

Е.В. БИРЮКОВА,
МГМСУ

Миметики инкретинов в лечении сахарного диабета типа 2

Эпидемиологические прогнозы по темпам распространённости сахарного диабета (СД) оказываются неутешительными: в 2005 году в мире зарегистрировано 200 млн пациентов, к 2030 году эта цифра обещает достичь 366 млн; более 90% случаев при этом приходится на СД типа 2 (СД типа 2) (18).

Клинические последствия заболевания хорошо известны – это поздние осложнения СД, ведущие к ранней инвалидности и высокой смертности пациентов, уменьшению продолжительности и качества их жизни. СД типа 2 приводит к четы-

рехкратному увеличению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, является ведущей причиной терминальной почечной недостаточности, потери зрения и нетравматической ампутации нижних конечностей.

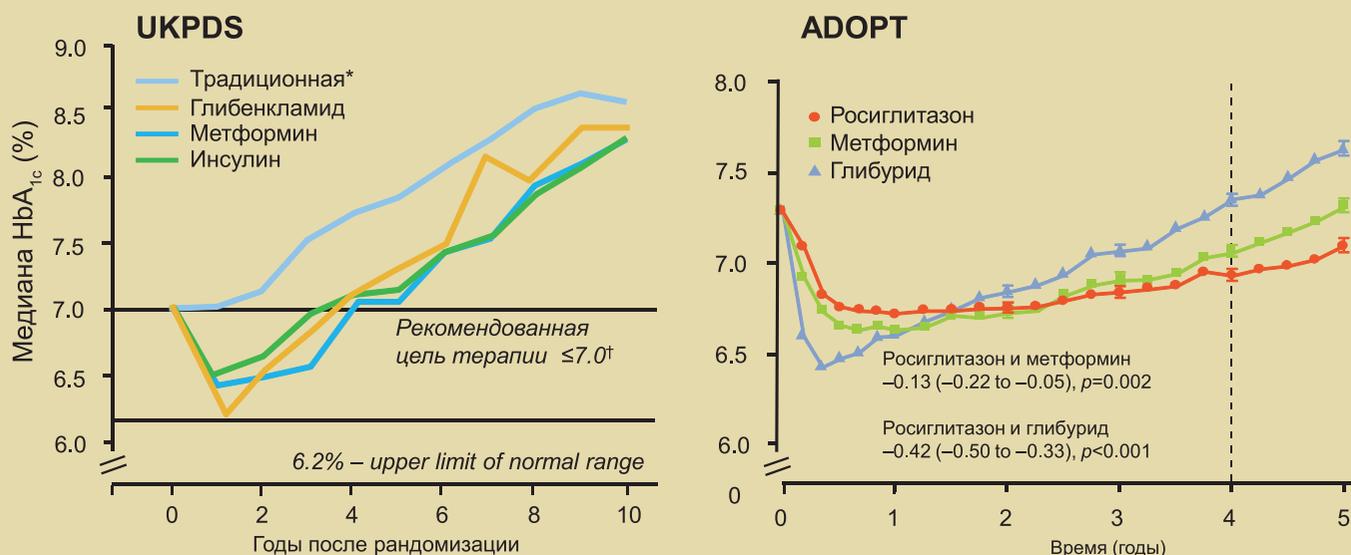
Сахароснижающая терапия редко позволяет добиться снижения гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) до целевого уровня 7%: в РФ трое из четырех больных СД типа 2 имеют HbA_{1c} более 7%. Согласно данным исследований UKPDS и ADOPT, по мере увеличения длительности заболевания гликемический контроль ухудшается вне зависимости от проводимой терапии, что приво-

дит к увеличению суточной дозы и назначению дополнительных сахароснижающих препаратов. Показатели контроля гликемии ухудшаются примерно на 1,7% HbA_{1c} (рисунок 1).

