

Выбор тактики лечения у пациентов с неудовлетворительной компенсацией сахарного диабета 2 типа: возможности назначения миметика инкретиннов эксенатида (на примере клинического случая)

О.К. Викулова

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов), Москва

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является заболеванием с прогрессирующим характером метаболических нарушений, в первую очередь, вследствие нарушения инсулиновой секреции. Важнейшая роль дисфункции β -клеток в развитии СД2 подтверждена в ходе UKPDS: установлено, что к моменту начала СД2 инсулинсекреторная функция β -клеток утрачена на 50–80% и в дальнейшем прогрессивно снижается [1]. Исследование UKPDS также показало, что по мере увеличения длительности СД ухудшается эффективность монотерапии. Так, целевых показателей $HbA_{1c} < 7\%$ достигают около 50% пациентов в течение 3-х лет, и лишь 25% пациентов – при длительности заболевания 9 лет [2]. В связи с этим в рекомендациях ведущих медицинских организаций по лечению СД: Американской диабетологической ассоциации (ADA) [3], Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD) [4], Американской ассоциации клинических эндокринологов (AACE) [5] имеются положения о необходимости использования у больных СД2 комбинированной сахароснижающей терапии, направленной на достижение целевых показателей гликемии и предупреждение развития диабетических осложнений.

В отличие от препарата первого выбора, которым у больных СД2 в большинстве случаев является метформин, переход к комбинированной терапии не имеет однозначных решений и четкого алгоритма. Современная концепция лечения СД2 заключается в поэтапном назначении препаратов с разным типом действия, направленных на различные механизмы регуляции уровня глюкозы. Общепризнано, что сахароснижающая терапия должна назначаться индивидуально, в зависимости от состояния углеводного обмена и оценки факторов риска, в первую очередь, сердечно-сосудистого риска, с целью предупреждения развития или прогрессирования диабетических осложнений. Однако на практике выбор конкретного препарата в значительной мере зависит от субъективных факторов, а именно: личных предпочтений врача, его клинического опыта и уровня знаний.

В этой статье мы предлагаем обсудить результаты исследования F. Halperin и соавт. [6], посвященного проблеме выбора тактики лечения у пациентов с неудовлетворительным контролем СД2 на терапии метформином и препаратом сульфонилмочевины (СМ) – наиболее распространенной комбинацией пероральных сахароснижающих средств. Исследование проводилось в форме интерактивного голосования на сайте www.nejm.org на примере конкретного клинического случая.

Клинический случай

Женщина 55-ти лет с СД2, ожирением и артериальной гипертензией (АГ) принимала метформин (1000 мг дважды в день) и глипизид (10 мг дважды в день). Сопутствующая терапия: гидрохлортиазид 25 мг/сут, лизиноприл 20 мг/сут, аспирин 81 мг/сут и симвастатин 20 мг/сут. Уровень HbA_{1c} исходно составлял – 8,1%, гликемия натощак 6,1–7,8 ммоль/л. Индекс массы тела (ИМТ) – 31 кг/м². АД на фоне проводимой терапии было 128/78 мм рт. ст. По данным кардиореспираторного, желудочно-кишечного и неврологического обследования не выявлено патологии, не была диагностирована микроальбуминурия, ретинопатия или нейропатия. Никогда не было жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы. Наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям отягощена. В прошлом пациентке удавалось успешно снижать вес (от 5 до 12 кг) при помощи диеты, но каждый раз она вновь набирала потерянные килограммы.

Целью дискуссии было выявить, какой из следующих вариантов лечения будет предложен данной пациентке:

1. Добавление пиоглитазона.
2. Добавление инсулина НПХ (нейтральный протамин Хагедорна) перед сном.
3. Добавление эксенатида дважды в день.

Результаты исследования:

В опросе приняли участие 6455 респондентов из 123 стран, из них 18% – врачи-диабетологи, 49% – врачи других специальностей, 17% – студенты и врачи, проходящие специализацию, 12% – представители других медицинских специальностей, прочие – 4%.

