

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ИНКРЕТИНОМИМИТИКА ЭКСЕНАТИДА (БАЕТА) В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2 С ОЖИРЕНИЕМ

М.Б. Анциферов, О.М. Котешкова, В.В. Ситников, О.А. Митяева, Л.П. Пашинцева, Т.А. Буданцева, Е.А. Иванова
Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы

Сахарному диабету типа 2 (СД2) часто сопутствуют сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), имеющие идентичные механизмы развития. К факторам риска быстрого развития и прогрессирования ССЗ относятся артериальная гипертензия, некомпенсированный СД, дислипидемия. Поэтому важно, чтобы современные препараты, используемые в лечении СД, не только обладали высокой терапевтической активностью по отношению к гликемии, но и модулировали артериальное давление (АД), дислипидемию. К таким препаратам можно отнести миметик инкретинов – эксенатид (Баета), который обладает панкреатическим и внепанкреатическим механизмами действия. Эксенатид оказывает инсулинотропное глюкозозависимое действие на β -клетки поджелудочной железы, улучшая двухфазную секрецию инсулина. Он также уменьшает секрецию глюкагона из α -клеток поджелудочной железы, в результате чего снижается продукция глюкозы печенью, особенно в постпрандиальном периоде. К внепанкреатическим эффектам препарата относятся: замедление эвакуации пищи из желудка, подавление аппетита, снижение массы тела, а также за счет компенсации метаболических нарушений снижение артериального давления, повышение уровня липопротеидов высокой плотности и снижение концентраций холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности. Применение эксенатида открывает новые возможности в лечении СД2 типа и позволяет избежать развития ССЗ.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, ожирение, миметики инкретинов, глюкагон, эксенатид, Баета

Сахарный диабет типа 2 (СД2) является распространенным заболеванием со сложными механизмами развития. Ведущим звеном в патогенезе СД2 является инсулинорезистентность (ИР) разной степени выраженности, ассоциирующаяся с повышенной продукцией глюкозы печенью и ухудшением инсулинозависимой утилизации глюкозы на уровне мышечной и жировой ткани. Однако помимо ИР при СД2 происходит прогрессирующее снижение функциональной активности β -клеток поджелудочной железы. В норме секреция инсулина имеет двухфазный характер. Быстрая (1-я) фаза секреции инсулина в ответ на глюкозный стимул наблюдается через 10–15 минут. Именно ослабление 1-й фазы секреции инсулина и/или исчезновение его пульсирующей секреции ведут к повышению постпрандиальной гликемии (ППГ) – независимому фактору риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Известно, что уже в момент манифестации СД секреторная способность β -клеток снижена на 50–80 % и в дальнейшем прогрессивно уменьшается. В результате снижения секреции инсулина нарушается контррегуляторная связь на уровне

самой островковой ткани, что приводит к неадекватно высокой секреции глюкагона α -клетками. Повышенный уровень глюкагона потенцирует гиперпродукцию глюкозы печенью.

ССЗ часто сопутствуют СД2, имеют схожие механизмы развития и являются основной причиной смерти больных СД2. Факторами риска быстрого развития и прогрессирования ССЗ являются декомпенсация СД2, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, курение. У пациентов с СД2 в 2 раза выше, чем в общей популяции, риск развития инфаркта миокарда и инсульта; смерть 80 % больных связана с сердечно-сосудистой патологией [1]. Дислипидемия, сопутствующая СД, характеризуется повышением уровней триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и уменьшением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Повышение фракций атерогенных липидов значительно увеличивает риск развития атеросклероза среди больных СД2, а следовательно, и риск развития ССЗ.

У 90 % пациентов СД2 имеется ожирение той или иной степени выраженности. Установлено, что

висцеральная жировая ткань играет значимую роль в развитии метаболических нарушений при этом заболевании. Повышение уровня свободных жирных кислот, изменение секреции адипокинов (лептина, резистина, фактора некроза опухоли, адипонектина) приводят к усилению ИР и ухудшению секреции инсулина.