Область исследований СД типа 2 постоянно расширяется, и все большее внимание ученых и специалистов привлекают новые препараты, которые эффективно снижают уровень HbA_{1c} и обладают другими благоприятными метаболическими эффектами (1, 2, 13). Прогрессирование СД типа 2 характеризуется следующими особенностями:

- ухудшением функции β-клеток поджелудочной железы;

С течением времени показатели контроля гликемии ухудшаются



*Диетотерапия, далее ПСМ, инсулин и/или метформин, если УГН >15 mmol/L; †ADA clinical practice recommendations; n=5102.

UKPDS 34. *Lancet* 1998;352:854–65; Kahn *et al*, (ADOPT), *NEJM* 2006;355(23):2427–43.

Рисунок 1. Ухудшение показателей гликемии по мере увеличения длительности СД

- ухудшением показателей HbA1c, постпрандиальной гликемии и гликемии натощак;
- увеличением массы тела пациентов;
- повышением потребности в препаратах, которые способствуют увеличению риска развития гипогликемий и увеличения веса тела;
- возрастанием риска развития острого инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, развития микро- и макрососудистых осложнений с соответствующим увеличением показателей смертности и затрат на их лечение.

В настоящее время многое изменилось в понимании патогенетических основ развития СД типа 2 (5, 12, 15). Прогрессирующая дисфункция β-клеток и инсулинорезистентность являются основными фундаментальными нарушениями при СД типа 2; по мере увеличения длительности заболевания отмечается прогрессирующее ухудшение функции β-клеток (рисунок 2).

Помимо инсулина, глюкагон, стимулируя продукции глюкозы печенью, является важным регулятором метаболизма глюкозы. При СД типа 2 концентрации глюкагона в плазме парадоксально повышены, что приводит к увеличению гепатической продукции глюкозы, способствуя постпрандиальной гипергликемии (1, 13).

Инкретины являются семейством гормонов, стимулирующих секрецию инсулина и подавляющих секрецию глюкагона в ответ на прием пищи (13, 15, 16). Влияя на секрецию этих пептидов, гормоны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – инкретины играют важную роль в регуляции гомеостаза глюкозы в организме. У здоровых людей около 60% постпрандиальной секреции инсулина обусловлено именно инкретиновым эффектом, который значительно снижен у больных с СД типа 2 и НТГ (1, 3, 12).

Среди пептидов, которые вырабатываются в ЖКТ в ответ на поступление пищи, наибольшее внимание ученых привлекает глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) – секреторный продукт высокоспециа-

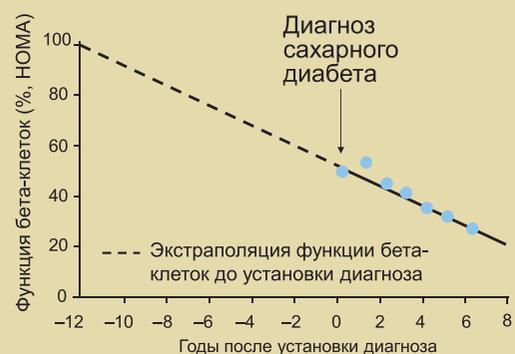
лизированных энтероэндокринных L-клеток ЖКТ (13, 16). В основе действия ГПП-1, стимулирующего секрецию инсулина и подавляющего секрецию глюкагона после приема пищи, лежит глюкозозависимый механизм. Важно, что этот инкретин в значительной степени потенцирует инсулинотропную активность самой глюкозы, а также стимулирует все этапы биосинтеза инсулина, транскрипцию гена проинсулина и инсулина, обеспечивая непрерывное адекватное поступление для секреции инсулина (5, 16). При исследованиях животных моделей и *in vitro* было отмечено увеличение массы β-клеток и улучшение их функции (13). Секреция ГПП-1 в течение дня коррелирует с выделением инсулина (16). Под влиянием дипептидил пептидазы 4 (ДПП-4) происходит его быстрая инактивация с образованием неактивных метаболитов амида ГПП-1 (9-36) и ГПП-1 (9-37), выступающих в роли антагонистов ГПП-1 рецепторов (13, 16).

