

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МИМЕТИКА ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1

У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА В СОЧЕТАНИИ С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

У 74 пациентов (22 мужчины и 52 женщины) в возрасте от 48 до 75 лет (средний возраст $61,5 \pm 7,4$ года) с сахарным диабетом (СД) 2-го типа с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (у 88,6% – артериальная гипертензия 2–3-й ст., у 67% – ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса и у 7 из них в анамнезе инфаркт миокарда) исследовали состояние углеводного, жирового и липидного обмена, уровни высокочувствительного С-реактивного белка и фактора некроза опухоли- α под влиянием сахароснижающей терапии, в зависимости от характера которой все пациенты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли пациенты (50 человек), которым к таблетированным сахароснижающим препаратам был добавлен миметик глюкагоноподобного пептида-1 эксенатид в режиме двукратных подкожных инъекций в дозе 5 мкг 2 р/сут в течение 1 мес., затем 10 мг 2 р/сут в течение 5 мес. Контрольную группу составили 20 пациентов, получавших стандартную сахароснижающую терапию. У всех пациентов через 6 мес. лечения отмечено достоверное снижение уровня гликированного гемоглобина, в 1-й группе статистически значимое улучшение липидного спектра и снижение индекса массы тела и объема талии. У пациентов, получавших стандартную сахароснижающую терапию, изменений метаболических показателей, в т. ч. параметров, характеризующих жировой обмен, не произошло.

Ключевые слова:

сахарный диабет 2-го типа
сердечно-сосудистые заболевания
ожирение, дислипидемия
высокочувствительный СРБ
ФНО- α
миметик глюкагоноподобного пептида-1

В настоящее время во всем мире возрастает распространенность ожирения. Так, эксперты Всемирной организации здравоохранения отмечают, что в 2013 г. доля взрослого населения с избыточным весом среди мужчин составила 36,9%, среди женщин – 38% [1]. Аналогичные данные были получены в исследовании «Nation», проведенном в Москве и Московской области: индекс массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² был выявлен у 37% лиц и 35% имели избыточную массу тела [2]. Между сахарным диабетом (СД) 2-го типа и ожирением существует тесная взаимосвязь – около 90% пациентов с СД 2 имеют избыточную массу тела, и ее повышение на 1 кг увеличивает риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 3,1%, а СД 2 – на 4,5–9% [3]. Абдоминальное ожирение и ассоциирован-

ная с ним инсулинорезистентность – ключевые звенья метаболического синдрома, важным компонентом которого являются ССЗ, в частности артериальная гипертензия (АГ). Современные сахароснижающие препараты позволяют эффективно контролировать уровень гликемии у больных СД, однако их влияние на метаболические процессы, в т. ч. на жировой обмен и массу тела пациента, неоднозначно. В настоящее время в клинической практике используют новую группу сахароснижающих препаратов инкретинового ряда, к которым относятся миметики глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1). Считают, что препараты этой группы, помимо хорошего контроля гликемии, способны оказывать положительные метаболические эффекты, снижая в т. ч. массу тела, однако такие исследования немногочисленны.

В связи с вышеизложенным целью настоящего исследования стала оценка клинической эффективности миметика ГПП-1 эксенатида и его возможное влияние на массу тела и липидный обмен у больных СД 2 в сочетании с ССЗ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 74 пациента (22 мужчины и 52 женщины) в возрасте от 48 до 75 лет (средний

возраст $61,5 \pm 7,4$ года), подписавших информированное согласие на участие. У всех пациентов имел место СД 2, длительность которого колебалась от 2 до 15 лет (в среднем $8,5 \pm 3,7$ года). У большинства пациентов (62 человека, 88,6%) была диагностирована АГ 2–3-й ст., из них у 46 человек (67%) – ишемическая болезнь сердца: стабильная стенокардия напряжения II–III функционального класса и у 7 человек в анамнезе был инфаркт миокарда.