По итогам общего голосования лидировала схема назначения инсулина НПХ на ночь – 50% голосов. Две другие схемы терапии: эксенатид и пиоглитазон получили по 25% голосов. Результаты опроса значительно варьировали в зависимости от специальности и региона (рис. 1). Так, в странах Северной Америки среди диабетологов лидировала схема назначения эксенатида (53%), в то время как врачи других специальностей чаще использовали инсулин (52%). Во всех других регионах добавление инсулина было наиболее частой схемой лечения вне зависимости от специальности. Второе место в странах Европы среди диабетологов занимал эксенатид (31%), а у врачей других специальностей – пиоглитазон (22%). В Азии, напротив, пиоглитазон являлся второй по частоте схемой лечения у врачей всех специальностей.

Сторонники назначения инсулина объясняли свою позицию максимальной эффективностью инсулина как в отно-

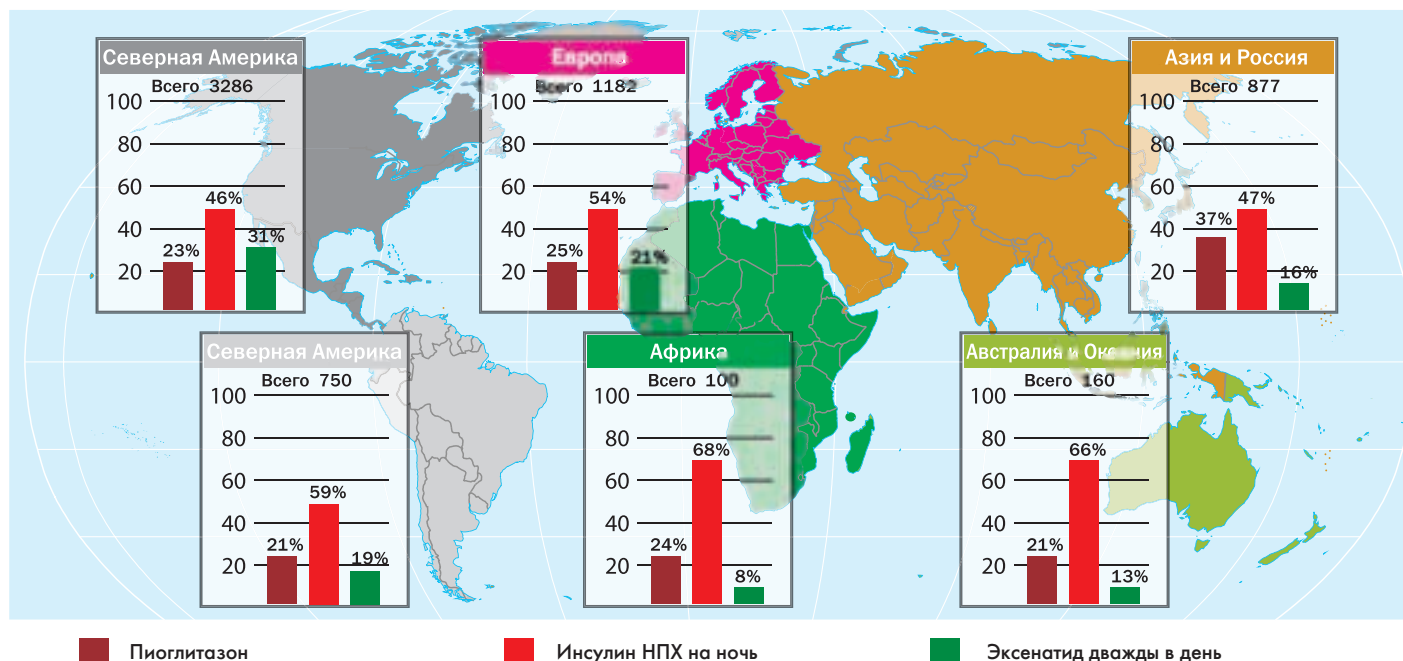


Рис. 1. Процентное соотношение врачей, выбравших различные схемы лечения в зависимости от региона

шении снижения уровня HbA_{1c} , так и риска развития диабетических осложнений. Помимо этого отмечалась безопасность инсулинотерапии, вызывающей меньшее количество побочных эффектов по сравнению с двумя другими схемами лечения. Участники дискуссии, не рекомендовавшие назначение инсулина, в качестве двух основных доводов называли нежелание пациентов делать инъекции и риск увеличения массы тела.

