

Maciej T. Małecki, Jan Skupień

Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

Czy insulinoterapia w cukrzycy musi się wiązać z przyrostem masy ciała? Insulina detemir w świetle badań klinicznych

Is insulin treatment always associated with weight gain?
Insulin detemir in the light of clinical studies

STRESZCZENIE

W niniejszej pracy przedstawiono problem przyrostu masy ciała u chorych na cukrzycę typu 1 i 2 leczonych insuliną. Opisano możliwe przyczyny tego zjawiska, takie jak zwiększenie kaloryczności posiłków w obawie przed hipoglikemią, anaboliczne działanie insuliny oraz inna niż fizjologiczna droga podawania leku. Omówiono także zalety stosowania insuliny detemir, długodziałającego analogu insuliny, oraz potencjalne mechanizmy tłumaczące jego korzystny wpływ. (*Diabet. Prakt.* 2008; 9, 6: 259–264)

Słowa kluczowe: detemir, analog insuliny, masa ciała

ABSTRACT

In this review we describe the problem of excessive weight gain during insulin treatment in type 1 and type 2 diabetes. We explain possible causes of this phenomenon, such as hypoglycemia and defensive snacking, anabolic action of insulin, and results of non-physiologic mode of insulin administration. We explain advantages of use of detemir, a long-acting insulin analog, in patients with diabetes and illustrate

mechanisms of its beneficial action in respect to weight gain. (*Diabet. Prakt.* 2008; 9, 6: 259–264)

Key words: detemir, insulin analog, body mass

Intensywna insulinoterapia i wzrost masy ciała

Prawidłowe wartości glikemii u człowieka utrzymują się w wyniku prawidłowego wydzielania i obwodowego działania insuliny. Niestety, u coraz większej liczby osób ten precyzyjny mechanizm zawodzi i rozwija się u nich cukrzyca. W wyniku wpływu trwale podwyższonego stężenia glukozy rozwijają się przewlekłe powikłania cukrzycy, które są przyczyną inwalidztwa i zwiększonej umieralności w tej grupie pacjentów. Na początku lat 90. XX wieku opublikowano wyniki ważnych, randomizowanych badań klinicznych, które dostarczyły niekwestionowanych dowodów na to, że ścisła kontrola stężenia glukozy zmniejsza ryzyko pojawienia się i progresji przewlekłych powikłań. Pierwszym z nich było nieco już zapomniane badanie *Stockholm Diabetes Intervention Study* (SDIS) przeprowadzone wśród chorych na cukrzycę typu 1 [1]; po nim dopiero opublikowano wyniki badania *Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) [2]. Nieco później ogłoszono wyniki badań Kumamoto i UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) obejmujących chorych na cukrzycę typu 2 [3, 4].

Intensyfikacja leczenia, w tym także terapia insuliną, wiąże się jednak z ryzykiem działań niepożądanych, do których należy między innymi przy-

Adres do korespondencji: dr hab. med. Maciej Małecki
Katedra i Klinika Chorób Metabolicznych CM UJ
ul. Kopernika 15, 31-501 Kraków
e-mail: mmalecki@cm-uj.krakow.pl,
malecki_malecki@yahoo.com
Diabetologia Praktyczna 2008, tom 9, 6, 259–264
Copyright © 2008 Via Medica
Nadesłano: 09.12.2008 Przyjęto do druku: 23.12.2008

rost masy ciała. Ten niepożądany efekt był wyraźnie widoczny u chorych na cukrzycę typu 1 uczestniczących w badaniu DCCT. Już po roku obserwacji odnotowano znamienne różnice w przyroście masy ciała: 5,1 kg w grupie leczonej intensywnie, w porównaniu z 2,4 kg u chorych leczonych konwencjonalnie [5]. Pod koniec badania wśród osób leczonych przy zastosowaniu modelu intensywnej insulinoterapii stwierdzono o 4,6 kg większy przyrost masy ciała niż w grupie pacjentów stosujących konwencjonalną terapię insuliną [2]. Wielkość przyrostu masy ciała wskazywała na związek z wielkością zmniejszenia odsetka hemoglobiny glikowanej (HbA_{1c}). Fakt ten miał miejsce mimo zastosowania bardziej restrykcyjnych zaleceń dietetycznych i edukacji terapeutycznej w tej grupie chorych [6]. Bardzo znaczny przyrost masy ciała, definiowany jako wzrost wskaźnika masy ciała (BMI, *body mass index*) o ponad 5 kg/m², wystąpił u 28% mężczyzn i aż u 35% kobiet leczonych według schematu intensywnej insulinoterapii, w porównaniu z odpowiednio 4% i 14% w grupie leczonej konwencjonalnie. Ryzyko znacznego przyrostu masy ciała w trakcie leczenia było więc większe u kobiet.