Последние исследования выявили следующие эффекты ГПП-1:

- потенцирует глюкозозависимую секрецию инсулина;
- восстанавливает первую и вторую фазы секреции инсулина;
- усиливает биосинтез инсулина;
- повышает экспрессию гена инсулина;
- повышает экспрессию генов, важных для функции β-клеток (гликокиназы, GLUT 2 и др.);
- оказывает митотическое действие на β-клетки и способствует дифференцировке клеток-предшественников протоков;
- подавляет апоптоз β-клеток;
- подавляет секрецию глюкагона.

ГПП-1 представляет собой один из нескольких гормонов, контролирующих эвакуацию пищи из желудка (1, 13). Регулируя скорость опорожнения желудка, ГПП-1 вызывает медленное поступление нутриентов из желудка в тонкий кишечник, тем самым оказывает влияние на прандиальную экскурсию глюкозы. Являясь медиатором чувства насыщения в ЦНС, ГПП-1 подавляет аппетит и снижает потребление пищи

Функция бета-клеток прогрессивно снижается



Адаптировано из Lebovitz 1999;7:139–53 (данные популяции UKPDS: UKPDS 16. Diabetes 1995;44:1249–58.). HOMA: модель оценки гомеостаза.

Рисунок 2. Прогрессирующее ухудшение функции β-клеток по мере увеличения длительности СД типа 2

как у здоровых людей, так и у больных СД типа 2 (13, 19).

Научные исследования, свидетельствующие о дефиците ГПП-1 при сохранении его инсулинотропной активности у больных СД типа 2, стали основой для нового направления в фармакотерапии заболевания (1, 2, 14). При СД типа 2 назначение экзогенного ГПП-1 приводит к нормализации гликемии (3). Учитывая короткий биологический период полужизни ГПП-1, для использования его важных метаболических эффектов было разработано два новых подхода в лечении СД типа 2. Один терапевтический подход заключается в использовании миметиков инкретина длительного действия для подкожного введения (3, 13, 16). Эксенатид является первым миметиком инкретина, появившимся в клинической практике; в настоящее время разработан еще один препарат этой группы (лираглутид), но он еще не доступен для использования (18). Другой подход заключается в ингибировании деградации инкретина посредством блокады фермента ДПП-4. В отличие от подкожно вводимых миметиков инкретина, ингибиторы ДПП-4 эффективны при пероральном приеме (2, 5).

МИМЕТИК ИНКРЕТИНА – ЭКСЕНАТИД

В 1992 г. из секретов слюнных желез ящерицы *Gila Monster* (*Heloder-*

- Эксендин-4, из слюнных желез *Gila Monster*, на 53% совпадает с последовательностью ГПП-1 и является полным агонистом рецептора ГПП-1
- Не чувствителен к действию дипептидилпептидазы (ДПП)-IV