Исследование уровня вч-СРБ показало, что у большинства пациентов (72,8%) его уровень превышал 3,0 мг/л, что, согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца, определяло высокий риск развития ССЗ

У всех обследуемых измеряли окружность талии (ОТ), массу тела оценивали с точностью до 0,1 кг, рост – до 1 см на медицинских электронных весах «Seca 766/767, BM-150м». ИМТ определяли как отношение массы тела в килограммах к росту в метрах, возведенному в квадрат. В сыворотке крови, взятой утром натощак из локтевой вены, исследовали содержание холестерина (ХС), ХС липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), ХС липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов (ТГ) с помощью ферментных наборов фирмы «Human» на биохимическом автоматическом анализаторе «ALCYON 160» фотоколориметрическим методом. Уровень гликемии и гликированного гемоглобина (HbA1c) определяли методом иммунохроматографии на анализаторе HbA1c «Glycomat DS – 5N11» (Drew Scientific, Великобритания). Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) оценивали высокочувствительным биохимическим методом на анализаторе «Access-2» (Bekman-culter, США), фактор некроза опухоли-α (ФНО-α) – иммунологическим методом на анализаторе «Access-2» (Bekman-culter, США).

Сахароснижающая терапия у 84% пациентов была представлена таблетированными лекарственными средствами: метформин в суточной дозе 2 000 мг и препараты сульфонилмочевины, 16% получали комбинированное лечение (инсулин и таблетированные сахароснижающие препараты). Уровень HbA1c у 34,2% пациентов был до 7,5% и у 65,7% пациентов – более 7,5%.

После предварительного обследования пациенты методом случайной рандомизации были разделены на две группы: основную группу составили 50 человек, которым к таблетированным сахароснижающим препаратам был добавлен миметик ГПП-1 эксенатид (Баета, «Астра Зенека») в режиме двукратных подкожных инъекций в дозе 5 мкг 2 р/сут в течение 1 мес., затем 10 мг 2 р/сут в течение 5 мес. Контрольная группа состояла из 20 пациентов, получавших стандартную сахароснижающую терапию. Кроме того, 34% пациентов в одинаковом количестве в обеих группах получали статины – аторвастатин 10–20 мг/сут. За время наблюдения липидкорректирующая терапия не менялась.

Контроль клинического состояния, ИМТ, уровня гликемии осуществляли 1 раз в 2 нед., показатели HbA1c, ХС, ТГ, липидного спектра, вч-СРБ и ФНО-α – в начале и через 6 мес. терапии. В течение всего периода наблюдения с пациентами обеих групп проводили беседы о необходимости соблюдения принципов питания с исключением легкоусваиваемых углеводов, ограничением жиров; расширения физической активности, осуществляли мониторинг дневников самоконтроля 1 раз в месяц, при необходимости корректировали сахароснижающую терапию. Исследование завершили 70 пациентов, 4 пациента выбыли из исследования из-за наличия побочных эффектов – тошноты и рвоты.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью электронных таблиц «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ Statistika 6 (StatSoft Inc., США). Для оценки достоверности различий использовали t-критерий Стьюдента для рядов с нормальным распределением переменных. Результаты представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – среднестатистическое отклонение. Различия считались достоверными при значениях $p < 0,05$.

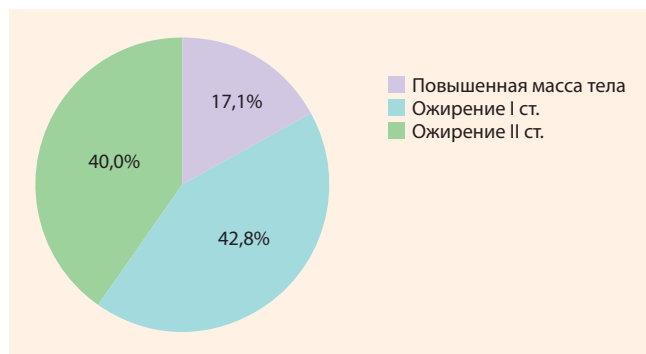
РЕЗУЛЬТАТЫ

Как видно из представленных данных, пациенты обеих групп существенно не различались по основным клинико-лабораторным параметрам (табл. 1).

