

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА: ВОЗМОЖНОСТЬ ДОСТИЖЕНИЯ ОПТИМАЛЬНОГО КОНТРОЛЯ БЕЗ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

М.Б. Анциферов

Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы

Современная фармакотерапия сахарного диабета 2 типа (СД2) должна быть направленной не только на достижение и поддержание целевого уровня гликемии, но и на обеспечение адекватного контроля артериального давления, а также коррекцию гиперлипидемии с целью уменьшения риска развития и прогрессирования осложнений СД2 и снижения смертности (в т. ч. сердечно-сосудистой). В гомеостазе углеводного обмена важную роль играют инкретиновые гормоны, в первую очередь глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). У человека ГПП-1 вызывает глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, а также подавление выработки глюкагона, тем самым способствуя поддержанию нормогликемии. Кроме того, ГПП-1 стимулирует биосинтез инсулина, улучшает периферическую чувствительность к инсулину, способствует активному поглощению глюкозы печенью, мышечной и жировой тканями, замедляет опорожнение желудка, снижает потребление пищи, что приводит к снижению массы тела, а также оказывает сердечно-сосудистое и нейротрофическое действия. В статье представлены результаты рандомизированных клинических исследований эффективности применения лираглутида (Виктоза®) – первого аналога человеческого ГПП-1 длительного действия, появление которого открывает новые перспективы в лечении СД2. На сегодняшний день лираглутид (Виктоза®) является самым сильным неинсулиновым сахароснижающим препаратом.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, инкретины, глюкагонподобный пептид-1, лираглутид, Виктоза®

Modern pharmacotherapy of type 2 diabetes mellitus (DM2) should be directed not only to achievement and maintenance a target level of glycemia, but also to adequate control of blood pressure and correction of hyperlipidemia for the purpose of reduction of risk of development and progression of DM2-associated complications and mortality (including cardiovascular mortality). Incretin hormones, especially glucagon-like peptide-1 (GLP-1), play an important role in the homeostasis of glucose metabolism. In humans, GLP-1 causes glucose-related stimulation of insulin secretion by β -cells in the pancreas, as well as the suppression of glucagon production, thereby provides maintenance of normoglycemia. In addition, GLP-1 stimulates insulin biosynthesis, improves peripheral insulin sensitivity, promotes the active absorption of glucose by the liver, muscle and adipose tissue, delays gastric emptying, reduces food intake, which leads to a decrease in body weight, and provides cardio-vascular and neurotrophic action. The article presents the results of randomized clinical trials aimed to evaluation of efficacy of liraglutide (Victoza®) – the first long-acting analogue of human GLP-1, whose appearance opens new prospects in the treatment of DM2. Currently, liraglutide (Victoza®) is the strongest non-insulin hypoglycemic agent.

Key words: type 2 diabetes mellitus, incretines, glucagon-like peptide-1, liraglutide, Victoza®

Главной целью лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) является достижение стабильной и длительной компенсации углеводного обмена. Согласно многочисленным международным исследованиям, именно компенсация заболевания является основой профилактики осложнений, увеличения продолжительности и улучшения качества жизни больных.

Несмотря на достижения в управлении СД2 и разнообразии современных пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП), достижение стойкой компенсации диабета и сегодня представляет значительные трудности. Гликемический контроль остается неоптимальным у большинства пациентов. По данным крупномасштабного популяционного исследования UKPDS (United Kingdom Prospective