Gila Monster (*Heloderma suspectum*)
Ящерица-ядозуб

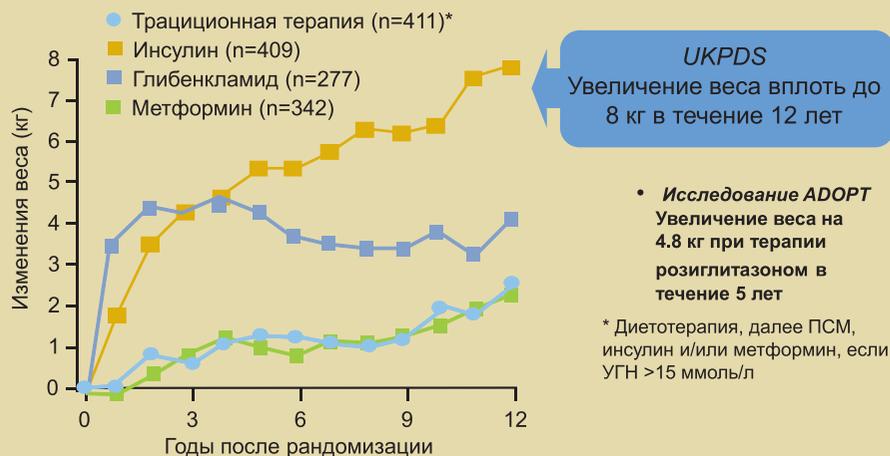
Рисунок 3. Активаторы рецептора ГПП-1

В недавних исследованиях было показано, что после нагрузки глюкозой при внутривенном введении эксенатида у больных СД типа 2 восстанавливаются первая и вторая фазы секреции инсулина (5, 6). Эти результаты свидетельствуют, что кратковременное внутривенное введение эксенатида может улучшать функцию β -клеток поджелудочной железы у пациентов с СД типа 2 (6).

ДОЛГОСРОЧНЫЕ ПЛАЦЕБО КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В различных международных исследованиях было продемонстрировано, что эффекты эксенатида независимы от длительности и степени тяжести СД типа 2 (7, 8, 9, 10, 11). Данные о применении эксенатида представляют огромный научно-практический интерес. Так, проводилась оценка влияния эксенатида на показатели гликемического контроля у пациентов с СД типа 2, находившихся на терапии метформин, препаратами сульфонилмочевины или на комбинации указанных препаратов в трех тройных слепых, плацебо контролируемых клинических исследованиях III фазы (7, 8, 9). Исходный уровень HbA_{1c} , по данным этих исследований, составлял 8,2-8,6% и средняя длительность СД типа 2 составила 4,8-8,7 лет. Длительность терапии препаратами исследования составила 30 недель в каждом случае с предшествовавшим периодом назначения плацебо в течение 4 недель. Дополнительное назначение эксенатида к пероральным сахароснижающим препаратам (ПССП) способствовало значительному улучшению показателей контроля гликемии у больных СД типа 2. Средние концентрации HbA_{1c} , гликемии натощак и постпрандиально значительно снизились при 30-недельном подкожном введении по 10 мкг эксенатида 2 раза в день: достигнуто снижение HbA_{1c} на 0,77-0,86%, против увеличения на 0,1-0,2% в группе плацебо. Более того, было отмечено прогрессирующее снижение средней массы тела у обследуемых: при терапии

Вес нарастает по мере увеличения длительности сахарного диабета



UKPDS 34, *Lancet* 1998;352:854-65. n = at baseline;
Kahn et al, (ADOPT), *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.

Рисунок 4. Динамика массы тела по мере увеличения длительности СД типа 2 (по данным исследований UKPDS и ADOPT)

ma suspectum, ящерица-ядозуб) был изолирован пептид эксенатид-4, структура которого состоит из 39 аминокислот и имеет 53%-ную гомологию с ГПП-1 человека (1, 5, 13). Этот пептид активно выделяется в процессе поглощения пищи и обладает рядом функций, связанных с пищеварением и усвоением энергии (3) (рисунок 3). На основании строения данного пептида создан его синтетический аналог – эксенатид (Баета) (3, 16).

Эксенатид-4 (эксенатид) является продуктом отдельного гена, отличного от гена проглюкагона, экспрессирующего ГПП-1 у ящерицы-ядозуба. Соединяясь с рецептором

ГПП-1 в поджелудочной железе и других органах и тканях мишенях, эксенатид оказывает разнообразные антигипергликемические и глюкозорегуляторные эффекты, сходные с действием эндогенного ГПП-1 (4, 13). В отличие от ГПП-1 эксенатид устойчив к ДПП-4 из-за особенностей аминокислотной последовательности (глицин во 2-й позиции) и обладает существенно большей продолжительностью действия: период его полужизни составляет примерно 2,5 часа, а его терапевтическая концентрация в крови сохраняется в течение суток при двукратном применении препарата (1, 16).