Так, в обеих группах выявлялась гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, атерогенная дислипидемия и нарушение жирового обмена, которое в 1-й группе носило более выраженный характер. При этом необходимо под-

Таблица 1. Основные клинико-лабораторные показатели пациентов основной и контрольной группы до начала лечения

Показатели	Основная группа (n = 50)	Контрольная группа (n = 20)	P
Мужчины, чел. (%)	13 (26%)	5 (25%)	
Женщины, чел. (%)	37 (74%)	15 (75%)	
ХС, ммоль/л	$6,6 \pm 0,5$	$6,7 \pm 0,5$	0,5
ТГ, ммоль/л	$2,3 \pm 0,5$	$2,8 \pm 0,6$	0,1
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,9 \pm 0,4$	$3,6 \pm 0,3$	0,1
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,3 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$	0,15
Коэффициент атерогенности	$4,1 \pm 0,6$	$4,3 \pm 0,7$	0,6
ФНО-α, пг/мл	$9,4 \pm 1,4$	$8,9 \pm 2,3$	0,5
Вч-СРБ, мг/л	$5,3 \pm 1,1$	$4,9 \pm 1,6$	0,5
Масса тела, кг	$100 \pm 4,8$	$92 \pm 7,4$	0,01
ИМТ, кг/м ²	$34,1 \pm 1,6$	$33,1 \pm 2,1$	0,2
ОТ, см	$104,8 \pm 5,9$	$95,2 \pm 5,3$	0,001
HbA1c, %	$8,2 \pm 0,5$	$7,8 \pm 0,4$	0,1

Рисунок 1. Количество пациентов с избыточной массой тела и ожирением

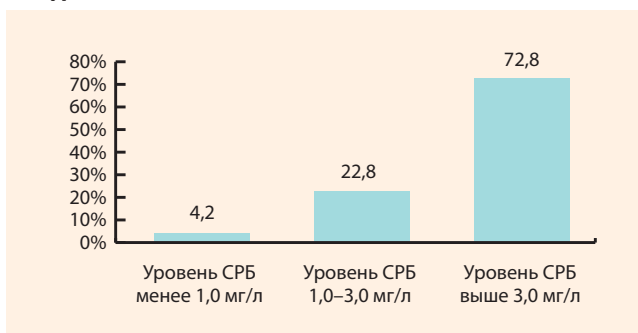
черкнуть, что в целом среди всех включенных в исследование пациентов избыточная масса тела встречалась более чем в 2 раза реже, чем ожирение I–II степени (рис. 1).

Исследование уровня вч-СРБ показало, что у большинства пациентов (72,8%) его уровень превышал 3,0 мг/л, что, согласно рекомендациям Американской ассоциации сердца [4], определяло высокий риск развития ССЗ. Менее четверти пациентов (22,8%) имели уровень вч-СРБ 1,0–2,9 мг/л (средний риск ССЗ), и только у 4,2% пациентов значения вч-СРБ составили менее 1,0 мг/л, что свидетельствовало о низком риске ССЗ (рис. 2).

Пациенты обеих групп в равной степени по уровню вч-СРБ относились к высокому риску развития ССЗ. Значения ФНО-α у пациентов колебались от 4,0 до 18,8 пг/мл и в обеих группах превышали референсный уровень (0–8,2 пг/мл).

Повторное обследование через 6 мес. от начала лечения продемонстрировало, что у всех пациентов

наступила компенсация СД, что проявилось достоверным снижением уровня HbA1c, не достигшим, к сожалению, целевых значений. Вместе с тем у пациентов, которые в комплексной терапии СД получали эксенатид, произошла достоверная положительная динамика всех других анализируемых метаболических параметров (табл. 2). Так, у этих пациентов средние значения уровня ХС и ХС ЛПНП достоверно снизились, хотя и не достигли целевых значений, в то же время уровни ТГ и ХС ЛПВП стали соответствовать референсным показателям. У пациентов СД 2, получающих стандартную сахароснижающую терапию, параметры липидного обмена существенно не изменились.

Рисунок 2. Распределение пациентов (%) в зависимости от уровня вч-СРБ

Обращает на себя внимание тот факт, что в 1-й группе пациентов статистически значимо снизился уровень вч-СРБ и уменьшились ИМТ и ОТ, во 2-й группе эти показатели сохранялись на уровне исходных значений.

