

Виктоза: опыт клинического применения у больных сахарным диабетом 2-го типа

Э.А. ВОЙЧИК

Victosa: the experience with clinical application in patients with type 2 diabetes mellitus

E.A. VOICHIK

Эндокринологический центр НУЗ ЦКБ № 1 ОАО «РЖД», Москва

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) характеризуется инсулинорезистентностью, дефектом секреции инсулина и, как установлено в последнее время, снижением инкретинового эффекта. Эффективность традиционной сахарснижающей терапии (метформин, секретогоги, глитазоны, инсулин) постепенно снижается из-за прогрессирующей потери массы функционирующих β -клеток, а достижение целевых значений гликемии для снижения риска осложнений и ССЗ, как правило, сопровождается такими нежелательными явлениями, как увеличение массы тела и гипогликемии. Поиски «идеального» препарата привели к изучению и использованию эффектов инкретинов у больных СД2. Лираглутид — первый аналог человеческого глюкагоноподобного пептида (ГПП-1) — является инновационным препаратом со столь желательными и достигаемыми эффектами, которые выходят за рамки «традиционного сахарснижающего препарата» — улучшение контроля гликемии (до 65% пациентов достигают целей $HbA_{1c} < 7\%$) при минимальном риске гипогликемий, значительное снижение массы тела, снижение систолического артериального давления, триглицеридов, улучшение функции β -клеток. В статье представлен первый опыт применения препарата Лираглутид (коммерческое название «Виктоза» поступил в продажу в аптечную сеть регионов России в ноябре 2010 г.) в обычной клинической практике у больных СД2, подтверждающий результаты рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (LEAD 1-6).

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, лечение, инкретины, глюкагоноподобный пептид-1, ГПП-1, Лираглутид, Виктоза.

Type 2 diabetes mellitus that comes from insulin resistance and deficit of insulin secretion has recently been described as associated with reduced incretin effect. The efficiency of traditional hypoglycemic therapy (metformin, secretagogues, glitazones, insulin) gradually decreases due to progressive loss of functioning beta-cell mass. The achievement of target blood glucose levels for the prevention of complications and cardiovascular pathology as a rule leads to such adverse events as increased body weight and hypoglycemia. The search for an «ideal» drug included the study and the use of incretin effect in DM2 patients. Liraglutide, the first analog of human glucagon-like peptide (GPP-1), is an innovative preparation with the desired properties the action of which is not confined to traditional hypoglycemic effects and improvement of glycemic control (as many as 65% of the patients have the targeted HbA_{1c} level $< 7\%$ at a minimal risk of hypoglycemia). It also prevents a rise in body weight, decreases arterial pressure and triglyceride levels, improves beta-cell function. This paper reports the first experience with clinical application of liraglutide (marketed in this country under commercial name Victosa since November 2010) for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. Our data confirm results of the randomized placebo-controlled clinical study LEAD 1-6.

Key words: type 2 diabetes mellitus, treatment, incretins, glucagon-like peptide (GPP-1), Liraglutide, Victosa.

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) характеризуется инсулинорезистентностью и дефектом секреции инсулина. Традиционная терапия СД2 направлена на достижение строгого контроля гликемии (целевой уровень $HbA_{1c} < 7\%$) для снижения риска микро- и макрососудистых осложнений и включает изменение образа жизни (питание и физические нагрузки) и сахарснижающие препараты.

Сахарснижающая терапия должна начинаться с момента диагностики СД и усиливаться по мере прогрессирования заболевания и снижения эффективности применяемых препаратов [метформин, метформин + производные сульфонилмочевины (ПСМ) или глиниды и затем своевременное назначение инсулина].