В то же время повышение уровня адипонектина выше верхней границы нормы ассоциировано с возрастанием чувствительности к инсулину на уровне печеночной и мышечной ткани и улучшением функции β -клеток. При выраженном висцеральном ожирении, встречающемся при СД2, уровень адипонектина снижен. Низкий уровень адипонектина приводит к развитию дислипидемии. Резистин является маркером коронарного атеросклероза, а также нейтрализует тормозящее влияние инсулина на продукцию глюкозы печенью и уменьшает поглощение глюкозы скелетными мышцами. Известно, что повышение массы тела на 1 кг повышает риск развития СД2 на 9 %. У пациентов с СД2 часто имеются АГ и другие ССЗ. Установлено, что потеря массы тела у больного СД2 с ожирением ассоциируется с умень-

Таблица 1. Показатели углеводного обмена

Показатель	Низкий риск ангиопатии	Риск макроангиопатии	Риск микроангиопатии
HbA _{1c} , %	≤ 6,5	> 6,5	> 7,5
Гликемия натощак в цельной капиллярной крови, ммоль/л	≤ 5,5	> 5,5	> 6,0
ППГ (2 часа после еды) в цельной капиллярной крови, ммоль/л	< 7,5	≥ 7,0	> 9,0

Примечание. HbA_{1c} – гликированный гемоглобин.

Таблица 2. Показатели липидного обмена

Показатель сыворотки крови	Целевые значения	Низкий риск ангиопатии	Умеренный риск ангиопатии	Высокий риск ангиопатии
Общий холестерин, ммоль/л	< 4,5	< 4,8	4,8–6,0	> 6,0
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	< 2,5	< 3,0	3,0–4,0	> 6,0
Холестерин ЛПВП, ммоль/л:		> 1,2	1,0–1,2	< 1,0
- мужчины	> 1,0			
- женщины	> 1,2			
Триглицериды, ммоль/л	< 1,7	< 1,7	1,7–2,2	> 2,2

шением смертности на 25 % и риска ССЗ на 28 %. Поэтому к основным задачам лечения пациентов с СД2 и избыточной массой тела относится не только достижение нормогликемии, но и нормализация веса, снижение артериального давления (АД). В настоящее время терапевтические цели лечения СД2 расширились. В связи с высоким риском развития микро- и макрососудистых осложнений учитываются показатели не только углеводного обмена, но и липидного спектра крови, значения АД. В табл. 1–3 представлены терапевтические цели при СД2.

Для достижения компенсации углеводного обмена в настоящее время используют шесть классов пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), различных по механизму действия: бигуаниды, секретогоги (препараты сульфонилмочевины и меглитиниды), тиазолидиндионы, ингибиторы α-глюкозидазы, комбинированные препараты. Кроме того, применяют различные разновидности инсулина. По данным многоцентровых исследований, около 60 % пациентов с СД2 имеют неудовлетворительный контроль диабета, несмотря на проводимую терапию. С учетом того, что СД2 является хроническим прогрессирующим заболеванием, эффективность проводимой пероральной монотерапии со временем снижается. На смену монотерапии приходит комбинированная терапия с помощью вышеуказанных препаратов различных

Таблица 3. Показатели контроля АД

Уровень риска	Уровень АД, мм рт. ст.
Низкий риск ангиопатии (целевые значения)	≤ 130/80
Умеренный риск ангиопатии	> 130/80–≤ 140/85
Высокий риск ангиопатии	> 140/85

фармакологических групп. Однако у многих пациентов и комбинированная терапия не приводит к желаемой цели. Только 13–30 % пациентов достигают уровня HbA_{1c} < 7,0 % на традиционных схемах комбинированной терапии (инсулин + ПССП, бигуаниды + секретогоги, секретогоги + бигуаниды + тиазолидиндионы и др.) Однако для большинства антидиабетических лекарственных средств, таких как инсулин, препараты сульфонилмочевины, тиазолидиндионы, одним из побочных эффектов является увеличение массы тела на фоне улучшения показателей углеводного обмена. Терапия этими препаратами ассоциируется с увеличением массы тела из расчета 2 кг на 1 % сниженного уровня HbA_{1c}. К другим побочным эффектам этих средств относятся эпизоды гипогликемии, отеки.