Таблица 2. Основные клиничко-лабораторные показатели пациентов основной и контрольной групп через 6 мес. лечения

Показатели	Основная группа (n = 50)			Контрольная группа (n = 20)		
	До начала исследования	Через 6 мес. лечения	P	До начала исследования	Через 6 мес. лечения	P
ХС, ммоль/л	6,6 ± 0,47	6,2 ± 0,45	0,05	6,7 ± 0,51	6,8 ± 0,58	0,6
ТГ, ммоль/л	2,4 ± 0,5	1,8 ± 0,4	0,002	2,8 ± 0,6	3,1 ± 0,49	0,4
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,9 ± 0,45	3,2 ± 0,42	0,002	3,5 ± 0,28	3,4 ± 0,26	0,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 ± 0,12	1,5 ± 0,14	0,01	1,3 ± 0,1	1,3 ± 0,07	0,9
Коэффициент атерогенности	4,1 ± 0,59	3,4 ± 0,5	0,001	4,4 ± 0,72	4,5 ± 0,65	0,9
Масса тела, кг	100 ± 4,8	94,1 ± 4,49	0,01	92,0 ± 7,4	91,9 ± 7,1	0,99
ИМТ, кг/м ²	34,1 ± 1,58	31,8 ± 1,53	0,001	33,1 ± 2,01	33,0 ± 1,85	1
ОТ, см	104,8 ± 5,9	99,1 ± 5,52	0,03	95,1 ± 5,3	94,3 ± 4,9	0,9
Вч-СРБ, г/л	5,3 ± 1,1	3,7 ± 1,2	0,005	4,9 ± 1,6	4,8 ± 1,4	0,9
ФНО-α, пг/мл	9,4 ± 1,38	8,64 ± 0,92	0,15	8,9 ± 2,29	8,3 ± 1,78	0,8
HbA1c, %	8,2 ± 0,5	7,4 ± 0,4	0,001	7,8 ± 0,4	7,4 ± 0,3	0,02

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время установлено, что одним из механизмов патогенеза ожирения является хроническое субклиническое воспаление, которое как обязательный компонент участвует и в развитии инсулинорезистентности – основы метаболического синдрома [5]. Исследователи отмечают, что выраженность воспаления у больных СД 2, определяемая, в частности, уровнями провоспалительных цитокинов и СРБ, строго коррелирует со степенью ожирения [6]. Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что у всех пациентов с СД 2 и ССЗ нарушение жирового обмена было ассоциировано с повышенными уровнями вч-СРБ и ФНО- α , что имеет неблагоприятное прогностическое значение. Так, результаты таких крупномасштабных исследований, как Multiple Risk Factor Intervention Study, Physicians Health Study и Womens Health Study, продемонстрировали, что высокий базовый уровень СРБ может быть предиктором первого инфаркта миокарда и инсульта у мужчин и любых сердечно-сосудистых событий у женщин [7–9]. Установлено, что СРБ является одним из маркеров воспалительного процесса, при этом он выполняет защитную функцию путем блокады продукции медиаторов воспаления за счет связывания фосфолипидов мембран. Кроме того, обнаружено, что этот белок участвует в регуляции функции иммунокомпетентных клеток: СРБ активирует моноциты, регулирует функцию нейтрофилов по принципу обратной связи, усиливает фагоцитоз, стимулирует синтез антагониста интерлейкина-1 (ИЛ-1) рецептора, модулирует высвобождение молекул адгезии, принимающих участие в прилипанию и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в зону воспаления. Оказалось, что провоспалительные цитокины, в особенности ИЛ-6 и ИЛ-1, при гипергликемии являются универсальными индукторами воспаления в сосудистой стенке и ведут к повышению

В настоящее время установлено, что одним из механизмов патогенеза ожирения является хроническое субклиническое воспаление, которое как обязательный компонент участвует и в развитии инсулинорезистентности – основы метаболического синдрома

базового уровня СРБ [10], который, в свою очередь, стимулирует активность внутриклеточных протеинкиназ, приводя к «патологическому» фосфорилированию субстрата рецептора инсулина IRS. После этого такой «неправильно» фосфорилированный субстрат плохо фосфорилируется инсулиновым рецептором IR, связанным с инсулином, и в результате усугубляется инсулинорезистентность, что приводит к уменьшению поступления глюкозы в клетки, в т. ч. в кардиомиоциты, и к развитию энергетических нарушений в этих клетках [11]. Обнаруженное нами повышение уровня вч-СРБ у больных СД 2 с ССЗ четко встраивается в патологиче-

скую цепь высокого сердечно-сосудистого риска, и крайне важным оказалось достоверное его снижение на фоне адекватной сахароснижающей терапии с применением миметика ГПП-1 эксенатида.