Таблица. Клинические исследования при назначении эксенатида (адаптировано из V. Gallwitz et al., 2007)

Исходная терапия	Средняя длительность СД типа 2 (годы)	Исходный HbA1c, (%)	Длительность исследования (недели)	Терапия	Изменения HbA1c (%)	Масса тела (кг)	Библиография
ПСМ	6,6	8,6	30	ЭКС 10 мкг 2 раза в день	- 0,86%	- 1,3	Buse и др. (12)
МЕТ (≥ 1500 мг)	4,9	8,2	30	ЭКС 10 мкг 2 раза в день	- 0,78%	- 2,8	De Fronzo и др. (13)
МЕТ + ПСМ	8,7	8,5	30	ЭКС 10 мкг 2 раза в день	- 0,77%	- 1,6	Kendall и др. (14)
МЕТ + ПСМ	9,8	8,6	52	ЭКС 10 мкг 2 раза в день/ инсулин аспарт	- 1,04% - 0,89%	- 2,5 + 2,9	Nauck и др. (17)
МЕТ + ПСМ	9,9 9,2	8,2 8,3	26	ЭКС 10 мкг 2 раза в день/ инсулин гларгин	- 1,11% - 1,11%	- 2,3 + 1,8	Heine и др. (16)

эксенатидом в дозе 20 мкг/сут и препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) вес снизился на 1,3 кг; при терапии эксенатидом и комбинированной терапией ПСМ в сочетании с метформином – на 1,6 кг, а при комбинации эксенатида с метформином – на 2,8 кг (7, 8, 9).

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ С АКТИВНЫМ КОМПОНЕНТОМ

В двух других открытых рандомизированных исследованиях, большим СД типа 2, находившимся на комбинированной терапии метформином и ПСМ и не достигавших адекватного контроля гликемии, назначалась терапия эксенатидом или двумя различными инсулинами (гларгин и двухфазный инсулин аспарт) (10, 11). Длительность СД у этих пациентов составляла 9,8 и 9,9 лет соответственно. Согласно критериям включения, в исследование вошли пациенты, получавшие оптимально переносимые дозы ПССП. Дозы метформина и ПСМ оставались прежними, за исключением гипогликемий, когда рекомендовалось снизить дозу ПСМ (10, 11). Кроме того, показатели углеводного обмена пациентов соответствовали критериям Европейской Ассоциации по изучению сахарного диабета и Американской Диабетологической ассоциации, необходимым для инициации инсулинотерапии при СД типа 2 (12).

Так, в 26-недельном исследовании эффективности эксенатида по сравнению с инсулином гларгин (551 пациента с СД типа 2) при дополнительном назначении эксенатида показатели контроля гликемии были не хуже, чем при дополнительной терапии инсулином гларгин (10).

Достоверное снижение уровня HbA1c на 1,1% было достигнуто как при терапии гларгином, так и при терапии эксенатидом, начиная от исходного уровня HbA1c 8,2% и 8,3% соответственно. Одинаковым было и число участников, достигших уровня HbA1c ≤ 7%.

Серьезной проблемой при лечении СД является увеличение массы тела (1, 18), прогрессирующее по мере увеличения длительности сахарного диабета. На рисунке 4 представлены данные по динамике массы тела по данным исследований UKPDS и ADOPT.

У больных, которые находились на терапии эксенатидом (10 мкг 2 раза в день), наблюдалось прогрессирующее снижение массы тела (в среднем на 2,3 кг). Напротив, на терапии инсулином гларгин масса тела пациентов в ходе исследования увеличилась в среднем на 1,8 кг. Не было выявлено различий между группами в частоте встречаемости гипогликемий (в среднем 7,3 эпизода/пациенто-год в группе эксенатида по сравнению с 6,3 эпизода/пациенто-год в группе инсулина гларгин). У пациентов в группе эксенатида частота ночных гипогликемий была меньше, а гипогликемий в дневное время – больше, чем у пациентов, находившихся на терапии инсулином гларгин (10).