Снижение эффективности пероральной сахарснижающей терапии обусловлено постепенным и

прогрессирующим ухудшением функции β -клеток, которая к моменту диагностики СД2 уже, как правило, снижена на 50%, и с каждым годом снижается на 4% и более [1]. Через 2—10 лет от момента установления диагноза большинство пациентов с СД2 нуждаются в инсулинотерапии. Однако инсулин и ПСМ вызывают нежелательные эффекты в виде увеличения массы тела и гипогликемий, которые препятствуют достижению необходимого гликемического контроля и снижают приверженность пациента к лечению [2].

Длительный скрытый период колебаний гликемии, предшествующий выявлению СД2, инсулинорезистентность, ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия и нежелательные явления, связанные с сахарснижающей терапией, неудовлетворительный контроль гликемии приводят к высокому

рису развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности (ХСН), инсульта], инвалидизации и преждевременной смерти больных [3–5].

Поиски препарата, который обеспечивал бы постоянный целевой контроль гликемии без гипогликемий и прибавки массы тела, а также способствовал бы сохранению функции β -клеток, привели к изучению и использованию эффектов инкретинов у больных СД2. Новый класс препаратов включает: ингибиторы дипептидилпептидазы 4 (ДПП-4) (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин) и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) — эксенатид и первый аналог человеческого ГПП-1 — лираглутид (Виктоза).

ГПП-1 — секретируется L-клетками подвздошной и толстой кишки и вместе с глюкозозависимым инсулиноотропным пептидом (ГИП) обеспечивает 80% инсулиновой секреции в ответ на прием пищи [6]. ГПП-1 действует только в условиях гипергликемии и вызывает каскад реакций, способствующих поддержанию уровня гликемии и ряда других благоприятных эффектов [7], в том числе увеличение чувствительности β -клеток к глюкозе и их массы. Учитывая, что у больных СД2 имеет место ослабление инкретинового эффекта [8], снижение секреции ГПП-1 и менее ощутимое снижение секреции ГИП [9], внутривенное введение ГПП-1 в этих случаях увеличивает секрецию инсулина и подавляет секрецию глюкагона (которая у больных СД2 всегда повышена), что приводит к снижению уровня глюкозы в крови [10]. Кроме того, при внутривенном введении ГПП-1 воспроизводятся и его «внепанкреатические» эффекты [влияние на центральную нервную систему (ЦНС), сердечно-сосудистую систему (ССС), желудочно-кишечный тракт (ЖКТ), маркеры воспаления].

Рецепторы ГПП-1 и ГИП обнаружены в островках поджелудочной железы, желудке, сердце, легких, почках, периферической и центральной нервной системе [11]. Таким образом, восстановление инкретиновых эффектов с помощью миметиков ГПП-1 представляется наиболее перспективным новым направлением терапии СД2.

Лираглутид (Виктоза) по аминокислотному составу на 97% гомологичен человеческому ГПП-1. Небольшая модификация молекулы (замена лизина на аргинин в 34-м положении и присоединении в 26-м положении к лизину пальмитиновой кислоты) обеспечивает его устойчивость к ДПП-4 и способность связываться с альбумином плазмы. Препарат вводится 1 раз в сутки, что позволяет поддерживать его стабильную концентрацию в плазме в течение 24 ч. Стабильная терапевтическая концентрация достигается при введении всего 3 доз [12].

Рандомизированные плацебо-контролируемые клинические исследования (LEAD 1–5) у больных