СРБ является одним из маркеров воспалительного процесса, при этом он выполняет защитную функцию путем блокады продукции медиаторов воспаления за счет связывания фосфолипидов мембран. Кроме того, обнаружено, что этот белок участвует в регуляции функции иммунокомпетентных клеток

Другой провоспалительный цитокин – ФНО- α активирует ядерный транскрипционный фактор каппа В (NF- κ B) в адипоцитах и гепатоцитах, что ведет к усилению фосфорилирования инсулинового рецептора 1-го типа, нарушению связывания инсулина с рецептором, уменьшению активности ГЛЮТ-4 и фосфоинозитол-3 киназы и, таким образом, к снижению захвата и утилизации глюкозы клетками, нарастанию гипергликемии и развитию инсулинорезистентности. Активация NF- κ B стимулирует также продукцию индуцибельной NO-синтазы, способствуя развитию воспалительной реакции в сосудистой стенке, адгезии моноцитов к эндотелию и всего каскада оксидативного стресса. Под воздействием ФНО- α гладкомышечные и эндотелиальные клетки сосудов усиливают продукцию моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1), играющего важную роль в патогенезе атеросклероза [10]. Обнаруженная нами гиперхолестеринемия и атерогенная дислипидемия у больных СД 2 в сочетании с ССЗ и ожирением указывают на общность патогенетических механизмов развития таких патологических состояний, как СД, атеросклероз и ожирение.

Известно также, что хроническая гипергликемия активирует перекисное окисление липидов и способствует накоплению свободных радикалов, что приводит к поражению эндотелия сосудов и, как следствие, в крови появляются маркеры воспаления – СРБ, ФНО- α , увеличивается активность макрофагов, что усугубляет прогрессирование атеросклеротического процесса [12]. Как видно из представленных нами данных, все пациенты, включенные в исследование, имели повышенный уровень HbA1c, свидетельствующий о недостаточной компенсации СД. К сожалению, такая тенденция наблюдается в целом в практическом здравоохранении. Так, по данным исследования «Диамобиль», проведенного в 2014 г. в 12 муниципальных образованиях Московской области, лишь 28,8% больных имели уровень HbA1c менее 7% [13]. Недостаточная степень компенсации СД 2 позволяет отнести большинство пациентов к группе высокого сердечно-сосудистого риска, что подтверждается также обнаруженными нами повышенными значениями вч-СРБ. Включение в комплексную терапию СД миметика ГПП-1 эксенатида способствовало достоверному снижению HbA1c в обеих группах пациентов, что крайне важно для прогноза развития и прогрессирова-

ния у них поздних макро- и микрососудистых осложнений. Полученные нами данные согласуются с результатами крупнейшего исследования UKPDS, показавшего, что снижение уровня HbA1c на каждый 1% связано со снижением риска микрососудистых осложнений на 37%, развития сердечной недостаточности на 16% и связанной с СД смерти на 25% [14].

Повышение уровня вч-СРБ у больных СД 2 с ССЗ четко встраивается в патологическую цепь высокого сердечно-сосудистого риска, и крайне важным оказалось достоверное его снижение на фоне адекватной сахароснижающей терапии с применением миметика ГПП-1 эксенатида

Ожирение само по себе является значимым фактором риска ССЗ, оно предрасполагает к развитию дислипидемии, АГ, нарушению функционального состояния печени, в т. ч. за счет изменения пищевых пристрастий и режима питания этих пациентов. В условиях повышенного поступления в организм пищи, богатой жирами и углеводами, превышает предел способности организма накапливать липиды, избыток свободных жирных кислот повреждает ткани печени, мышц, под их действием в жировой ткани образуются более крупные адипоциты, резистентные к действию инсулина, инициируется процесс местного воспаления, увеличивается секреция провоспалительных цитокинов, убыстряя

процесс атеросклероза [15]. Очень важным стал факт снижения ИМТ и ОТ в группе пациентов, в комплексную терапию которых был включен миметик ГПП-1 эксенатид. Такой положительный метаболический эффект эксенатида связан с его механизмом действия. Воздействуя на рецепторы в желудочно-кишечном тракте, головном мозге, миметик ГПП-1 замедляет эвакуацию пищи из желудка, подавляет аппетит и снижает потребление пищи у больных СД 2 [16, 17]. Полученные нами результаты согласуются с многочисленными ранее проведенными исследованиями о влиянии эксенатида на состояние жирового обмена и липидный спектр у больных СД 2 [18].