В последние годы появилась новая группа препаратов для лечения СД2 – миметики инкретинов (или инкретинотропные пептиды). Инкретины – эндогенные инсулинотропные пептиды. В настоящее время среди инкретинов наиболее изучены глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкагонозависимый инсулинотропный пептид (ГИП). Они высвобождаются в ответ на прием пищи, регулируются нейро-

нальными и эндокринными стимулами, оказывают выраженное глюкозозависимое стимулирующее действие, в первую очередь на секрецию инсулина β-клетками. Это т. н. инкретиновый эффект, т. е. более выраженная секреция инсулина в ответ на пероральный прием глюкозы по сравнению с его ответом на ее внутривенное введение, впервые описанный в 1964 г. [7]. До 60–70 % постпрандиальной секреции инсулина у здоровых людей осуществляются за счет инкретинового эффекта. Хотя ГИП и ГПП-1 обладают схожей направленностью действия, между ними существуют и различия. ГПП-1 секретируется L-клетками дистального отдела кишечника (подвздошной и толстой кишкой), а ГИП – K-клетками проксимального кишечника (12-перстной кишкой). Точкой приложения действия ГИП является поджелудочная железа. ГИП увеличивает глюкозозависимое высвобождение инсулина, стимулирует пролиферацию и повышает жизнеспособность β-клеток в экспериментах *in vivo*, усиливает транскрипцию гена и биосинтез инсулина. ГПП-1 обладает как панкреатическим, как и внепанкреатическим действием. Панкреатические эффекты ГПП-1

осуществляются при взаимодействии со специфическим рецептором на мембране β -клетки.

Результатом запуска каскада пострецепторных реакций становятся:

- повышение концентрации цАМФ и ионов кальция в цитоплазме β -клеток;
- активизация протеинкиназы А;
- экзоцитоз инсулинсодержащих гранул.

Секреция инсулина прекращается, когда достигается физиологическая концентрация глюкозы около 5 ммоль/л [11]. ГПП-1 регулирует ген проинсулина, внутриклеточные транспортеры глюкозы (глюкокиназы и GLUT-2), в результате чего он увеличивает периферическую утилизацию глюкозы и усиливает транскрипцию гена инсулина. Помимо глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина ГПП-1 вызывает глюкозозависимую супрессию глюкагона в постпрандиальном периоде и снижает гликогенолиз, однако это не приводит к развитию гипогликемии.

В экспериментах на животных и *in vitro* показано, что ГПП-1 способствует снижению скорости апоптоза β -клеток в изолированных клеточных культурах за счет снижения фрагментации ДНК и повышения жизнеспособности клеток, стимулирует неогенез β -клеток, способствует пролиферации островковых клеток из стволовых клеток поджелудочной железы в клеточных культурах, активирует увеличение массы β -клеток. Восстановление клеточной массы является наиболее значимым аспектом действия ГПП-1.

Однако тропные к ГПП-1 рецепторы локализуются не только в поджелудочной железе, но и в кишечнике, жировой ткани, сердце, коре надпочечников и головном мозге. К числу внепанкреатических эффектов ГПП-1 относится снижение скорости поступления пищи из желудка в кишечник. За счет этого уменьшаются подъемы ППП, происходит подавление аппетита, ускоряется насыщение, снижается потребность в приеме воды, уменьшается масса тела. Кроме того, ГПП-1 оказывает прямое протективное действие на

миокард при ишемических состояниях. ГПП-1 (7-36) – биологически активное, короткоживущее соединение. Период его полужизни – 60–90 секунд; расщепляется ферментом дипептилпептидазой 4-го типа (ДПП-4) до неактивной формы ГПП-1 (9-36), которая выделяется почками. ГПП-1 поступает в системный кровоток после приема пищи под воздействием нервных и эндокринных сигналов. Он характеризуется двуфазным типом секреции. Первая фаза – через 15–30 минут после приема пищи, вторая – через 30–60 минут. Фазность секреции ГПП-1 коррелируется с таковой секреции инсулина. Установлено, что при СД2 постпрандиальная секреция ГПП-1 снижена, а инсулинотропная активность сохранена. Также нарушается чувствительность к ГПП-1 β -клеток.