СД2 [13] показали, что применение лираглутида в виде монотерапии, а также в комбинации с 1 или 2 сахарснижающими препаратами (метформин, ПСМ, глиниды, метформин + ПСМ или глиниды) при неудовлетворительном контроле гликемии ($HbA_{1c} > 7,5\%$) приводит к дозозависимому снижению уровня HbA_{1c} на 1,2 и 1,0% (при дозе 1,8 и 1,2 мг 1 раз в день соответственно) у большинства пациентов (71 и 59% соответственно) и позволяет поддерживать достигнутый уровень HbA_{1c} ($< 7\%$) в дальнейшем [14, 15]. При этом применение лираглутида сопровождается минимальным риском как легких, так и тяжелых эпизодов гипогликемий [16]. Улучшение контроля гликемии на фоне терапии лираглутидом сопровождается снижением массы тела, чем выше исходный индекс массы тела (ИМТ), тем больше это снижение, которое происходит преимущественно за счет уменьшения содержания висцерального жира и проявлений стеатогепатоза. Данный эффект наиболее выражен при использовании лираглутида в комбинации с метформином [14, 17]. Лираглутид (Виктоза) хорошо переносится больными. Наиболее частые нежелательные явления отмечаются со стороны ЖКТ (диарея, тошнота, склонность к запорам). В большинстве случаев они носят транзиторный, легкий или умеренный характер [14], проходят самопроизвольно и не требуют коррекции терапии. Влияние лираглутида на β -клетки заключается в улучшении их секреторной активности: снижении соотношения проинсулина к инсулину, дозозависимом восстановлении 1 фазы секреции инсулина [18, 19].

Отдельного внимания заслуживают внепанкреатические эффекты лираглутида, особенно его способность повышать чувство насыщения, снижать аппетит и потребление пищи, замедлять опорожнение желудка, что способствует улучшению постпрандиальной гипергликемии и позволяет контролировать массу тела [20, 21], а также его влияние на сердечно-сосудистые риски в виде: снижения систолического артериального давления (АД) независимо от приема гипотензивных препаратов, что отмечается уже через неделю после начала терапии и не зависит от динамики массы тела больных [21]; снижения уровня триглицеридов и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (наиболее агрессивных факторов патогенеза атеросклероза у больных СД2) [23]; снижения таких маркеров ССЗ, как ингибитор активатора плазминогена-1 (РАI-1), высокоселективного С-реактивного белка (hsCRP), молекул клеточной адгезии-1 (САМ-1), т.е. подавления глюкозо-опосредованной дисфункции эндотелия [22, 24]; снижение уровня мозгового натрийуретического пептида типа (BNP), который является маркером левожелудочковой дисфункции и отражает степень риска развития сердечной недостаточности [23, 24].

Кроме того, на экспериментальных моделях был продемонстрирован кардиопротективный эффект ГПП-1 — уменьшение зоны острого инфаркта миокарда и увеличение сердечного выброса функции сердца при сердечной недостаточности [25].

Таким образом, врачи и пациенты получили новый препарат, улучшающий контроль гликемии на фоне снижения риска гипогликемий и массы тела, а также способствующий снижению систолического АД и коррекции дислипидемии.

Ниже описаны два клинических случая применения препарата Виктоза при СД2 в реальной клинической практике.

Пациент У.А.М., 57 лет.

Диагноз СД2 установлен в 2006 г. Наследственность по СД не отягощена. Страдает ожирением с 30-летнего возраста, артериальной гипертензией — с 42 лет. Курит 2 пачки сигарет в день. На фоне приема препаратов Престариум 5 мг/сут + Кардиомагнил 75 мг/сут АД — 140/80 мм рт.ст. Проводимая сахарснижающая терапия: 2006—2008 гг. строгое соблюдение диеты (до 2000 ккал/сут). В 2008 г. в связи с увеличением массы тела и ухудшением контроля гликемии (HbA_{1c} — 7,5%) назначен метформин (850 мг 2 раза в сутки). При самоконтроле уровень глюкозы в плазме в течение суток колебался от 4,2 до 10,0—12,2 ммоль/л. При амбулаторном обследовании в декабре 2010 г. предъявлял жалобы на повышенный аппетит, особенно в вечернее время, невозможность соблюдения режима питания в связи с характером работы, снижение работоспособности, раздражительность, непостоянную отечность стоп.