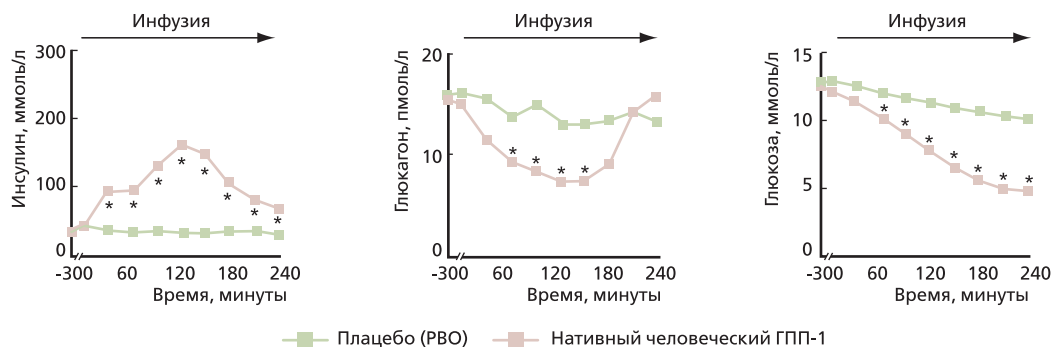
Diabetes Study), через 3 года монотерапии ПССП компенсация сохранилась только у 45 % больных, а через 6 лет – только у 30 % [1]. Это связано, с одной стороны, с прогрессирующим характером заболевания, а с другой – с определенным дисбалансом между улучшением контроля гликемии и риском развития нежелательных явлений на фоне проводимой терапии. Среди них на первом месте по клинической значимости находятся риск гипогликемий и увеличение массы тела.

Действительно, гипогликемия является основным барьером на пути к оптимизации и интенсификации сахароснижающей терапии с целью достижения оптимальной гликемии. Это особенно заметно у пациентов с диабетом 1 типа, для которых гипогликемии – довольно частое явление

[2]. Однако у пациентов с СД2 гипогликемии также являются реальной проблемой, особенно на фоне терапии препаратами сульфонилмочевинны [3, 4]. Последствиями серьезных гипогликемий становятся нарушения познавательной способности и поведения, серьезные сердечно-сосудистые осложнения, которые могут приводить к летальному исходу, обусловленному некупируемой аритмией [5, 6].

Существенный недостаток многих ПССП и инсулина – увеличение массы тела [7, 8], которое является серьезной проблемой, особенно у пациентов с СД2. Оно может рассматриваться как прогностический фактор при оценке риска сердечно-сосудистых заболеваний и сердечно-сосудистой смертности [9], в т. ч. риска внезапной сердечно-сосудистой смерти, а также как моти-

Рис. 1. Динамика уровней инсулина глюкагона и гликемии на фоне терапии лираглутидом



Nauck et al. Diabetologia 1993;36:741–44.

вационный фактор при назначении и интенсификации терапии [10], особенно инсулинотерапии.

Клинические исследования последних лет показали, что стойкое уменьшение массы тела, снижая смертность и риск сердечно-сосудистых заболеваний, значительно улучшает прогноз жизни у больных СД2 [9, 11]; соответственно, увеличение массы тела, наоборот, этот показатель ухудшает. Показано отрицательное влияние повышения массы тела на мотивацию пациентов СД2 и их приверженность терапии [10–13]: повышение массы тела заставляет их (по собственному признанию) периодически пропускать инъекции инсулина в призрачной надежде хоть немного уменьшить массу тела.

Таким образом, боязнь гипогликемий и увеличения массы тела является причиной клинической инерции, мешающей врачам своевременно назначать, а главное – оптимизировать и интенсифицировать лечение [14]. С другой стороны, даже пациенты, понимающие преимущества адекватного гликемического контроля в отношении долгосрочного прогноза, часто испытывают страх перед интенсификацией сахароснижающей терапии [15, 16], заранее опасаясь нежелательных эффектов. Поэтому появление в арсенале средств для лечения СД2 новых препаратов, позволяющих не только устранять метаболические нарушения, но и минимизировать риски гипогликемии и увеличения массы тела, при этом стимулируя и активизируя физиологические механизмы регуля-

ции секреции инсулина и содержания глюкозы крови, могло бы положительно сказаться на готовности больных следовать врачебным рекомендациям.