В 52-недельном исследовании безопасности и эффективности эксенатида по сравнению с двухфазным инсулином аспарт у больных СД типа 2 достоверное снижение уровня HbA1c отмечалось в обеих группах: на 0,89% в группе аспарт и на 1,04% в группе эксенатида (11). Снижение показателей гликемии натощак было сопоставимо в обе-

их группах терапии (примерно на 1,7 ммоль/л) при более выраженном снижении постпрандиальной гликемии в группе эксенатида по сравнению с группой двухфазного инсулина аспарт. Аналогично результатам других исследований, терапия эксенатидом привела к снижению массы тела, напротив, терапия двухфазным инсулином аспарт

В основе действия ГПП-1, стимулирующего секрецию инсулина и подавляющего секрецию глюкагона после приема пищи, лежит глюкозозависимый механизм. Важно, что этот инкретин в значительной степени потенцирует инсулинотропную активность самой глюкозы, а также стимулирует все этапы биосинтеза инсулина, транскрипцию гена проинсулина и инсулина, обеспечивая непрерывное адекватное поступление для секреции инсулина (5, 16).

характеризовалась стабильным ее увеличением. Средние показатели массы тела статистически достоверно различались между двумя группами терапии уже на второй неделе после начала лечения, а к концу исследования эти различия составили 5,2 ± 0,2 кг.

В таблице представлен анализ клинических исследований по терапии эксенатидом.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ЭКСЕНАТИДОМ

Желудочно-кишечные нарушения. Наиболее частыми побочными эффектами на терапии эксенатидом были ЖКТ нарушения (7, 8, 9). Наи-

Фенотип сахарного диабета 2 типа

Эффекты эксенатида

• Нарушение функции β-клеток	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ секреции и биосинтеза инсулина • улучшение функции β-клеток • регуляция других генов, необходимых для функционирования β-клеток (например, GLUT 2, глюкокиназа)
• Снижение массы β-клеток	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ пролиферация /дифференциация β-клеток • ↓ апоптоза β-клеток, исследования на животных + in vitro
• Гиперсекреция глюкагона	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ секреции глюкагона
• Переедание, ожирение	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ опорожнение желудка, ↑ насыщения, ↓ аппетита → ↓ приема пищи & потеря веса
• Макроангиопатии	<ul style="list-style-type: none"> • Преимущественные сердечно-сосудистые эффекты

Рисунок 5. Эксенатид: терапевтический потенциал при СД типа 2

более часто встречавшимися побочными эффектами у пациентов, получавшими терапию эксенатидом, по сравнению с пациентами, получавшими лечение инсулином гларгин, были тошнота (57,1%) и рвота (17,4%) (10). Частота встречаемости побочных эффектов со стороны ЖКТ в группе терапии эксенатидом была выше по сравнению с группой терапии инсулином аспарт (11). При терапии эксенатидом отмечалась умеренная тошнота (33,2%) и рвота (15%). Средние уровни частоты встречаемости других побочных эффектов были аналогичными между группами терапии.

В 30-недельных плацебо контролируемых исследованиях наиболее частым побочным эффектом также была тошнота (45-51%), особенно, начиная от четвертой до восьмой недели, когда доза эксенатида увеличивалась с 5 до 10 мкг; частота тошноты снижалась у пациентов по мере продолжения терапии эксенатидом (7, 8, 9).

Гипогликемия. Одним из преимуществ эксенатида при терапии пациентов с СД типа 2 является улучшение показателей контроля гликемии без сопутствующего развития гипогликемических состояний

(4, 13, 16). В 30-недельных плацебо контролируемых исследованиях частота гипогликемий зависела от сопутствующей терапии ПССП (7, 8, 9). Так, на фоне терапии эксенатидом в сочетании с метформином повышения частоты гипогликемий не было (8). Однако частота гипогликемий возрастала, когда одновременно с эксенатидом назначали ПСМ (7). В одном из трех плацебо контролируемых исследований III фазы отмечено, что уменьшение дозы ПСМ снижало частоту гипогликемий у пациентов, находившихся на терапии эксенатидом (7). Во всех этих исследованиях эпизоды гипогликемии обычно имели легкую или умеренную степень тяжести.