Использование нативного ГПП-1 в терапии пациентов с СД2 невозможно из-за его быстрой деградации. В связи с этим был разработан длительно действующий аналог ГПП-1, или миметик инкретинов эксенатид (Баета, Эли Лилли). Он обладает всеми свойствами нативного ГПП-1, но устойчив к действию ДПП-4. Эксенатид состоит из 39 аминокислотных остатков, выделен из слюны ящерицы *Gila Monster* и по составу на 53 % идентичен нативному ГПП-1. При взаимодействии эксенатида с чувствительными к ГПП-1–рецепторами разных тканей отмечается действие, идентичное эффектам нативного ГПП-1 [12]. Эксенатид оказывает инсулинотропное глюкозозависимое действие на β -клетки поджелудочной железы, достоверно повышает как 1-ю (0–10 минут), так и 2-ю (10–120 минут) фазу секреции инсулина [5]. При достижении нормогликемии секреция инсулина снижается, в связи с чем риск развития гипогликемии практически отсутствует.

Эксенатид, воздействуя на α -клетки, приводит к снижению гиперглюкагонемии как натощак, так и после еды. В то же время препарат не оказывает влияния на механизм физиологической регуляции уровня глюкозы в условиях гипогликемии.

По данным ряда исследований, введение эксенатида в дозе 10 мкг дважды в день вызывает замедление пассажа жидкой и твердой пищи на 1,3 и 1,8 часа соответственно [8], а также приводит к уменьшению потребности в приеме пищи.

В экспериментах на животных доказано, что эксенатид активизирует неогенез и повышает массу β -клеток [10]. Исходно эксенатид (Баета) позиционировался как дополнительное средство при неэффективности комбинированной пероральной сахароснижающей терапии. В связи с этим были инициированы многоцентровые международные исследования, доказавшие высокую эффективность добавления препарата к терапии метформином, препаратами сульфонилмочевины и их комбинацией. Так, было показано, что у некомпенсированных больных на монотерапии препаратами сульфонилмочевины в максимальных дозах дополнительное введение Баеты приводило к снижению уровня HbA_{1c} на $0,86 \pm 0,11$ % ($p < 0,001$). При этом 41 % пациентов достиг уровня $HbA_{1c} \leq 7$ % ($p < 0,001$), а снижение массы тела составило $1,6 \pm 0,3$ кг ($p < 0,05$) по сравнению с плацебо. Не было зарегистрировано гипогликемических состояний как средней степени тяжести, так и тяжелых. Из побочных эффектов отмечены желудочно-кишечные расстройства [3].

Хорошие результаты показаны в группе пациентов с плохим гликемическим контролем на фоне монотерапии метформином в дозе более 1500 мг/сут и индексом массы тела $27–45$ кг/м². Дополнительное введение препарата снижало HbA_{1c} на $0,78 \pm 0,10$ % ($p < 0,001$), 46 % пациентов достигли уровня $HbA_{1c} \leq 7$ % ($p < 0,01$). Наблюдалось снижение массы тела на $2,8 \pm 0,5$ кг ($p < 0,05$) по сравнению к плацебо [4].

Следует отметить, что во всех исследованиях регистрировалось снижение массы тела, что является важным свойством препарата в клиническом плане. При более продолжительном приеме Баеты процесс уменьшения массы тела был

постоянным, даже при стабилизации показателей гликемии. Механизм действия эксенатида на массу тела многофакторный. Ее уменьшению способствуют снижение аппетита и более быстрое возникновение чувства насыщения, а также замедление скорости эвакуации пищи из желудка и ее поступления в кишечник. Также определенную роль могут играть побочные эффекты терапии эксенатидом: тошнота, рвота и т. д.

Связь ожирения с факторами развития и прогрессирования ССЗ, а также смертности у больных СД (АГ, атеросклероз, дислипидемия) является еще более мощным стимулом для выбора в качестве сахароснижающей терапии препаратов, дополнительно вызывающих снижение массы тела. При уменьшении веса на фоне длительной терапии Баетой в течение 82 недель отмечено положительное влияние на сердечно-сосудистые факторы риска: снижение показателей триглицеридов, ЛПНП и апо-В, диастолического АД и повышение уровня ЛПВП [13].