Наконец, оптимальное управление СД2 предполагает возможность воздействия на другие сердечно-сосудистые риски, в т. ч. влияние на артериальное давление (АД) – важный фактор сердечно-сосудистых заболеваемости и смертности. Известно, что уровень систолического АД (САД) повышается при увеличении длительности диабета. При этом снижение САД на 5,6 мм рт. ст. создает предпосылки для достоверного снижения риска преждевременной сердечной смерти у таких больных на 18 % [17].

Принимая во внимание сложные патофизиологические связи между инсулинорезистентностью, нарушениями гликемического контроля, ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией и атеросклерозом, особое значение приобретает способность сахароснижающих препаратов не только обеспечивать контроль гликемии, но и влиять на прогрессирование макрососудистых осложнений и частоту развития инфаркта миокарда, инсульта у больных СД2. Совершенно очевидно, что и врачи, и пациенты нуждаются во внедрении в клиническую практику новых и эффективных средств для лечения СД2, которые могли бы преодолеть определенные ограничения существующих терапевтических подходов, использующихся для достижения и поддержания компенсации диабета. Поэтому появление препаратов группы инкретинов вселя-

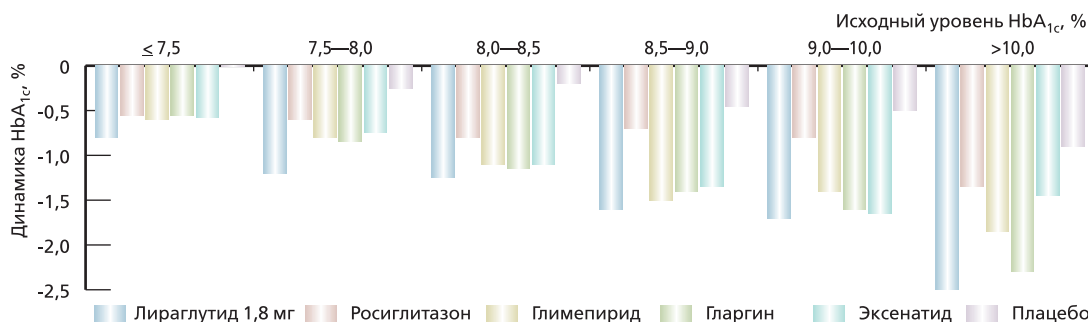
ет большие надежды в плане решения ряда проблем терапии СД.

Инкретины – это гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи и вызывающие глюкозозависимую стимуляцию секреции инсулина, что является принципиальной особенностью их сахароснижающего действия. “Инкретиновый эффект” был впервые описан двумя независимыми исследовательскими группами (McIntyre, Elrick) еще в 1964 г. как механизм стимуляции выработки инсулина в ответ на прием пищи. В настоящее время наиболее изученными инкретинами являются глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП).

У здоровых людей ГПП-1 оказывает выраженное глюкозозависимое стимулирующее действие, в первую очередь на секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы, на биосинтез инсулина, а также подавляющее действие на выработку глюкагона [18], опосредованное через соматотропный гормон (рис. 1). Клинически важным следствием выраженной глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина ГПП-1 является минимизация риска развития гипогликемии на фоне его применения.

Кроме того, ГПП-1 может снижать уровень гликемии, особенно прандиальной, за счет “неинсулиновых” механизмов путем замедления опорожнения желудка и снижения потребления пищи, а также ингибируя в печени продукцию глюкозы и способствуя усвоению глюкозы жировой и мышеч-

Рис. 2. Динамика HbA_{1c} на фоне терапии лираглутидом в зависимости от исходного уровня HbA_{1c}



Nauck et al. IDF 20 th World Diabetes Congress 2009;1400.

ной тканью [19]. Однако эти эффекты вторичны по отношению к регуляции секреции инсулина и глюкагона.