Рост — 176 см, масса тела — 119 кг, ИМТ — 38,5 кг/м², окружность талии (ОТ) — 127 см, HbA_{1c} — 8,0%, уровень глюкозы в плазме (по данным самоконтроля) в течение суток — от 6,5 до 13,0 ммоль/л, АД — 130/80 мм рт.ст., С-пептид — 4,17 нг/мл (норма 0,8—4,2 нг/мл), ТТГ 0,89 Ме/мл (норма 0,3—3,6 Ме/мл). Учитывая ухудшение контроля гликемии, ожирение, достаточную эндогенную секрецию инсулина, пациенту был назначен препарат Виктоза в комбинации с метформин (850 мг 2 раза в день) в начальной дозе 0,6 мг 1 раз в сутки подкожно в течение 6 дней с последующим увеличением дозы до 1,2 мг 1 раз в сутки. В первые 6 дней отмечалась склон-

ность к запорам, что дважды потребовало приема слабительного, затем стул самостоятельно нормализовался. В настоящее время длительность терапии лираглутидом (Виктоза) составляет 3 мес.

Пациент отмечает хорошее самочувствие, заметное снижение аппетита и количества потребляемой пищи, особенно в вечернее время, уменьшение слабости, улучшение настроения. Уровень HbA_{1c} снизился до 6,6% (–1,4%). Гликемия колеблется от 5,2 до 7,2 ммоль/л. Эпизоды гипогликемии отсутствуют. Уровень С-пептида — 4,2 нг/мл. Масса тела снизилась до 117 кг (–2 кг), ИМТ — до 37 кг/м² (–5 кг/м²), ОТ — до 124 см (–3 см); уровень АД остается стабильным (130/80 мм рт.ст.). Клинический анализ крови и общий анализ мочи — без отклонений от нормы. Изменения показателей биохимического анализа крови показаны в таблице.

Таким образом, комбинированная терапия лираглутидом (Виктоза) в дозе 1,2 мг 1 раз в сутки и метформин (850 мг 2 раза в сутки) сопровождалась улучшением контроля гликемии (снижение уровня HbA_{1c} на 1,4%), уменьшением диапазона колебаний глюкозы в течение суток до 2,2 ммоль/л, снижением массы тела (–2 кг), ИМТ (–1,5 кг/м²), окружности талии (–3 см), стабильностью показателей АД, незначительным снижением уровня триглицеридов, отсутствием значимых нежелательных явлений.

Пациент выразил желание продолжать назначенную терапию и считает, что его усилия по достижению хорошего контроля гликемии и снижению массы тела значительно облегчились при назначении препарата Виктоза. Учитывая короткий период наблюдения у данного пациента, а также тенденцию к снижению уровня триглицеридов, можно ожидать, что продолжение приема препарата Виктоза приведет к улучшению липидного спектра. В противном случае, не исключена необходимость назначения пациенту статинов.

Пациент Л.С.И., 56 лет.

Диагноз СД установлен в 1994 г., когда после операции по поводу острого деструктивного панкреатита отметил резкое усиление аппетита и увеличение массы тела на 30 кг в течение 3 мес (до операции, со слов пациента, масса тела была 115 кг). При обследовании было выявлено повышение уровня

Биохимический анализ крови

| Показатель | Исходно | Через 3 мес |
|---|---------|-------------|
| Мочевина, ммоль/л (норма 1,7—8,3) | 4,6 | 5,4 |
| Креатинин, мкмоль/л (норма до 150) | 82,7 | 79,7 |
| АСАТ, ед/л (до 50) | 16,1 | 16,5 |
| АЛАТ, ед/л (до 50) | 36,0 | 33,2 |
| ГГТП, ед/л (до 48) | 37,2 | 41,1 |
| Общий холестерин, ммоль/л (норма 3,3—6,1) | 6,7 | 7,0 |
| Триглицериды, ммоль/л (до 2,3) | 2,6 | 2,4 |
| ЛПВП, ммоль/л (0,78—1,82) | 1,0 | 1,1 |
| ЛПНП, ммоль/л (1,39—4,24) | 4,2 | 4,5 |

