(2):465-70.
45. Fantin SeS, Wainstein MV, Polanczyk CA, Ledur P, Lazzari CM, Klein C, et al. Inflammatory and oxidative stress markers after intravenous insulin in percutaneous coronary intervention with stent in type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):478-85.



46. Bacun T, Glavas-Obrovac L, Belovari T, Mihaljević I, Hanich T, Belaj VF, et al. Insulin administration in the mild hyperglycaemia changes expression of proinflammatory adhesion molecules on human aortic endothelial cells. *Coll Antropol*. 2010;34(3):911-5.
47. Marcovecchio ML, Widmer B, Dunger DB, Dalton RN. Effect of acute variations of insulin and glucose on plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in young people with Type 1 diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2008;115(12):361-9.
48. Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am*. 1994;78(1):117-41.
49. Liu XL, He S, Zhang SF, Wang J, Sun XF, Gong CM, et al. Alteration of lipid profile in subclinical hypothyroidism: a meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2014;20:1432-41.
50. Teixeira PeF, Reuters VS, Ferreira MM, Almeida CP, Reis FA, Buescu A, et al. Lipid profile in different degrees of hypothyroidism and effects of levothyroxine replacement in mild thyroid failure. *Transl Res*. 2008;151(4):224-31.
51. Vanderpump MP, Tunbridge WM, French JM, Appleton D, Bates D, Clark F, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham Survey. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995;43(1):55-68.
52. Berta E, Harangi M, Zsíros N, Nagy EV, Paragh G, Bodor M. Effect of thyroid hormone status and concomitant medication on statin induced adverse effects in hyperlipidemic patients. *Pharmazie*. 2014;69(6):420-3.