Улучшение гликемических показателей на фоне приема ГПП-1 может быть результатом восстановления нормальной функции β-клеток. Исследования *in vitro* свидетельствуют о том, что β-клетки, резистентные к глюкозе, после введения ГПП-1 становятся “глюкозокомпетентными” [20]. Кроме того, ГПП-1 обладает рядом важных метаболических эффектов. Он улучшает периферическую чувствительность к инсулину, способствует активному поглощению глюкозы печенью, мышечной и жировой тканями, влияет на сердечно-сосудистую и центральную нервную системы [21]. Важным преимуществом ГПП-1, которое представляет особый интерес при лечении СД2, является его способность увеличивать массу β-клеток и уменьшать их апоптоз [21, 22].

Несмотря на то что инкретиновые гормоны были открыты почти 50 лет назад, возможность применения ГПП-1 в клинической практике не могла быть реализованной из-за его быстрой деградации в кишечнике ферментом дипептидилпептидазой-4 (ДПП-4) до неактивных метаболитов [23]. Но прогресс науки в области изучения инкретиновой терапии в течение последнего десятилетия создал реальные предпосылки для прорыва в области лечения диабета. Усилия ученых привели к созданию двух абсолютно новых классов сахароснижающих препаратов: ингибиторов ДПП-4, которые повышают эндогенный уровень свороточного ГПП-1 (вилдаглиптин,

ситаглиптин, саксаглиптин), и агонистов рецептора ГПП-1, резистентных к действию ДПП-4 (эксенатид, лираглутид).

В отличие от эксенатида, который только на 53 % гомологичен нативному ГПП-1, лираглутид (Виктоза®) является первым аналогом человеческого ГПП-1, аминокислотная последовательность которого на 97 % аналогична нативному гормону [24]. Замена одной аминокислоты (аргинина на лизин) в позиции 34 и добавление к лизину в позиции 26 пальмитиновой кислоты сделали препарат более устойчивым к протеолитической деградации ДПП-4 (период полужизни увеличился до 13 часов). Поэтому введение лираглутида один раз в сутки позволяет поддерживать стабильную концентрацию ГПП-1 в течение 24 часов [25].

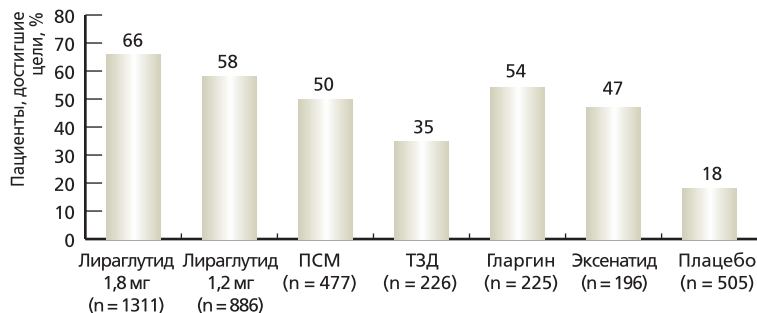
Говоря о сахароснижающей эффективности лираглутида (Виктоза®), можно отметить, что на сегодняшний день это самый сильный по данному показателю препарат в классе инкретинов [26]. Результаты многочисленных клинических исследований (программа LEAD – Liraglutide Effect and Action in Diabetes) убедительно продемонстрировали, что применение лираглутида в терапевтических дозировках приводит к выраженному, клинически значимому стабильному снижению уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) на 1,1–1,6 %, превосходящему эффекты плацебо и некоторых препаратов сравнения [27–32]. Так, например, при использовании лираглутида в монотерапии у пациентов с СД2, ранее находившихся на диете и физических нагрузках, было показано

снижение уровня HbA_{1c} на 1,6 %, в то время как монотерапия глимепиридом в дозе 8 мг/сут сопровождалась снижением HbA_{1c} только на 0,88 % [29]. Обобщая данные 6 клинических исследований программы LEAD, необходимо отметить важную особенность сахароснижающего эффекта лираглутида – зависимость от исходного уровня гликемии, что выгодно отличает его от других препаратов для лечения СД (рис. 2). Так, среди больных СД с выраженной декомпенсацией (уровень HbA_{1c} ≥ 9,5 %) динамика HbA_{1c} достигает 2,74 % [33]. Несомненно, это очень значительное улучшение, с которым может конкурировать только инсулин.