Результаты аналогичного исследования показали, что исходный уровень HbA1c близкий к 7% ассоциировался с более высокой частотой развития гипогликемических состояний. По данным В. Gallwitz и соавт. (5), терапия эксенатидом хорошо переносилась, тяжелых побочных эффектов, за исключением единственного случая развития тяжелой гипогликемии на фоне комбинированной терапии ПСМ и метформином, не было выявлено.

Аутоантитела к эксенатиду. Антитела к эксенатиду определяют

ся, как правило, в низком титре, а в некоторых случаях – в высоком титре при длительной терапии эксенатидом. Важно, что присутствие этих антител не оказывает влияние как на эффективность терапии, так и на частоту и выраженность побочных эффектов (13, 17).

Следует отметить, что влияние терапии эксенатидом на массу тела больных СД типа 2 также является неоспоримым преимуществом терапии инкретин миметиками (1, 5, 15). Предполагалось, что похудение может быть обусловлено развитием желудочно-кишечных расстройств, но впоследствии было установлено, что назначение эксенатида приводило к снижению массы тела в независимости от развития этих побочных реакций (15).

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ИНКРЕТИН МИМЕТИКА ЭКСЕНАТИДА ПРИ СД ТИПА 2

На рисунке 5 представлены основные эффекты препарата эксенатид при СД типа 2.

С позиций высокого риска заболеваний, связанных с атеросклерозом, при СД типа 2 важно, что инкретин миметики, включая эксенатид, обладают потенциальным положительным влиянием на кардиоваскулярную систему. Это влияние обусловлено рядом следующих важных факторов (Holst J.J., 2007).

1. Рецепторы к ГПП-1 обнаружены в сердце.

2. У мышей с нокаутированным (отключенным) рецептором ГПП-1 нарушена сократимость левого желудочка, отмечено нарушение диастолической функции.

3. Антигипертензивные эффекты ГПП-1 выявлены у крыс Dahl с повышенной солевой чувствительностью.

4. ГПП-1 улучшает кардиальную функцию у собак с сердечной недостаточностью (как средство терапии).

5. ГПП-1 защищает миокард крыс от ишемического / реперфузионного повреждения (как средство профилактики).

6. Назначение ГПП-1 пациентам

с острым инфарктом миокарда и низкой фракцией выброса левого желудочка, равной 29%, после ангиопластики улучшалось до 39%.

7. ГПП-1 улучшает эндотелиальную дисфункцию у пациентов с СД типа 2 с ИБС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение в клиническую практику инкретин миметика эксенатида дает клиницистам уникальное средство лечения больных СД типа 2 с неудовлетворительным контролем гликемии при использовании ПССП. По современным оценкам эпидемиологов, только 36% пациентов достигают рекомендованных целевых показателей HbA1c. Помимо этого, приверженность терапии ограничивается развитием ряда нежелательных эффектов: увеличение массы тела и риск гипогликемий при лечении ПСМ и инсулином, ЖКТ нарушения при терапии метформином, увеличение веса и периферические отеки при терапии тиазолидиндионом.

С учетом этих эффектов, такие фармакологические свойства эксенатида, как влияние на постпрандиальную гипергликемию и HbA1c в сочетании с отсутствием гипогликемий и со снижением массы тела

пациентов, приобретают большое практическое значение. Препарат Баета не требует сложного режима титрования, так как применяется в фиксированных дозах. В целом фармакотерапия СД типа 2 с дополнительным назначением миметиков инкретина является патогенетически оправданной, эффективной и обычно хорошо переносится пациентами.

Инкретин миметики становятся все более заметными как средства эффективного улучшения контроля гликемии, поскольку к явным преимуществам такой терапии следует отнести улучшение функции β -клеток, показателей контроля гликемии, массы тела и снижение риска осложнений, обусловленных СД. Несомненно, что все эти преимущества, наряду с возможными отрицательными эффектами и осложнениями терапии, будут активно изучаться в последующие годы.