С-пептида до 2250 пмоль/л (норма 360,0—1650,0). Тогда же появились жалобы на сухость во рту, частое мочеиспускание, кожный зуд и повышение гликемии. Был назначен Манинил 5 мг 3 раза в день, что сопровождалось дополнительным увеличением массы тела, которая к 2008 г. достигла 160 кг. В июне 2008 г. во время стационарного лечения в эндокринологическом отделении ЦКБ №1 ОАО «РЖД» к терапии был добавлен метформин (1700 мг в сутки), что позволило улучшить контроль гликемии. Тогда же были диагностированы поздние осложнения СД в виде непролиферативной ретинопатии, полинейропатии со снижением всех видов чувствительности, а также сопутствующие заболевания — артериальная гипертензия, недостаточность кровообращения I-II, подагрический артрит. После выписки из стационара пациент был мотивирован на соблюдение диеты, самостоятельную коррекцию дозы инсулина для поддержания хорошего контроля гликемии, что позволило снизить массу тела на 20 кг. Однако на фоне ограничения двигательной активности после травмы нижней конечности и наложения иммобилизирующей повязки в связи с прогрессирующей диабетической остеоартропатией пациент снова прибавил в массе тела.

В январе 2010 г. во время стационарного лечения была произведена коррекция лечения: отмена предшествующей сахарснижающей терапии и назначение препарата Глибомет (1 таблетка 2 раза в день) + Сиофор (850 мг 1 раз в день). В ноябре 2010 г. пациент поступил в эндокринологическое отделение ЦКБ №1 ОАО «РЖД». При поступлении предъявлял жалобы на плохое настроение из-за ограничения трудоспособности и невозможности контролировать гликемию и массу тела, сухость во рту, жажду, повышенный аппетит (особенно в вечернее и ночное время), одышку, отеки голеней, боли в коленных суставах. Рост — 178 см, масса тела — 157 кг, ИМТ — 49,7 кг/м², ОТ — 152 см. Смешанный тип ожирения. Кожные покровы чистые. Пальпация печени затруднена из-за жировых отложений, нижний край печени на 6 см выступает из-под края реберной дуги. Щитовидная железа нормальных размеров. Дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, приглушены, ЧСС — 64 уд/мин. АД — 120/80 мм рт.ст. Отеки до средней трети голеней. Все виды чувствительности на левой стопе резко снижены, пульсация на артериях тыла стопы сохранена. Физиологические отправления в норме. На ЭКГ ритм синусовый, правильный, ЧСС — 71 уд/мин. Признаки гипертрофии обоих желудочков. HbA_{1c} — 10,9%. Уровень С-пептида — 6,1 нг/мл (норма 0,8—4,2), суточные колебания гликемии: 8,2—20 ммоль/л. Клинический анализ крови и общий анализ мочи без патологии. Биохимический анализ крови: мочевина — 7,6 ммоль/л (норма 1,8—8,0), креатинин — 112,4 мкмоль/л (норма 70—120), АСАТ — 29,3

ед/л (норма до 35), АЛАТ — 37,4 ед/л (норма до 45), ГГТП — 103,7 ед/л (норма до 55), триглицериды — 1,4 ммоль/л (норма до 2,3), общий холестерин — 3,59 ммоль/л (норма до 6,2), мочевая кислота — 624 мкмоль/л (норма 208—428).

Терапия сопутствующих заболеваний (артериальная гипертензия, подагра, подагрический артрит, двусторонний гонартроз; хронический синовит обоих коленных суставов): Диувер (торасемид) 5 мг утром, верошпирон 50 мг 1 раз в день, Небилет 2,5 мг/сут, Кадуэт (Амлодипин 5 мг + Аторвастатин 10 мг) 1/2 таблетки 1 раз в день, аллопуринол 200 мг/сут, ТромбоАСС 100 мг 1 раз в день.