Podobny problem zaobserwowano wśród chorych na cukrzycę typu 2 uczestniczących w badaniu UKPDS. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy leczonej według intensywnego protokołu, gdzie celem terapeutycznym było uzyskanie stężenia glukozy na czczo poniżej 6,0 mmol/l, cechowali się pod koniec 10-letniej obserwacji średnio o 3,1 kg większą masą ciała w porównaniu z chorymi leczonymi konwencjonalnie, w przypadku których celem terapeutycznym było uzyskanie glikemii na czczo poniżej 15 mmol/l. Problem ten był szczególnie widoczny wśród pacjentów leczonych insuliną, którzy mieli o 4,0 kg większą masę ciała niż osoby z grupy leczonej konwencjonalnie. Chorzy ci cechowali się też większym przyrostem masy ciała niż pacjenci leczeni za pomocą innych intensywnych modeli terapeutycznych, w tym leczeni pochodnymi sulfonilomocznika [4].

Można zadać sobie pytanie, czy przyrost masy ciała po intensyfikacji leczenia insuliną u chorych na cukrzycę typu 1 nie jest zjawiskiem pożądanym, kompensującym utratę masy ciała, jaka miała miejsce w okresie głębokiego niewyrównania metabolicznego. Analizy przeprowadzone w badaniu DCCT zaprzeczyły tej hipotezie, bowiem wykazały, że przyrost ten znacząco przekracza wielkości odpowiadające tak zwanej „idealnej masie ciała” (IBW, *ideal body weight*) [2].

Warto się zastanowić, czy wobec wyników badań DCCT i UKPDS wykazujących przewagę ścis-

łej kontroli glikemii nad leczeniem konwencjonalnym przyrost masy ciała ma w ogóle znaczenie, czy też jest może zjawiskiem, który należałoby zignorować. Jest to pytanie tym bardziej uzasadnione, że porównanie uczestników badania DCCT z ramienia leczonego intensywnie, pogrupowanych według kwartyli przyrostu masy ciała, wykazało, że chorzy, którzy przybrali na wadze najwięcej, mieli identyczne stężenie HbA_{1c} jak ci, którzy przytyli najmniej. Trzeba jednak w tym miejscu zauważyć, że w grupie osób z największym przyrostem masy ciała stwierdzono wiele niekorzystnych zmian w odniesieniu do wartości parametrów ryzyka sercowo-naczyniowego. Pod koniec obserwacji chorzy ci mieli wyższe ciśnienie tętnicze, stężenie triglicerydów i cholesterolu w lipoproteinach LDL (*low-density lipoprotein*), VLDL (*very low-density lipoprotein*), IDL oraz w gęstej frakcji LDL, wyższe stężenie apolipoproteiny B, a także niższe stężenie cholesterolu frakcji HDL oraz apolipoproteiny A-I [7]. W trakcie obserwacji u pacjentów tych zanotowano wzrost średniego ciśnienia tętniczego, stężenia cholesterolu, cholesterolu frakcji LDL, triglicerydów i spadek stężenia cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*), natomiast u osób z 1. kwartyli (najniższy przyrost masy ciała) zmiany wymienionych parametrów miały przeciwny kierunek. Zatem zwiększenie masy ciała podczas insulinoterapii w cukrzycy typu 1 może wpłynąć na wzrost ryzyka sercowo-naczyniowego i zmniejszyć korzyści wynikające z dobrej kontroli glikemii.