Целесообразно привести доводы одного из вдохновителей и главных исследователей UKPDS, известного профессора D. Matthews, в ходе дебатов на EASD (Амстердам, 2007) по следующему вопросу: смогут ли миметики инкретина и ингибиторы ДПП-4 заменить терапию дру-

гими препаратами при СД типа 2? На данном этапе дополнительное назначение новых препаратов в дополнение к старым хорошо проверенным средствам лучше полного замещения старых известных препаратов на новые, поскольку:

- отсутствуют долговременные исследования по изучению эффектов этих препаратов;
- отсутствуют исследования по изучению сердечно-сосудистых клинических исходов такой терапии;
- снижение массы тела при терапии новыми препаратами – это доказанный хороший эффект в краткосрочной перспективе, нет результатов в отношении долгосрочной перспективы у этой группы пациентов;
- СД типа 2 – гетерогенное заболевание, и в ряде случаев пациентам показаны только ПСМ.

Таким образом, безусловно, необходимо дальнейшее изучение эффективности и безопасности нового класса препаратов инкретин миметиков, вместе с тем динамичный прогресс в изучении СД типа 2 и создание новых, перспективных сахароснижающих препаратов дают врачам и пациентам надежду на будущее. 

Литература

- Triplitt C., Wright A., Chiquette E. Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase-IV inhibitors: potential new therapies for type 2 diabetes mellitus // *Pharmacotherapy*. 2006; 26(3): 60-74.
- Drucker D.J., Nauck M.A. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-IV inhibitors in type 2 diabetes // *Lancet*. 2006; 368(9548): 1696-1705.
- Kolterman O.G., Buse J.B., Fineman M.S., et al. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes // *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 3082-89.
- Kolterman O.G., Kim D.D., Shen L., et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Health Syst. Pharm*. 2005; 62 (2): 173-81.
- Gallwitz B., Bachmann O., Incretin mimetics and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes Touch Briefings 2007, p. 29-33.
- Fehse F.C., Trautmann M.E., Holst J.J. et al. Effects of exenatide on first and second phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes [abstract]. Presented at: American Diabetes Association 64th Annual Scientific Sessions; June 8, 2004; Orlando, Flo.
- Buse J.B., Henry R.R., Han J. et al., for the Exenatide-113 Clinical Study Group. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2004; 27: 2628-35.
- DeFronzo R.A., Ratner R.E., Han J. et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Care*. 2005; 28: 1092-100.
- Kendall D.M., Riddle M.C., Rosenstock J. et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin and a sulfonylurea // *Diabetes Care*. 2005; 28: 1083-91.
- Heine R.J., van Gaal L.F., Johns D. et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled Type 2 Diabetes // *Ann Int medicine* 2005, 143: 559-69.
- Nauck M.A., Duran S., Kim D. et al. A comparison of twice daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulphonylurea and metformin in non-inferiority study // *Diabetologia*. 2007; 50: 259-67.
- Nathan D.M., Buse J.B., Davidson M.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy // *Diabetologia*. 2006; 49: 1711-21.
- Nauck M.A. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in the treatment of diabetes // *Horm Metab Res*. 2004; 36: 852-8.
- Nauck M.A., Baller B., Meier J.J. Gastric inhibitory polypeptide and glukagon-like peptide in the pathogenesis of type 2 diabetes // *Diabetes*. 2004; 53(3): 190-6.
- Nauck M.A., Meier J.J., Creutzfeldt. Incretins and their analogues as new antidiabetic agent // *Drug News Perspect*. 2003: 413-22.
- Nauck M.A., Meier J.J. Glucagon-like peptide 1 and its derivatives in the treatment of diabetes // *Regul Pept*. 2005; 128: 135-48.
- Perry T.A., Greig N.H. A new Alzheimer's disease interventional strategy: GLP-1 // *Curr Drug Targets*. 2004; 5(6): 565-71.
- Schrabel C.A., Fineberg S.E., Kim D.D. Immunogenicity of xenopeptide hormone therapies // *Peptides*. 2006; 27: 1902-10.
- Takei I., Kasatani T. Future therapy of diabetes mellitus // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2004; 58: 578-81.
- Tang-Christensen M., Larsen P.J., Goke R. et al. Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 1996; 271: R848-R56.