В связи с неудовлетворительным контролем гликемии была проведена коррекция сахарснижающей терапии: Глибомет отменен, назначена комбинированная терапия: Диабетон МВ 120 мг + Глюкофаж 850 мг 3 раза в день, а также скорректирован план питания с учетом минимальной физической нагрузки. Была также изменена терапия сопутствующих заболеваний: верошпирон 50 мг 1 раз в день, Конкор 5 мг 1 раз в день, Лозап 50 мг 1 раз в день, ТромбоАСС 100 мг 1 раз в день, фуросемид 80 мг 2 раза в неделю, Альфа ДЗ ТЕВА 1 мкг/сут, аллопуринол 100 мг в сутки.

Через 2 нед суточные колебания гликемии уменьшились и находились в пределах 9,0—14 ммоль/л.

Анамнез и состояние пациента свидетельствовали о формировании у пациента «порочного круга» в виде: плохого гликемического контроля (HbA_{1c} — 10,9%) при избыточной эндогенной продукции инсулина; высокой инсулинорезистентности на фоне морбидного ожирения (ИМТ — 49,7 кг/м²); наличия диабетической стопы и «сустава Шарко» с переломом костей плюсны, что требует длительной иммобилизации и ограничения подвижности.

Учитывая особенности работы, невозможность соблюдения режима питания и повышенный аппетит было принято решение о включении в схему сахарснижающей терапии препарата Виктоза в начальной дозе 0,6 мг 1 раз в день. В связи с хорошей переносимостью препарата через 3 дня доза была увеличена до 1,2 мг в сутки. Уже при использовании препарата Виктоза в дозе 0,6 мг 1 раз в день пациент отметил снижение аппетита и отсутствие чувства голода перед следующим приемом пищи. В течение 1 нед после выписки из стационара он самостоятельно увеличил дозу лираглутида до 1,8 мг и уменьшил дозу препарата Диабетон МВ до 60 мг, продолжив прием препарата Глюкофаж в прежней дозе (850 мг 3 раза в день). При самоконтроле уровня гликемии (до 5—6 раз в сутки) колебания гликемии в течение суток составили максимально 6,3 ммоль/л (6,2—12,5 ммоль/л). Кроме того, в течение первых 2 нед масса тела уменьшилась на 8 кг (преимущественно за счет уменьшения отеков). Эпизодов гипогликемии не отмечалось.

При амбулаторном визите через 3 мес: состояние удовлетворительное, отеков нет. АД — 120/80 мм рт.ст., ЧСС — 75 уд/мин. Масса тела — 145 кг (–12 кг), ИМТ — 46 кг/м² (–3,7 кг/м²), ОТ — 140 см (–6 см), HbA_{1c} — 10% (–0,9%), С-пептид — 5,5 нг/мл, суточные колебания гликемии в течение 3 последних суток (по данным самоконтроля) от 6,9 до 9,1 ммоль/л. Клинический анализ крови, биохимические показатели, общий анализ мочи, ЭКГ — без отрицательной динамики.

Пациент отмечает отсутствие каких-либо нежелательных явлений, хорошую переносимость, простоту и удобство терапии, а также снижение аппетита и количества принимаемой пищи, отсутствие отеков, даже после отмены петлевых диуретиков, значительное улучшение настроения, повышение работоспособности.