Врачи, выбравшие пиоглитазон, считали данную терапию наиболее простой и удобной для пациентов. Назначение перорального препарата рассматривалось как основное преимущество по сравнению с инъекционной формой эксенатида и инсулина, что повышает приверженность пациента лечению. Сторонники использования пиоглитазона указывали на свойство препарата повышать чувствительность к инсулину и положительное влияние на проявления метаболического синдрома, в частности, уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Основными возражениями против использования тиазолидиндиона (ТЗД) являлись данные о повышении сердечно-сосудистого риска, а также увеличение массы тела, отеки, остеопороз и переломы.

Практически все респонденты, предлагавшие схему лечения эксенатидом, в качестве основной причины их выбора называли снижение массы тела. Дополнительно отмечали низкий риск развития гипогликемий и возможное улучшение функции β -клеток. Участники исследования, не поддерживавшие схему лечения эксенатидом, указывали на высокую стоимость препарата, наличие побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), в том числе панкреатит, отсутствие данных о безопасности и эффективности при длительном применении препарата.

Дискуссия

Метформин и препараты СМ являются наиболее распространенной комбинацией пероральной сахароснижающей терапии (ПССТ) у больных СД2. Вопрос о выборе

оптимальной тактики лечения в случае, если эта комбинация не обеспечивает адекватного контроля гликемии, остается предметом продолжающихся дебатов. В качестве 3-го компонента комбинированной терапии каждая из предложенных схем лечения имеет свои преимущества и недостатки. Поскольку рандомизированные исследования, в которых бы проводилось непосредственное сравнение эффективности пиоглитазона, инсулина НПХ и эксенатида отсутствуют, является вполне обоснованным принимать клиническое решение, основываясь на доступных данных.

ВАРИАНТ ЛЕЧЕНИЯ 1

Добавление пиоглитазона

Результаты сравнительных исследований препаратов ТЗД и различных режимов инсулинотерапии [7–9] показали, что добавление рози- или пиоглитазона к комбинации метформин-СМ приводит к снижению уровня HbA_{1c} в среднем на 2%, что по эффективности практически сопоставимо с назначением инсулина. Помимо этого, при сходных показателях увеличения веса, на терапии ТЗД отмечалась меньшая частота гипогликемий и повышение уровня ЛПВП по сравнению с инсулином.

Применение ТЗД может замедлить прогрессирующее течение СД и отсрочить развитие потребности в инсулинотерапии. Так, по данным исследования ADOPT [10] риск развития вторичной резистентности к терапии при назначении розиглитазона был на 32% и 63% ниже по сравнению с метформином и глибуридом соответственно. Этот факт объясняется не только инсулинсенсбилизирующим эффектом глитазонов, но также возможным положительным влиянием на секрецию инсулина. Подтверждением этому является увеличение соотношения проинсулин-инсулин, которое является маркером функции β -клеток [11]. Дополнительные эффекты ТЗД, благоприятные у пациентов СД2. Это улучшение показателей липидного спектра, в том числе ЛПВП, снижение уровня С-реактивного белка и небольшое снижение АД [12].

Наиболее неоднозначным остается мнение о роли этой группы препаратов в развитии сердечно-сосудистой патологии, поскольку данные о различных ТЗД достаточно противоречивы. Так, назначение пиоглиитазона у пациентов СД2 с высоким сердечно-сосудистым риском в исследовании PROactive (PROspective pioglitAZone Clinical Trial In macroVascular Events) ассоциировалось с 10% снижением риска всех сердечно-сосудистых событий и достоверным 16% снижением риска вторичной конечной точки, включавшей смерть, инфаркт миокарда и инсульт [12]. Однако и в этом исследовании, подтверждающем кардиопротективные свойства пиоглиитазона, частота сердечной недостаточности была выше в группе ТЗД (5,7% по сравнению с 4,1% в группе плацебо). Данные о повышении сердечно-сосудистого риска на терапии розиглитазоном, выявленные при мета-анализе исследований, не доказаны у пиоглиитазона [13]. Тем не менее, отрицательное влияние розиглиитазона на сердечно-сосудистый прогноз часто расценивается в качестве класс-эффекта ТЗД.