Przyczyny wzrostu masy ciała podczas leczenia insuliną

Mechanizm prowadzący do przyrostu masy ciała pod wpływem insuliny jest złożony. W badaniu DCCT przyrostowi masy ciała w ramieniu leczonym intensywnie towarzyszyła poprawa wyrównania metabolicznego mierzona spadkiem stężenia hemoglobiny glikowanej, ale równocześnie w grupie tej odnotowano około 3-krotnie zwiększoną częstość hipoglikemii [2] oraz stosowanie większej dobowej dawki insuliny w przeliczeniu na kilogram masy ciała [7]. W badaniu UKPDS wzrost masy ciała u pacjentów leczonych według intensywnego protokołu również wiązał się ze spadkiem stężenia HbA_{1c} , zwiększeniem częstości hipoglikemii, zwłaszcza podczas leczenia insuliną, stosowaniem większej dobowej dawki insuliny i zwiększonym stężeniem insuliny na czczo [4]. W kolejnym badaniu z lat 90. XX wieku intensyfikacja insulinoterapii w cukrzycy typu 2 wiązała się z poprawą wyrównania, wzrostem masy ciała, zwiększeniem dobowej dawki insuliny i zwiększeniem średniej insulinemii [8]. W ostatnio opubli-

kowanym badaniu 4T, które objęło chorych na cukrzycę typu 2, model leczenia pozwalający osiągnąć najlepsze wyrównanie glikemii także wiązał się z największym wzrostem masy ciała, największą częstością hipoglikemii i największą dobową dawką insuliny [9].

Jednym z mechanizmów wiążących poprawę wyrównania metabolicznego z przyrostem masy ciała jest redukcja glukozurii [10]. Przy tej samej kaloryczności posiłków zmniejszenie utraty glukozy z moczem może się wiązać ze zwiększeniem dodatniego bilansu energetycznego. Przyrost masy ciała po włączeniu insuliny może się też wiązać z poprawą utylizacji glukozy i spadkiem spoczynkowej przemiany materii, w porównaniu ze stanem hipoinsulinemii [10], a także z bezpośrednim działaniem anabolicznym tego hormonu [11].

Zwiększona częstość hipoglikemii może powodować wzrost dobowej kaloryczności spożywanych posiłków. Obawa przed niedocukrzeniem może skutkować tak zwanym obronnym spożywaniem posiłków (*defensive snacking*). W badaniu DCCT pacjenci z częstszymi hipoglikemiami cechowali się o 2,2 kg większym przyrostem masy ciała [5]. Ponadto chorzy stosujący wstrzyknięcia insuliny do każdego posiłku mogą mieć większą swobodę w komponowaniu posiłków, w porównaniu z pacjentami leczonymi mieszkankami insulinowymi. Ta „wolność dietetyczna” może sprzyjać utracie kontroli nad kalorycznością posiłków i dodatniemu bilansowi energetycznemu [12].

Inną przyczyną przyrostu masy ciała u chorych na cukrzycę typu 1 i 2 leczonych insuliną jest podskórna, inna niż fizjologiczna, droga podawania leku. W prawidłowych warunkach wydzielanie insuliny przez trzustkę prowadzi do wysokiego stężenia insuliny w krążeniu wrotnym. Dla tkanek obwodowych pozostaje dostępne mniej niż 50% insuliny wydzielonej przez trzustkę [13]. W wyniku egzogennej, podskórnej podawania insuliny stężenie hormonu w krążeniu systemowym przekracza wartości fizjologiczne obserwowane u osób z prawidłową czynnością endokrynną trzustki [14]. Odwrócenie proporcji między stężeniem insuliny w krążeniu wrotnym i systemowym może powodować nadmierne działanie anaboliczne w stosunku do tkanek obwodowych oraz sprzyjać wzrostowi masy ciała. Ten mechanizm może częściowo tłumaczyć mniejszy przyrost masy ciała podczas stosowania pochodnych sulfonylomocznika w porównaniu z insuliną [4]. Zjawisko przyrostu masy ciała podczas leczenia insuliną jest powszechne wśród chorych na cukrzycę. Obawa przed nadwagą i otyłością może prowadzić do pomijania dawek insuliny [15] lub braku akceptacji

tej formy leczenia przez chorych, zwłaszcza na cukrzycę typu 2 [16]. W badaniu *Diabetes Attitudes, Wishes and Needs* (DAWN) wykazano, że 40% chorych na cukrzycę typu 1 i 55% na cukrzycę typu 2 obawia się wzrostu masy ciała [17].