Таким образом, на основании полученных результатов установлено, что больные СД 2 в сочетании с ССЗ имеют множественные модифицируемые факторы риска – ожирение, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию с атерогенной дислипидемией и некомпенсированную гипергликемию, которые ассоциируются с высоким сердечно-сосудистым риском, подтвержденным повышенными значениями уровня вч-СРБ. Включение в комплексную сахароснижающую терапию миметика.

ГПП-1 эксенатида способствует не только компенсации СД, что подтверждается снижением уровня HbA1c, но и улучшению метаболических процессов – уменьшению степени ожирения, гиперхолестеринемии и атерогенной дислипидемии, нормализации уровня ТГ, а также снижению хронического неспецифического воспаления, определяемого параметрами вч-СРБ и ФНО-α.



ЛИТЕРАТУРА

- Ng M, Fleming T, Robinson M et al. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2014 Aug 30, 384(9945): 766-81. doi:http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8 PMID:24880830.
- Шестакова М.В. Всероссийское эпидемиологическое исследование Nation: основной результат. Материалы съезда эндокринологов. М., 2016.
- Obesity and overweight: Fact sheet №311. Geneva, World Health Organisation Press. 2014, 1p.
- American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; Juvenile Diabetes Foundation International; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease; American Heart Association. Diabetes Mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease. *Circulation*, 1999, 100: 1132-1133.
- Шварц В. Воспаление как фактор патогенеза инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа. *Тер. Архив*, 2009, 10: 74-80.
- Шварц В. Воспаление жировой ткани (часть 1). Морфологические и функциональные проявления. *Проблемы эндокринологии*, 2009, 4(55): 44-49.
- Cohen JD, Grimm Jr et al. Multiple risk factor intervention trial (MRFIT). *Prev Med*, 1981, 10(4): 501-18.
- Steering Committee of the Physicians Health Study Research Group. Final report on the aspirin component of the ongoing Physicians Health Study. *N Engl J Med*, 1989, 321: 129-135.
- Ridker PM, Buring JE, Shin J et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation*, 1998 Aug 25, 98(8): 731-3.
- Badawi A, Amira K, Pierre H et al. Type 2 diabetes mellitus and inflammation: Prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2010, 3: 173-186.
- Castoldi G, Galimberti S, Riva C et al. Association between serum values of C-reactive protein and cytokine production in whole blood of patients with type 2 diabetes. *Clin. Sci. (Lond)*, 2007, 113(2): 103-108.
- Мкртумян А.М. Метаболический синдром: конфликт провоспалительных цитокинов. *Эффективная эндокринология*, 2012, 2: 13-15.
- Мисникова И.В., Древаль А.В., Ковалева Ю.А. и др. Значение индивидуальных целевых показателей HbA1c для оценки гликемического контроля у больных СД 2. *Сахарный диабет*, 2014, 2: 4-9.
- 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 Sep 12, 352(9131): 837-853. [PubMed]
- Badawi A, Amira K, Pierre H et al. Type 2 diabetes mellitus and inflammation: Prospects for biomarkers of risk and nutritional intervention. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2010, 3: 173-186.
- Wettergren A, Schjioldager B, Mortensen PE et al. Truncated GLP-1 inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig. Dis. Sci.*, 1993, 38: 665-673.
- Gutzwiller JP, Drewe J, Goke B et al. Glucagon-like peptide-1 promotes safety and reduced food intake in patients with diabetes mellitus type 2. *Am. J. Physiol.*, 1999, 276: 1541-1544.
- Moretto TJ, Milton DR, Ridge TD, MacConell LA, Okerson T, Wolka AM and Brodows RG. Efficacy and Tolerability of Exenatide Monotherapy Over 24 Weeks in Antidiabetic Drug-Naive Patients with Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study. *Clinical Therapeutics*, 2008, 30(8): 1448-1460.