Во всех исследованиях терапия ТЗД ассоциировалась с увеличением веса и отеками. Серьезным осложнением этих препаратов является повышение риска остеопороза и переломов, особенно у женщин в постменопаузе [10, 14].

ВАРИАНТ ЛЕЧЕНИЯ 2

Добавление инсулина НПХ на ночь

Назначение инсулина у пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии на ПССТ, в том числе комбинированной, является одним из наиболее эффективных методов достижения компенсации углеводного обмена, обеспечивающим снижение уровня HbA_{1c} на 1,5–3,5% в зависимости от режима терапии [7–9]. Однако в другом исследовании эффективность режима однократного введения инсулина была не так высока. Результаты первого года исследования 4-T (The Treating To Target in Type 2 diabetes) [15] по сравнению эффективности и безопасности двухфазного аналога инсулина аспарт (30/70) 2 раза в сутки, аналога инсулина ультракороткого действия 3 раза в сутки и однократного введения аналога инсулина на ночь показали абсолютное снижение HbA_{1c} на 1,3%, 1,4% и 0,8% соответственно. Доля пациентов, достигших целевых показателей HbA_{1c} менее 6,5% была также достоверно выше при введении двухфазного и прандиального инсулинов: 17,0%, 23,9% и 8,1%, соответственно. В то же время, при анализе подгруппы пациентов с исходным уровнем HbA_{1c} менее 8,5%, все режимы терапии оказались одинаково эффективны – достоверных различий по уровню HbA_{1c} выявлено не было. При этом однократное назначение инсулина позволило более чем в 2 раза уменьшить частоту гипогликемий (5,7, 12,0 и 2,3 событий/пациента/год) и прибавку массы тела (4,7, 5,7 и 1,9 кг соответственно).

Добавление инсулина средней продолжительности действия однократно в сутки (равно как и пролонгированных аналогов инсулина), помимо высокой эффективности, является простым подходом к усилению терапии. Этот режим инсулинотерапии не требует специального обучения пациентов, связанного с необходимостью подсчета углеводов и соответствующего расчета дозы.

Из всех предложенных схем лечения инсулин обладает максимальным профилем безопасности. Препарат не только не оказывает отрицательного влияния на состояние сердечно-сосудистой системы, но обладает доказанным эффектом по снижению риска микро- и макро-сосудистых осложнений.

Однако инсулинотерапия, даже в режиме однократных инъекций базального инсулина, несмотря на свою эффективность может привести к увеличению массы тела и тре-

бовать более частого, чем на ПССТ, самоконтроля гликемии с целью уменьшения риска гипогликемий.

ВАРИАНТ ЛЕЧЕНИЯ 3

Добавление эксенатида дважды в день

Эксенатид является первым представителем миметиков инкретина – нового класса препаратов с отличным от всех ранее известных механизмов действия, основанном на инкретиновом эффекте. Инкретинами называются гормоны, которые стимулируют секрецию инсулина в ответ на прием пищи – глюкозозависимый инсулиноотропный полипептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) [16]. В норме инкретиновый эффект обеспечивает до 60% постпрандиальной секреции инсулина. У больных СД2 действие инкретиннов нарушено преимущественно за счет сниженной секреции ГПП-1 [17].

Эксенатид представляет собой синтетический аналог белка, по своей структуре на 53% идентичный ГПП-1. Взаимодействуя с рецептором ГПП-1 в поджелудочной железе и других органах и тканях, эксенатид вызывает аналогичные ГПП-1 эффекты, регулирующие уровень глюкозы: 1) стимулирует секрецию инсулина, 2) подавляет секрецию глюкагона, 3) замедляет скорость эвакуации пищи из желудка, 4) снижает аппетит и способствует более быстрому насыщению [18].