Insulina detemir a przyrost masy ciała

Ograniczenie przyrostu masy ciała podczas leczenia insuliną ma pierwszorzędne znaczenie dla zwiększenia korzyści z terapii, a także dla większej akceptacji insulinoterapii przez pacjentów. Dlatego też duże zainteresowanie budzą wyniki badań klinicznych dotyczących wpływu insuliny detemir na przyrost masy ciała w różnych grupach pacjentów. Dotychczas opublikowano kilkanaście badań porównujących działanie długodziałającego analogu insuliny, detemiru, z insuliną izofanową. W cukrzycy typu 1, w porównaniach intensywnej insulinoterapii opartej na detemirze lub NPH jako insulinie bazalnej, analog konsekwentnie sprzyjał utrzymaniu niższej masy ciała. Efekt ten zaobserwowano zarówno w tych badaniach, które nie wykazywały różnic wyrównania metabolicznego (HbA_{1c}) [18–23], jak i przy poprawie stężenia HbA_{1c} u leczonych insuliną detemir [24–26]. Na przykład w jednym z badań stosowanie detemiru wiązało się ze zmniejszeniem masy ciała w ciągu 6 miesięcy o 0,2 kg, podczas gdy chorzy z grupy NPH przybrali 0,7 kg [18]. W innym badaniu w ciągu 12 miesięcy pacjenci leczeni NPH przybrali 1,2 kg, a leczeni detemirem mieli stałą masę ciała [22]. W 2-letnim badaniu, w którym w obu grupach chorych stwierdzono zwiększenie masy ciała, przyrost ten wśród osób leczonych analogiem był o 1 kg mniejszy, czemu dodatkowo towarzyszyła poprawa wyrównania metabolicznego [25]. Korzystne działanie detemiru wykazano także w populacji pediatrycznej [26]. Ten wyraźny, korzystny efekt potwierdzono w metaanalizie *Cochrane Collaboration*, obejmującej liczne badania porównujące NPH i detemir [27].

Mniejszy przyrost masy ciała u chorych leczonych detemirem, w porównaniu z terapią insuliną izofanową, odnotowano w cukrzycy typu 2. Mimo że zasadniczo w większości badań zaobserwowano zwiększenie masy ciała w obu grupach, pacjenci stosujący detemir przybierali znamiennie mniej na wadze niż osoby leczone NPH [28–31]. Efekt, o którym mowa, dotyczył różnych modeli terapeutycznych: intensywnej insulinoterapii [28, 29] oraz leczenia skojarzonego [30, 31]. W trzech badaniach klinicznych dotyczących cukrzycy typu 2 korzystnemu wpływowi na masę ciała towarzyszyła także redukcja częstości hipoglikemii [28, 30, 31]. Warto też za-

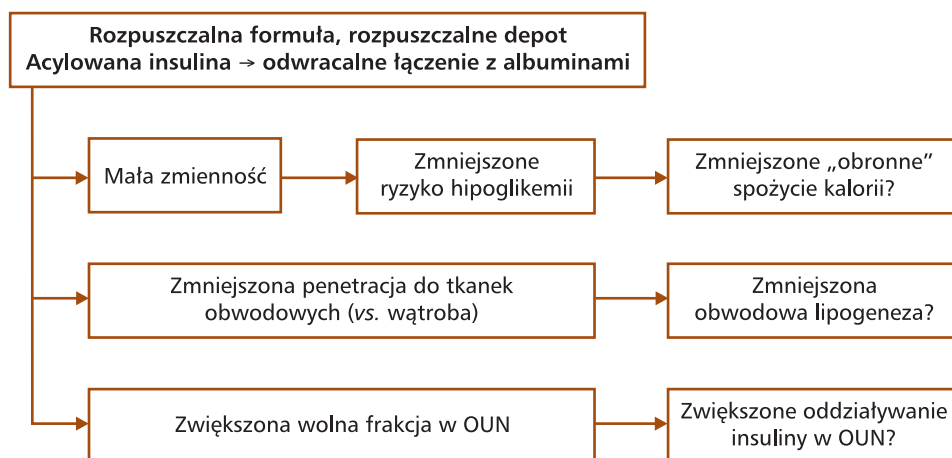
uważyć, że w obserwacyjnym badaniu *Predictable Results and Experience in Diabetes through Intensification and Control to Target: An International Variability Evaluation* (PREDICTIVE) stosowanie analogu detemiru wiązało się z redukcją masy ciała u chorych na cukrzycę typu 1 i 2 [32]. Interesujące wyniki przyniosło bezpośrednie porównanie dwóch dostępnych na rynku analogów długodziałających: detemiru i insuliny glarginy w cukrzycy typu 2. Chorzy przydzieleni losowo do leczenia detemirem przybrali przeciętnie 3,0 kg w ciągu 52 tygodni, natomiast leczeni insuliną glarginą 3,9 kg, przy podobnym wyrównaniu i częstości nocnych hipoglikemii [33]. Różnica była jeszcze większa (średnio 1,7 kg), gdy do osób leczonych insuliną glarginą porównywano pacjentów otrzymujących lewemir raz dziennie. Opublikowana niedawno metaanaliza badań porównujących długodziałające analogi z insuliną NPH w cukrzycy typu 2 potwierdziła korzystny efekt analogu detemiru w stosunku do masy ciała; nie wykazała tego natomiast dla insuliny glarginy. W tej metaanalizie oba długodziałające analogi zmniejszały ryzyko hipoglikemii, nie wpływały jednak korzystniej od NPH na stężenie glukozy [34].