Важным показателем эффективности сахароснижающей терапии является доля пациентов, достигших целей гликемического контроля. В большинстве случаев при проведении клинических исследований в качестве целевого параметра используют уровень HbA_{1c} < 7 %, рекомендованный ADA (American Diabetes Association) и Российскими национальными стандартами. Результаты мета-анализа клинических исследований LEAD показали, что при лечении лираглутидом (Виктоза®) в дозах 1,8 и 1,2 мг один раз в сутки доля пациентов, достигших целевого уровня HbA_{1c}, была более 50 % (66 и 58 % соответственно), т. е. значительно больше, чем при терапии другими ПССП (рис. 3) [34].

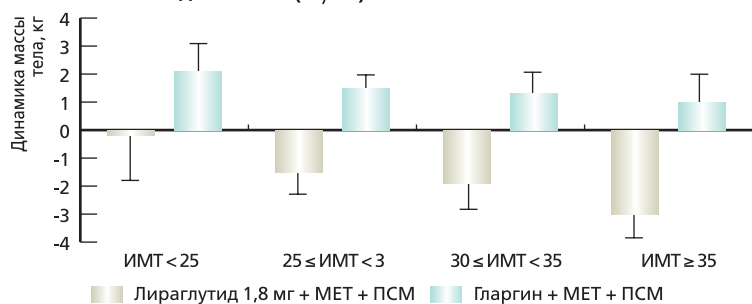
Возможно, именно вследствие высокой сахароснижающей активности и возможности достижения целевого контроля гликемии у большинства пациентов Американская Ассоциация

Рис. 3. LEAD (мета-анализ): Частота достижения $HbA_{1c} < 7\%$



Примечание. ПСМ – препараты сульфонилмочевины, ТЗД – тиазолидинионы

Рис. 4. Динамика массы тела на фоне терапии лираглутидом в зависимости от исходного ИМТ ($кг/м^2$)



Примечание. ИМТ – индекс массы тела, MET – метформин, ПСМ – препараты сульфонилмочевины.

Russell-Jones et al. Diabetes 2008;57(1):A159; Schmitz et al. Diabetologia 2008;51(1):S345 (Abstract 888).

ция клинических эндокринологов (AAACE-ACE Consensus Statement, 2009) рассматривает терапию агонистами ГПП-1 в качестве основного компонента комбинированной терапии СД2 с использованием двух ПССП [35]. При этом подчеркивается преимущество агонистов ГПП-1 по сравнению с ингибиторами ДПП-4 в отношении снижения прандиальных колебаний гликемии. Более того, высказывается предположение, что агонисты ГПП-1 со временем могут вытеснить традиционные препараты сульфонилмочевины, которые с точки зрения сахароснижающего потенциала на сегодняшний день считаются наиболее сильными среди других традиционных ПССП.

Поскольку сахароснижающие эффекты лираглутида аналогичны таковым нативного ГПП-1 и являются абсолютно глюкозозависимыми, соответственно, при достижении уровня гликемии, близкого к нормогликемии, его стимулирующее действие на секрецию инсулина и подавляющее

действие на глюкагон снижаются. А при достижении гликемии, пограничной с гипогликемическим уровнем ($< 4,5$ ммоль/л), это влияние вовсе прекращается. Таким образом, риск гипогликемий сводится к минимуму и главным образом зависит от гипогликемического профиля ПССП, с которыми применяется лираглутид (Виктоза®), что подтверждено результатами крупномасштабных клинических исследований [27–32]. Так, на больших когортах пациентов с СД2 ($n = 2735$), получавших лираглутид (Виктоза®) в дозе 1,2 и 1,8 мг один раз в сутки (исследования LEAD 1–6), лишь у 6 больных были зафиксированы эпизоды тяжелой гипогликемии. При этом все пациенты получали лираглутид в сочетании с препаратом сульфонилмочевины [27, 31, 36]. Частота легких гипогликемий в исследованиях LEAD была очень низкой, сопоставимой с плацебо, и составила 0,03–1,93 эпизода/пациенто-лет [36].