Эксенатид доказал свою высокую эффективность в отношении контроля гликемии в большом количестве рандомизированных многоцентровых исследований. Результаты мета-анализа по оценке эффективности эксенатида у пациентов с неудовлетворительной компенсацией на терапии различными ПССП показали, что количество пациентов, достигших уровня HbA_{1c} менее 7% составило 45% по сравнению с 10% в группах плацебо [19]. В непосредственном отношении к данному клиническому случаю, назначение эксенатида у пациентов с недостаточным контролем гликемии на комбинированной терапии метморфином и СМ сопровождалось снижением уровня HbA_{1c} на 0,8%–1,0% (по сравнению с базальным уровнем и плацебо) и снижением массы тела на 0,9–1,6 кг после 30 недель лечения [20].

Результаты сравнительных исследований с инсулином показали, что по эффективности контроля гликемии эксенатид в дозе 10 мкг/сутки эквивалентен инсулинам гларгин [21] и аспарт (30/70) [22] в дозах 26 и 24 Ед/сутки, соответственно. По сравнению с инсулином гларгин [21] достоверное снижение уровня HbA_{1c} отмечалось в обеих группах пациентов – на 1,1% (межгрупповая разница недовольна). Одинакова была и доля участников, достигших уровня $HbA_{1c} \leq 7\%$ (эксенатид – 46%, гларгин – 48%), и частота развития гипогликемий. Однако масса тела по окончании исследования у пациентов, получавших инсулин, была на 4 кг больше, чем в группе эксенатида.

Во всех исследованиях, как по сравнению с ПССП, так и с инсулином, на терапии эксенатидом отмечалось снижение массы тела. Снижение веса у пациентов СД2, большинство из которых имеют избыточную массу тела или ожирение, является неоспоримым преимуществом этого препарата. Известно, что при СД2 ожирение ассоциируется с повышением риска смерти (более чем в 8 раз при превышении массы тела на 40% от идеальной), в то время как снижение веса сопровождается улучшением показателей HbA_{1c} и сердечно-сосудистых факторов риска – дислипидемии и АД [23].

Связь ожирения с факторами развития и прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений и смертности у больных СД является мощным стимулом для выбора в качестве сахароснижающей терапии препаратов, вызывающих

Таблица 1

Факторы в пользу назначения инсулина или эксенатида [адаптировано из 28].	
Эксенатид	Инсулин
HbA _{1c} < 1,5% выше целевого уровня	HbA _{1c} > 1,5% выше целевого уровня
Невысокий уровень гликемии натощак	Высокий уровень гликемии натощак
Преимущественное повышение постпрандиальной гликемии	Удовлетворительный контроль постпрандиальной гликемии
Высокий риск гипогликемий	Средний/низкий риск гипогликемий
Ожирение/избыточная масса тела	Нормальная/умеренно избыточная масса тела
Отсутствуют клинические признаки катаболизма	Есть клинические признаки катаболизма
Пациенту требуется «простое» лечение без титрования дозы	Пациент может быть обучен и готов регулярно титровать дозу терапии
Пациент не может/не хочет контролировать прием углеводов	Пациент готов проводить регулярный подсчет углеводов
Пациент не может/не хочет часто контролировать сахар крови	Пациент готов проводить ежедневный частый контроль уровня гликемии

редукцию массы тела. Хотя данных о влиянии эксенатида на сердечно-сосудистые осложнения, подтвержденных рандомизированными исследованиями, до настоящего времени не получено, следует отметить, что на фоне длительной терапии эксенатидом в течение 82-х недель отмечалось достоверное улучшения ряда сердечно-сосудистых факторов риска – снижение уровня триглицеридов, ЛПНП, аполипопротеина В, диастолического АД и повышение уровня ЛПВП [24].