Potencjalne mechanizmy wpływu insuliny detemiru na masę ciała

Wyniki badań klinicznych zacytowanych w poprzednim podrozdziale wywołały dyskusję nad potencjalnym mechanizmem oddziaływania detemiru na masę ciała. Jedną z prób wytłumaczenia tego zjawiska jest redukcja częstości i ciężkości niedocukrzeń. Warto jednak w tym miejscu zauważyć, że korzystny wpływ detemiru na masę ciała odnotowano także w tych badaniach klinicznych, w których nie stwierdzono jego korzystnego oddziaływa-

nia na liczbę epizodów niedocukrzeń [20, 23, 29]. Nie można też tłumaczyć tym zaobserwowanej przewagi detemiru nad insuliną glarginą, gdyż leczenie obydwojoma preparatami wiąże się z podobnym ryzykiem hipoglikemii [33]. Korzyści ze stosowania detemiru można natomiast próbować wytłumaczyć budową cząsteczki tego analogu i związanymi z tym cechami farmakokinetycznymi [35]. Detemir różni się od insuliny ludzkiej brakiem końcowego aminokwasu łańcucha B, treoniny (pozycja B30), oraz obecnością 14-węglowego kwasu tłuszczowego przyłączonego do lizyny z pozycji B29. Dzięki takiej budowie cząsteczki analogu tworzą po podaniu podskórnym stabilne heksamery spowalniające dyfuzję do przestrzeni wewnątrznaczyniowej [36]. Dodatkowo, przedłużone działanie wynika ze zdolności wiązania się z albuminami poprzez kwas tłuszczowy [37]. Ta ostatnia właściwość może sprzyjać większej dostępności insuliny detemiru dla komórek wątroby, dzięki łatwemu przechodzeniu cząsteczek albuminy do przestrzeni zewnątrznaczyniowej w naczyniach zatokowych wątroby. W istocie, w badaniu z wykorzystaniem kłamy metabolicznej wykazano, że proporcjonalnie do działania obwodowego, wpływ detemiru na wątrobę jest większy w porównaniu z insuliną izofanową [38].

Insulina u ludzi wpływa na funkcję mózgowych ośrodków głodu i sytości. Obecność receptorów insulinowych stwierdzono w części węchowej, hipokampie i podwzgórzu [39, 40]. Silniejszy wpływ insuliny detemiru w porównaniu z NPH na podwzgórze, mierzony stopniem fosforylacji receptora insulinowego w modelu zwierzęcym, stanowi przesłankę wspierającą hipotezę, że korzystne działanie detemiru może zachodzić również dzięki oddziaływaniu w ośrodkowym układzie nerwowym [41] (ryc. 1).



Rycina 1. Alternatywne hipotezy wyjaśniające korzystny efekt insuliny detemiru na masę ciała

Podsumowując, przyrost masy ciała w trakcie terapii insuliną nie jest zjawiskiem nieuchronnym. Istnieją silne dowody wskazujące na korzystne działanie detemiru, długodziałającego analogu insuliny, na masę ciała chorych, a dzieje się tak prawdopodobnie ze względu na unikatowe cechy farmakokinetyczne i farmakodynamiczne tej cząsteczki. Należy jednak przypomnieć, że aby to korzystne oddziaływanie mogło się w pełni ujawnić, konieczna jest dbałość o behawioralne metody zapobiegania nadmiernemu przyrostowi masy ciała u chorych na cukrzycę, takie jak dieta i aktywność fizyczna.