Терапия лираглутидом (Виктоза®) при СД2 демонстрирует выраженную

клиническую эффективность в отношении снижения массы тела пациентов. В отличие от препаратов сравнения (производных сульфонилмочевины, тиазолидинионов, инсулина), применение которых по отдельности или в комбинации ассоциируется с повышением массы тела (2 кг на 1 % снижения HbA_{1c}), терапия лираглутидом приводит к достоверному и стойкому снижению массы тела. Важно отметить, что снижение массы тела отмечалось даже у пациентов, получавших лираглутид в комбинации с препаратами сульфонилмочевины [27], терапия которыми обычно ассоциируется с увеличением массы тела.

Длительная (52 недели) монотерапия лираглутидом в дозе 1,2 или 1,8 мг/сут, привела к снижению массы тела на 2,1 и 2,5 кг соответственно по сравнению с увеличением массы тела на 1,1 кг на фоне терапии глимепиридом в дозе 8 мг/сут [29]. Клинически значимое снижение массы тела наблюдалось уже на первых неделях лечения и поддерживалось в течение всего периода наблюдения [29]. При этом, согласно данным мета-анализа исследований LEAD 1–5, динамика массы тела зависела от исходного индекса массы тела (ИМТ) (рис. 4) и была максимальной у пациентов с выраженным ожирением ($ИМТ > 35$ $кг/м^2$) [37]. У пациентов с ИМТ, близким к нормальным значениям (< 25 $кг/м^2$) на фоне применения лираглутида, масса тела практически не изменилась ($\Delta ИМТ = -0,1-0,2$ $кг/м^2$).

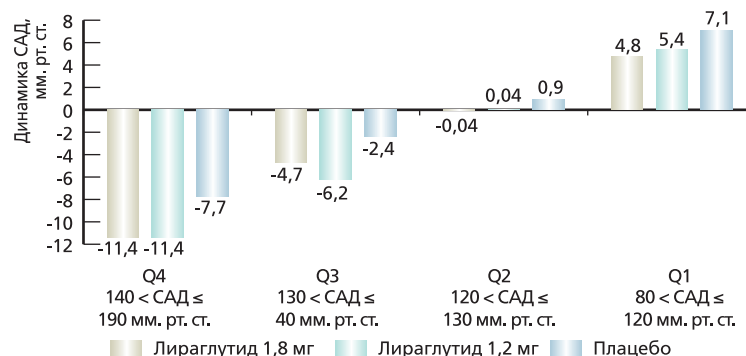
Необходимо подчеркнуть, что динамика массы тела не зависела от наличия и выраженности побочных эффектов – тошноты и рвоты. Кроме того, снижение массы тела на фоне терапии лираглутидом происходит преимущественно за счет снижения массы висцерального и абдоминального жира [38], а это в свою очередь влияет на улучшение гликемии натощак, толерантности к глюкозе, липидного профиля.

Особенно следует отметить динамику САД на фоне терапии лираглутидом (Виктоза®). По данным различных исследований, многие пациенты с СД2 (до 75 %) страдают артериальной гипертензией [39]. При этом уровень САД постоянно повы-

шается с увеличением продолжительности СД. Сочетание декомпенсированного СД2 и неконтролируемой гипертензии минимум в 2 раза повышает риск преждевременной смерти от сердечно-сосудистой патологии. В то же время снижение уровня САД на 5,6 мм рт. ст. приводит к снижению риска смерти от сердечно-сосудистых заболеваний при СД2 на 18 % [17], а снижение САД на каждые 10 мм рт. ст. сокращает риск осложнений диабета на 12 % [40].