Поскольку сахароснижающие эффекты эксенатида являются строго глюкозозависимыми, т.е. реализуются только при повышенном уровне глюкозы [25], терапия эксенатидом ассоциируется с очень низким риском гипогликемий. В этой связи, назначение эксенатида может быть показано пациентам с нарушением чувствительности к гипогликемиям. Частота развития этого осложнения в исследованиях в большей степени зависела от сопутствующей ПССТ. Так, в сочетании с метформином частота гипогликемий в группах эксенатида и плацебо достоверно не различалась [26] и была достоверно выше у пациентов, получавших в качестве базовой терапии препараты СМ [20, 27].

Какие ограничения существуют при лечении эксенатидом? Во-первых, побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта. Частота возникновения тошноты на терапии эксенатидом варьирует от 45% до 51% [20, 21, 26–27]. По данным мета-анализа относительный риск развития желудочно-кишечных нарушений в группе эксенатида был выше по сравнению с любой терапией сравнения (инсулин, ПССП, плацебо): тошнота – 3,2 (95%CI=2,2–4,6), рвота – 3,5 (95%CI=2,6–4,7), диарея – 2,3 (95%CI=1,8–2,9) [19]. Хотя в большинстве случаев нарушения были легкой и средней тяжести, отмечались только в первые недели терапии, обычно ослабевали или заканчивались при уменьшении дозы препарата, их развитие может ограничивать применение препарата у 10–20% пациентов.

Во-вторых, эксенатид отличает высокая стоимость лечения по сравнению с ранее известными сахароснижающими препаратами. С другой стороны, препарат прост в применении, назначается в фиксированных дозах и не требует обучения пациента технике титрования дозы и подсчету углеводов.

Определяющим показанием для назначения эксенатида является, на наш взгляд, снижение массы тела, а также способность лучше контролировать уровень постпрандиальной гликемии, в отличие от большинства ранее применявшихся препаратов, в том числе тиазолидиндионов, метформина, СМ и инсулинов пролонгированного и комбинированного действия.

Эти характеристики делают эксенатид востребованным вариантом терапии для определенной категории пациентов с СД2. Основываясь на результатах клинических исследований, эксенатид может быть рекомендован пациентам с неудовлетворительной компенсацией углеводного обмена

различными ПССП (метформином, СМ, ТЗД), в том числе комбинированной:

1) с избыточной массой тела или ожирением, особенно если недостаточный контроль гликемии обусловлен в большей степени постпрандиальным повышением глюкозы;

2) в качестве альтернативы или этапа, предшествующего назначению инсулинотерапии пациентам с высоким риском гипогликемий и повышения массы тела, при отсутствии выраженной декомпенсации СД [28]. Факторы, которые необходимо учитывать для принятия правильного решения в пользу терапии инсулином или эксенатидом, суммированы в табл. 1.

Заключение

Выбор тактики ведения пациентов с СД2 на комбинированной терапии стал более сложным с момента появления нескольких новых групп препаратов и современных данных о безопасности и эффективности препаратов предыдущего поколения.

Применительно к конкретному клиническому случаю, основным фактором выбора терапии у пациентки без осложнений сахарного диабета, с хорошо контролируемым риском развития сердечно-сосудистой патологии, должно быть достижение целевых значений HbA_{1c} с целью предупреждения развития осложнений.

Добавление пиоглитазона к существующей схеме лечения улучшает контроль уровня глюкозы, а также чувствительность тканей к инсулину, но сопряжено с высоким риском увеличения массы тела, отеков и остеопороза. Добавление инсулина может более эффективно снижать HbA_{1c}, особенно при изначально высоком уровне этого показателя, однако в случае однократных инъекций в сутки эффективность терапии по данным исследований составляет около 1% и сопоставима с эффективностью эксенатида. Существенным недостатком инсулинотерапии у пациентки, страдающей ожирением, является риск увеличения массы тела. С другой стороны, терапия инсулином сопровождается меньшим количеством побочных эффектов по сравнению с двумя другими схемами лечения. Добавление эксенатида может быть терапией выбора в данном случае, поскольку высокий уровень HbA_{1c} у пациентки, скорее всего, обусловлен именно постпрандиальной гипергликемией (при гликемии натощак 6,1–7,8 ммоль/л), а также способствует снижению веса. Недостатками терапии эксенатидом являются риск желудочно-кишечных нарушений и наиболее высокая стоимость лечения. Кроме того, эксенатид был бы менее удобен по сравнению с инсулином НПХ, поскольку инъекции препарата необходимо делать 2 раза в день.