В ряде клинических исследований имело место повышение индекса НОМА-В, что свидетельствует об улучшении секреторной способности β -клеток [6]. Эксенатид является достаточно безопасным препаратом, однако при его использовании могут

возникать отдельные побочные эффекты. Наиболее частые из них – тошнота (до 50 % случаев), рвота, диарея. Указанные явления проходят самостоятельно через несколько недель терапии. Для уменьшения выраженности и частоты побочных эффектов целесообразно поэтапное увеличение дозы препарата с 5 мкг 2 раза в день в течение месяца до 10 мкг 2 раза в день.

Важным преимуществом использования Баеты является отсутствие необходимости частого самоконтроля гликемии (по сравнению с инсулином), а использование фиксированных доз не требует специального обучения пациентов.

Вторым по частоте осложнением при лечении эксенатидом является гипогликемия, частота развития которой в исследованиях в большей степени зависела от дозы сопутствующих ПССП. Самое большое количество гипогликемий регистрировалось на фоне максимальных доз препаратов сульфонилмочевины. Случаи тяжелой гипогликемии развивались крайне редко. Следует отметить, что Баета неполностью гомологична по своему составу нативному ГПП-1, поэтому при ее использовании могут вырабатываться специфические антитела. По данным разных исследо-

ваний, они определяются у 41–46 % пациентов [14]. Влияния антител на эффективность терапии не выявлено. Также возможно (крайне редко) развитие острого панкреатита. В FDA США зафиксировано 30 случаев острого панкреатита на фоне применения Баеты. В связи с этим в аннотацию по использованию препарата внесено специальное предупреждение.

Терапия эксенатидом (Баетой) рекомендуется:

- пациентам с СД2 и избыточной массой тела с уровнем $HbA_{1c} > 7\%$, получающим моно- и/или комбинированную терапию ПССП;
- пациентам с избыточной массой тела при неэффективности ПССП в качестве альтернативы инсулинотерапии или этапа, предшествующего ее назначению.

Важным преимуществом использования Баеты является отсутствие необходимости частого самоконтроля гликемии (по сравнению с инсулином), а использование фиксиро-

Таблица 4. Динамика клинических и гормональных показателей больных СД2 с ожирением на фоне приема эксенатида (Баеты)

Показатели	Исходно (n = 17)	Через 6 месяцев (n = 17)	p
Масса тела, кг	86,2 ± 11,0	82,4 ± 12,4	0,002
ОТ, см	99,2 ± 8,8	95,1 ± 9,9	0,01
ОБ, см	110,0 ± 8,7	107,0 ± 8,6	НД
ОТ/ОБ	0,9 ± 0,07	0,88 ± 0,07	НД
HbA _{1c} , %	8,7 ± 1,0	7,1 ± 1,0	0,001
Холестерин, ммоль/л	5,6 ± 0,7	5,8 ± 1,3	НД
ЛПНП, ммоль/л	3,4 ± 0,7	3,5 ± 1,0	НД
ЛПВП, ммоль/л	1,1 ± 0,23	1,4 ± 0,26	0,005
Триглицериды, ммоль/л	2,1 ± 1,5	2,1 ± 1,0	НД
Гликемия плазмы натощак, ммоль/л	11,65 ± 3,36	9,8 ± 1,91	НД
АД систолическое, мм рт. ст.	135,0 ± 12,99	123,8 ± 7,8	0,003
АД диастолическое, мм рт. ст.	87,6 ± 10,3	81,2 ± 6,7	0,01
С-пептид, нг/мл	3,5 ± 0,3	3,2 ± 0,3	НД
ИРИ, мкЕД/мл	13,9 ± 1,6	15,6 ± 1,3	НД
Адипонектин, мкг/мл	9,9 ± 2,7	9,2 ± 2,7	НД
Резистин, нг/мл	7,27 ± 1,7	6,1 ± 1,5	0,01
НОМА-ИР	7,5 ± 0,7	7,0 ± 0,6	НД
НОМА-ФБ	38,0 ± 26,53	56,5 ± 31,8	0,02

Примечание. ИРИ – иммунореактивный инсулин, НД – недостоверно.