Описанные клинические случаи подтверждают возможность эффективного и безопасного улучшения контроля гликемии при добавлении лираглутида (Виктоза) — первого аналога человеческого ГПП-1 длительного действия — к ранее проводимой сахарснижающей терапии у пациентов с СД2, сопутствующим ожирением и артериальной гипертензией. Включение лираглутида (Виктоза) в схему лечения СД2 позволяет не только достичь и поддерживать целевой контроль гликемии без риска развития гипогликемии, но также способствует снижению массы тела и висцерального жира, уменьшению количества потребляемой пищи, профилактике отеков, уменьшению доз традиционных пероральных сахарснижающих и гипотензивных препаратов, а также улучшению качества жизни пациентов при отсутствии нежелательных явлений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Turner R.C. et al. The UK Prospective Diabetes Study Group: glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999;281:2005–2012.
2. Carver C. Insulin treatment and the problem of weight gain in type 2 diabetes. *Diabet Educ* 2006;32:910–917.
3. Anderson J.W., Kendall C.W. et al. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. *J Am Coll Nutr* 2003;22:331–339.
4. The Accord study group: Effect of intensive glucose lowering of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2445–2559.
5. Abraria C. et al. Glycaemic separation and risk factor control in the VADT. *Diabet Obes Metab* 2008.
6. Holst J. The physiology and pharmacology of incretins in the type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008;10:Suppl 3:14–21.
7. Garber A. Glucagon-like peptide — based therapies: new developments and emerging data. *Diabet Obes Metab* 2008;10:Suppl 3:22–35.
8. Nauck M., Stockmann F. et al. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986;29:46–52.
9. Tof-Nielsen M.B. et al. Determinants of the impaired secretion of glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3717–3723.
10. Nauck M.A., Klein N. 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;36:741–744.
11. Mayo K.E., Miller J.L. et al. The glucagon receptor family. *Pharmacol Rev* 2003;55:167–194.
12. Degn K.B., Juhl C.B. et al. One week's treatment with long acting GLP 1 derivative liraglutide markedly improves 24-h glycemia and alpha and beta cell function and reduce endogenous glucose release in patients with type 2. *Diabetes* 2004;53:1187–1194.
13. Nauck M. et al. LEAD 1-5. *Diabetes* 2008;57:Suppl 1:A–150, A4.
14. Vilsboll T., Zdravkovich M. et al. Liraglutide, a long acting human GLP-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2007;30:1608–1610.
15. Holst J.J., Nauck M. et al. Improvement in glycaemic control when adding Liraglutide to existing therapy results from a meta analysis of six large randomized clinical trials.
16. Vilsboll T. Liraglutide: a once-daily GLP-1 analogue for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Exp Opin Invest Drugs* 2007;16:231–237.
17. Jendle J., Nauck M. et al. Liraglutide Decreases the Body Fat Content and Hepatic Steatosis in Comparing with Glimeperide in Add on therapy with Metformin in type 2 Diabetic Patients. *ADA* 2008;Abstracts.
18. Mari A., Degn K. et al. Characterisation of beta-cell function improvement by Liraglutide: modeling analysis of 24-h tests. *Diabetes* 2006;55:Suppl 1:A124.
19. Vilsboll T., Brock B. et al. Liraglutide, a once-daily human analogue improves beta-cell function and arginine stimulated insulin secretion at hyperglycaemia in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008;25:152–156.
20. Meier J.J., Kemmeries G. et al. Erythromycin antagonizes the deceleration of gastric emptying by glucagon-like peptide 1 and unmasks its insulinotropic effect in healthy subjects. *Diabetes* 2005;54:2212–2218.
21. Nauck M.A., Niedereichholz U. et al. Glucagon-like peptide-1 inhibition of gastric emptying out weight its insulinotropic effects in healthy volunteers. *Am J Physiol* 1997;223:E 981–E 988.
22. Colagiuri S., Frid A. Once-daily Human GLP-1 analogue liraglutide reduces systolic blood pressure in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2008;57:Suppl 1:544A-164.
23. Vilsboll T., Zdravkovic M. et al. Liraglutide treatment, blood pressure and biomarkers of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes;14 weeks monotherapy study. *Diabetes* 2006;55:Suppl 1:Abstract 2007-PO.
24. Courreges J.P., Vilsboll T. et al. Beneficial effects of once-daily liraglutide, a human glucagone-like peptide-1 analogue, on cardiovascular risk biomarkers in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54:1129–1131.
25. Bose A.K., Mocanu M.M. et al. Glucagone like peptide-1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005;54:146–151.