Таким образом, назначение базального инсулина однократно в сутки или эксенатида в конкретном клиническом случае может быть в равной степени эффективно, и выбор терапии в значительной мере может зависеть от ее доступности и предпочтений пациента.

Литература

1. UK prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. UK Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 1995; 44:1249–1258.
2. Turner RC, Cull CA, Frighi V, Holman RR; UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: prospective requirement for multiple therapies (UKPDS 49). *JAMA* 1999; 281:2005–2012.
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2008. *Diabetes care* 2008; 31(suppl 1): S12–S54.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963–1972.
5. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract.* 2007; 13(suppl 1): 3–68.
6. Halperin F, Ingelfinger JR, McMahon GT. Management of type 2 diabetes – polling results. Interactive at www.nejm.org.
7. Aljabri K, Kozak SE, Thompson DM. Addition of pioglitazone or bedtime insulin to maximal doses of sulfonylurea and metformin in type 2 diabetes patients with poor glucose control: a prospective, randomized trial. *Am J Med* 2004; 116: 230–235.
8. Schwartz S, Sievers R, Strange P, Lyness WH, Hollander P, INS-2061 Study Team. Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs: efficacy, safety, and cost analysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 2238–43.
9. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P et al. Triple therapy in type 2 diabetes: insulin glargine or rosiglitazone added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin in insulin-naïve patients. *Diabetes Care* 2006; 29: 554–559.
10. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355:2427–2443.
11. Dorkhan M, Magnusson M, Frid A et al. Glycaemic and nonglycaemic effects of pioglitazone in triple oral therapy of patients with type 2 diabetes. *J Intern Med* 2006; 260: 125–133.
12. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland EJA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes: a randomized trial of pioglitazone. The PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events). *Lancet* 2005; 366:1279–1289.
13. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007; 298: 1180–1188.
14. Schwartz AV, Sellmeyer DE, Vittinghoff E et al. Thiazolidinedione use and bone loss in older diabetic adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3349–54.
15. Rury R, Holman, Kerensa I, Thorne, Andrew J, Farmer, Melanie J, Davies, Joanne F, Keenan, Sanjoy Paul, Jonathan C. Levy, for the 4-T Study Group Addition of Biphasic, Prandial, or Basal Insulin to Oral Therapy in Type 2 Diabetes *N Eng J Med* 2007; 357: 1716–30.
16. Mortensen K, Christensen LL, Holst JJ, Orskov C. GLP-1 and GIP are colocalized in a subset of endocrine cells in the small intestine. *Regul Rept* 2003; 114:189–96.
17. Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C et al. Preserved incretin activity of glucagon-like peptide-1 (7-36 amide) but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993; 91: 301–7.
18. Holst JJ. GLP-1 receptor agonists for the treatment of diabetes. *Int Diabetes Monitor* 2005; 17(6):11–18.
19. Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes. Systemic review and meta-analysis. *JAMA* 2007; 298:194–206.
20. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28(5):1083–91.
21. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D, Mihm M, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2005; 143(8):559–569.
22. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D et al. A comparison of a twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007; 50:259–267.
23. Maggio CA, Pi-Sunyer FX. Obesity and type 2 diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2003; 32 :805–822.
24. Blonde L, Klein EJ, Han J et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8:436–47.
25. Degn KB, Brock B, Juhl CB et al. Effect of intravenous infusion of exenatide (synthetic exendin-4) on glucose-dependent insulin secretion and counterregulation during hypoglycemia. *Diabetes* 2004; 53(9): 2397–403.
26. DeFronzo R, Ratner R, 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.
27. Buse J, Henry R, 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.
28. Van Gaal LF, Gutkin SW, Nauck MA. Exploiting the antidiabetic properties of incretins to treat type 2 diabetes mellitus: glucagons-like peptide 1 receptor agonists or insulin for patients with inadequate glycemic control? *European Journal of Endocrinology* 2008; 158:773–784.