Рис. 1. Изменение объема жировой ткани на терапии Баетой у больных СД2 с ожирением

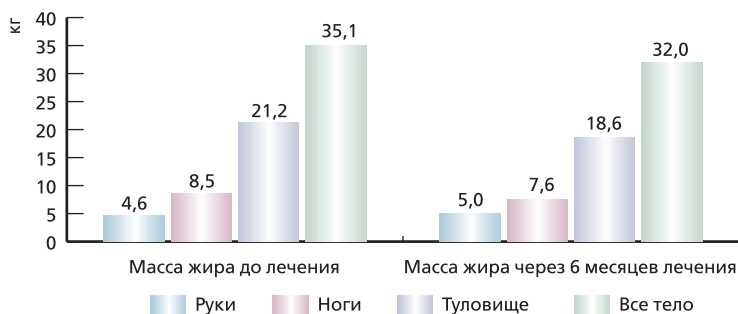
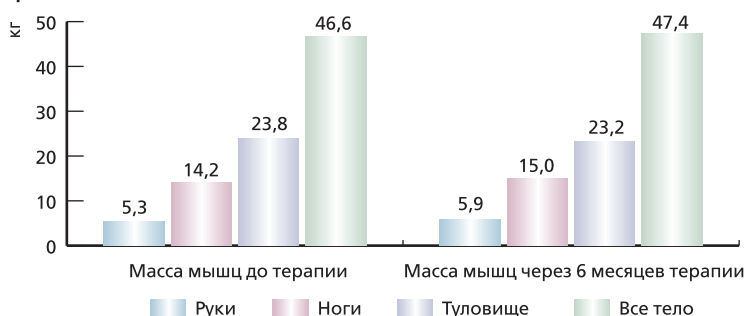


Рис. 2. Изменение объема мышечной массы на терапии Баетой у больных СД2 с ожирением



ванных доз не требует специального обучения пациентов. Из всех возможных схем терапии предпочтительнее должно отдаваться комбинации Баета + метформин. Такая схема терапии позволяет достаточно эффективно поддерживать нормогликемию натощак и в течение дня.

На базе Эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения г. Москвы наблюдались 40 пациентов, получавших Баету в течение 6 месяцев. У 17 больных, вошедших в подгруппу наблюдения,

диабета 2–22 года (средняя длительность $-9,1 \pm 1,1$ года). Все пациенты с момента манифестации заболевания находились на комбинированной терапии таблетированными препаратами (глибенкламид + метформин в субмаксимальных и максимальных дозах. Исходные параметры: $HbA_{1c} - 8,7 \pm 0,3 \%$, средняя масса тела $- 86,2 \pm 11,0$ кг, средний объем талии (ОТ) $- 99,2 \pm 8,8$, средний объем бедер (ОБ) $- 110,0 \pm 8,6$ см, соотношение ОТ/ОБ $- 0,9 \pm 0,1$. Уровень ИР оценивали с помо-

Важным преимуществом использования Баеты является отсутствие необходимости частого самоконтроля гликемии (по сравнению с инсулином), а использование фиксированных доз не требует специального обучения пациентов.

осуществлялось изучение композиционного состава тела исходно и через 6 месяцев приема Баеты. В эту подгруппу включались больные СД2 (2 мужчины и 15 женщин) в возрасте 50–76 лет (средний возраст $- 61,7 \pm 1,5$ года) с длительностью

щью индекса НОМА-ИР, функциональную активность β -клеток – по индексу НОМА-ФБ. Динамика этих и других показателей представлена в табл. 4. Исследование композиционного состава тела проведено с использованием двухэнергетической

рентгеновской абсорбциометрии на аппарате Лунар ДПХ ПРО (США) по программе: все тело/структура тела.