В исследованиях LEAD терапия лираглутидом сопровождалась достоверным, клинически значимым снижением уровня САД (до -6,7 мм рт. ст.) [30]. Уровень снижения САД, наблюдаемый в исследованиях LEAD, был сравнимым с динамикой данного показателя на фоне применения традиционных классических антигипертензивных препаратов, таких как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и антагонисты рецепторов ангиотензина II (-8 мм рт. ст.) [41]. В связи с этим важно подчеркнуть, что у части пациентов с СД2, особенно с исходно более высоким уровнем АД (САД > 140 мм рт. ст.), на фоне терапии лираглутидом снижение САД может

Рис. 5. Влияние терапии лираглутидом на САД в зависимости от исходного уровня (квартеля)



Fonseca et al. Diabetologia 2009;52(1):S299.

быть даже более существенным (-11,4 мм рт. ст.; рис. 5) [42, 43].

Таким образом, лираглутид (Виктоза®), первый аналог человеческого ГПП-1 длительного действия, может быть использован в качестве препарата для монотерапии СД2 или компонента комбинированной терапии (в сочетании с одним или двумя ПССП). Его применение высокоэффективно в отношении улучшения гликемического контроля с высокой вероятностью достижения целевого контроля у большинства пациентов с СД2. Вместе с тем терапия лираглути-

дом является безопасной, поскольку риск гипогликемий любой степени тяжести сведен к минимуму. Дополнительными положительными свойствами препарата являются снижение массы тела и уровня САД у значительной части пациентов с СД2. Лираглутид (Виктоза®), являясь представителем инновационного класса сахароснижающих препаратов – инкретинов, открывает новые перспективы в лечении СД2 как с точки зрения достижения контроля диабета, так и в отношении улучшения его долгосрочного прогноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. U.K. Prospective Study Group: Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS). *Lancet* 1998;352:837–53.
2. Briscoe VJ, Davis SN. Hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes: Physiology, pathophysiology and management. *Clin Diabetes* 2006; 24:115–21.
3. Amiel SA, Dixon T, Mann R, et al. Hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25:245–54.
4. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care* 2007;30:389–94.
5. Cryer PE, Davis SN, Shamon H. Hypoglycaemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1902–12.
6. Wright RJ, Frier BM. Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24:353–63.
7. Kushner RF, Sujak M. Prevention of weight gain in adult patients with type 2 diabetes treated with pioglitazone. *Obesity (Silver Spring)* 2009;17:1017–22.
8. Carver C. Insulin treatment and the problem of weight gain in type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2006;32:910–17.
9. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UKPDS Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–53.
10. Hauber AB, Mohamed AF, Johnson FR, et al. Treatment preferences and medication adherence of people with type 2 diabetes using oral glucose-lowering agents. *Diabet Med* 2009; 26:416–24.
11. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, et al. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1499–504.
12. Farmer A, Kinmonth AL, Sutton S. Measuring beliefs about taking hypoglycaemic medication among people with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2006;23:265–70.
13. Zarowitz BJ, Conner C. The Intersection of Safety and Adherence: New Incretin-Based Therapies in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Pharmacotherapy* 2009;29(12 Pt 2):55–67.
14. Shah BR, Hux JE, Laupacis A, Zinman B, et al. Clinical inertia in response to inadequate glycemic control: do specialists differ from primary care physicians? *Diabetes Care* 2005;28:600–06.
15. Grant R, Adams AS, Trinacty CM, et al. Relationship between patient medication adherence and subsequent clinical inertia in type 2 diabetes glycemic management. *Diabetes Care* 2007;30:807–12.
16. Currie CJ, Morgan CL, Poole CD, et al. Multivariate models of health-related utility and the fear of hypoglycaemia in people with diabetes. *Curr Med Res Opin* 2006;22:1523–34.
17. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised

- controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–40.
18. Nauck MA, Kleine N, Orskov C, et al. Normalization of fasting hyperglycaemia by exogenous glucagon-like peptide 1 (7-36 amide) in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1993;36:741–44.
 19. Juhl C, Hollingdal M, Sturis J, et al. Bedtime administration of NN2211, a long-acting GLP-1 derivative, substantially reduces fasting and postprandial glycemia in type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:424–29
 20. Chang AM, Jakobsen G, Sturis J, et al. The GLP-1 derivative NN2211 restores beta cell sensitivity to glucose in type 2 diabetic patients after a single dose. *Diabetes* 2003;52:1786–91.
 21. Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rew* 2007;87:1409–39.
 22. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132:2131–57.
 23. Kieffer TJ, McIntosh CH, Pederson RA. Degradation of glucose-dependent insulinotropic polypeptide and truncated glucagon-like peptide 1 in vitro and in vivo by dipeptidyl peptidase IV. *Endocrinology* 1995;136:3585–96.
 24. Steensgaard DB, Thomsen JK, Olsen HB, et al. Structure-activity and protraction relationship of long-acting glucagon-like peptide-1 derivatives: importance of fatty acid length, polarity and bulkiness. *J Med Chem* 2007;50:6126–32.
 25. Elbrond B, Jakobsen G, Larsen S, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of a single-dose of NN2211, a long-acting glucagon-like peptide 1 derivative, in healthy male subjects. *Diabetes Care* 2002;25:1398–404.
 26. Fakhoury WKH, LeReun C, Wright D. A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Clinical Trials Assessing the Efficacy and Safety of Incretin-Based Medications in Patients with Type 2 Diabetes. *Pharmacology* 2010;86:44–57.
 27. Marre M, Shaw J, Brandle M, et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycemia and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009;26:268–78.
 28. Nauck MA, Frid A, Hermansen K, et al. LEAD-2 Study Group Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:84–90.
 29. Garber A, Henry R, Ratner R, et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009;373:473–81.
 30. Zinman B, Gerich J, Buse J, et al. Efficacy and safety of the human GLP-1 analog liraglutide in combination with metformin and TZD in patients with type 2 diabetes mellitus (LEAD-4 Met+TZD). *Diabetes Care* 2009;32:1224–30.
 31. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus: a randomised controlled trial (LEAD-5 met+SU). *Diabetologia* 2009;52:2046–55.
 32. Buse J, Rosenstock J, Sesti G, et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009;374:39–47.
 33. Nauck, et al. *IDF 20th World Diabetes Congress* 2009;1400.
 34. Zinman B, Buse J, Falahati A, et al. Liraglutide more effectively achieves a composite endpoint for A1c, SBP and weight change than other diabetes therapies. *Diabetes* 2009;58(1):537.
 35. Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists / American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract* 2009;15:540–59.
 36. McGill JB. Insights from the liraglutide clinical development program – the liraglutide effect and action in diabetes (LEAD) studies. *Postgrad Med* 2009;121:16–25.
 37. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O, et al. Significantly better glycemic control and weight reduction with liraglutide, a once-daily human GLP-1 analog, compared with insulin glargine: all as add-on to metformin and a sulphonylurea in type 2 diabetes (Abstract). *Diabetes* 2008;57 (Suppl. 1):A159.
 38. Jendle J, et al. *Diabetes* 2008;57(1):A32.
 39. National Institutes of Health. National diabetes statistics, 2007. Available from URL:<http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/pubs/statistics/index.htm>. Accessed 25 September 2009.
 40. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412–19.
 41. Niswender K. Diabetes and obesity: therapeutic targeting and risk reduction – a complex interplay. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010;12:267–87.
 42. Fonseca V, Madsbad S, Falahati A, et al. Once-daily human GLP-1 analog liraglutide reduces systolic blood pressure – a meta-analysis of six clinical trials (LEAD). *Diabetes* 2009;58(1):545.
 43. Fonseca V, et al. *Diabetologia* 2009; 52(1):S299.

Информация об авторе:

Анциферов Михаил Борисович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач
Эндокринологического диспансера Департамента здравоохранения Москвы.
E-mail: antsiferov@rambler.ru