Через 6 месяцев терапии Баетой наблюдалось снижение уровня HbA_{1c} на 1,6 % ($p < 0,0001$), массы тела – на 3,8 кг ($p < 0,002$), объема талии – на 4 см ($p < 0,01$), систолического АД – на 12,2 ($p < 0,003$), диастолического – на 6,4 мм рт. ст. ($p < 0,01$), уровня резистина – на 1,1 нг/мл ($p < 0,01$), повышение уровня ЛПВП – на 0,3 ммоль/л ($p < 0,005$), функциональной активности β -клеток (НОМА-ФБ) – на 18 ($p < 0,01$).

Также выявлено уменьшение процентного содержания жира на руках на 2 % ($p < 0,07$), на ногах – на 3 % ($p < 0,0004$), на туловище – на 2,4 % ($p < 0,001$; рис. 1). При этом общее количество жира в организме снизилось на 2,7 % ($p < 0,00006$). Что касается мышечной ткани, то ее объем увеличился на руках на 0,6 ($p < 0,09$) и ногах на 0,8 кг ($p < 0,02$), но снизился на туловище на 0,6 кг ($p < 0,1$; рис. 2). Общий объем мышечной ткани увеличился на 0,6 кг ($p < 0,1$), а общий объем жировой ткани снизился на 3,2 кг ($p < 0,0001$).

Полученные результаты позволяют сделать следующие выводы:

- Использование Баеты в комплексной терапии СД2 с ожирением позволяет улучшить компенсацию диабета и повысить функциональную активность β -клеток поджелудочной железы, снизить массу тела.
- Добавление Баеты к традиционной терапии ПССП преимущественно снижает процентное содержание висцерального жира и приводит к увеличению объема мышечной массы.
- Повышение уровня ЛПВП, снижение показателей АД, уменьшение уровня резистина как маркера коронарного атеросклероза позволяет предположить, что Баета может способствовать снижению риска развития ССЗ и их дальнейшего прогрессирования.

Таким образом, Баета может быть рекомендована для терапии пациентов с СД2 в сочетании с ожирением.

ЛИТЕРАТУРА

1. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:162–72.
2. Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27(11):2628–35.
3. Buteau J, Roduit R, Susini S, et al. Glucagon-like peptide-1 promotes DNA synthesis, activates phosphatidylinositol 3-kinase and increases transcription factor pancreatic and duodenal homeobox gene 1 (PDX-1) DNA binding activity in beta (INS-1)-cells. *Diabetologia* 1999;42:856–64.
4. DeFronzo RA, Ratner RE, 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. *Diabetes Care* 2005;28(5):1092–100.
5. Deacon CF, Nauck MA, Toft-Nielsen M, et al. Both subcutaneously and intravenously administered glucagon-like peptide I are rapidly degraded from the NH₂-terminus in type II diabetic patients and healthy subjects. *Diabetes* 1995;44:1126–31.
6. Edwards CMB, Stanley SA, Davis R, et al. Exendin-4 reduces fasting and postprandial glucose decreases energy intake in healthy volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2001;281(1):E155–61.
7. Elrick H, Stimmler L, Hlad CJ, et al. Plasma insulin responses to oral and intravenous glucose administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1964;24:1076–82.
8. Egan JM, Clouquet AR, Elabi D. The insulinotropic effect of acute exendin-4 administered to humans: comparison of nondiabetic state to type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(3):1282–90.
9. Fehmman HC, Habener JF. Insulinotropic hormone glucagon-like peptide-1 (7-37) stimulation of proinsulin biosynthesis in insulinoma beta TC-1 cells. *Endocrinology* 1992;130:156–66.
10. Fehse FC, Trautmann ME, Holst JJ, et al. Exenatide augments first- and second-phase insulin secretion in response to intravenous glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5991–97.
11. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287(2):E199–206.
12. Keating GM. Exenatide. *Drugs* 2005;65(12):1681–82.
13. Kendall DM, Kim D, Poon T, et al. Improvements in cardiovascular risk factors accompanied sustained effects on glucose and weight reduction in patients with type 2 diabetes treated with exenatide for 82 wk [abstract no. 16-OR]. *Diabetes* 2005;54(1):A4–5.
14. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glucose control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28(5):1083–91.