PIŚMIENNICTWO

1. Reichard P., Berglund B., Britz A., Cars L., Nilsson B.Y., Rosenqvist U. Intensified conventional insulin treatment retards the microvascular complications of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM): the Stockholm Diabetes Intervention Study (SDIS) after 5 years. *J. Intern. Med.* 1991; 230: 101–108.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329: 977–986.
3. Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E. i wsp. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1995; 28: 103–117.
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: 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: 837–853.
5. DCCT Research Group: weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 1988; 11: 567–573.
6. DCCT Research Group: influence of intensive diabetes treatment on body weight and composition of adults with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2001; 24: 1711–1721.
7. Purnell J.Q., Hokanson J.E., Marcovina S.M., Steffes M.W., Cleary P.A., Brunzell J.D. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT. *JAMA* 1998; 280: 140–146.
8. Henry R.R., Gumbiner B., Ditzler T., Wallace P., Lyon R., Glauber H.S. Intensive conventional insulin therapy for type II diabetes. Metabolic effects during a 6-mo outpatient trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 21–31.
9. Holman R.R., Thorne K.I., Farmer A.J. i wsp. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1716–1730.
10. Carlson M.G., Campbell P.J. Intensive insulin therapy and weight gain in IDDM. *Diabetes* 1993; 42: 1700–1707.
11. Biolo G., Declan Fleming R.Y., Wolfe R.R. Physiologic hyperinsulinemia stimulates protein synthesis and enhances transport of selected amino acids in human skeletal muscle. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 811–819.
12. Gordon D., Wilson M., Paterson K.R., Semple C.G. Audit of multiple insulin injection regimens in a large outpatient diabetic population. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1992; 17: 145–150.
13. Kruszynska Y.T., Home P.D., Alberti K.G. Comparison of portal and peripheral insulin delivery on carbohydrate metabolism in streptozotocin-diabetic rats. *Diabetologia* 1985; 28: 167–171.
14. Sonksen P.H., Russell-Jones D., Jones R.H. Growth hormone and diabetes mellitus. A review of sixty-three years of medical research and a glimpse into the future? *Horm. Res.* 1993; 40: 68–79.
15. Polonsky W.H., Anderson B.J., Lohrer P.A., Aponte J.E., Jacobson A.M., Cole C.F. Insulin omission in women with IDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 1178–1185.
16. Polonsky W.H., Fisher L., Guzman S., Villa-Caballeru L., Edelman S.V. Psychological insulin resistance in patients with type 2 diabetes: the scope of the problem. *Diabetes Care* 2006; 28: 2543–2546.
17. Peyrot M., Rubin R., Lauritzen T. i wsp. Patient and provider perceptions of care for diabetes: results of the cross-national DAWN Study. *Diabetologia* 2006; 49: 279–288.
18. Vague P., Selam J.L., Skeie S. i wsp. Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003; 26: 590–596.
19. Russell-Jones D., Simpson R., Hylleberg B., Draeger E., Bolinder J. Effects of QD insulin detemir or neutral protamine Hagedorn on blood glucose control in patients with type 1 diabetes mellitus using a basal-bolus regimen. *Clin. Ther.* 2004; 26: 724–736.
20. Standl E., Lang H., Roberts A. The 12-month efficacy and safety of insulin detemir and NPH insulin in basal-bolus therapy for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes Technol. Ther.* 2004; 6: 579–588.
21. Home P., Bartley P., Russell-Jones D. i wsp. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2004; 27: 1081–1087.
22. De Leeuw I., Vague P., Selam J.L. i wsp. Insulin detemir used in basal-bolus therapy in people with type 1 diabetes is associated with a lower risk of nocturnal hypoglycaemia and less weight gain over 12 months in comparison to NPH insulin. *Diabetes Obes. Metab.* 2005; 7: 73–82.
23. Pieber T.R., Draeger E., Kristensen A., Grill V. Comparison of three multiple injection regimens for type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin. *Diabet. Med.* 2005; 22: 850–857.
24. Hermansen K., Fontaine P., Kukulja K.K., Peterkova V., Leth G., Gall M.A. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) vs. traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 622–629.
25. Bartley P.C., Bogoev M., Larsen J., Philotheou A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabet. Med.* 2008; 25: 442–449.
26. Robertson K.J., Schoenle E., Gucev Z., Mordhorst L., Gall M.A., Ludvigsson J. Insulin detemir compared with NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabet. Med.* 2007; 24: 27–34.
27. Vardi M., Jacobson E., Nini A., Bitterman H. Intermediate acting versus long acting insulin for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, nr 3, art. nr CD006297.
28. Raslová K., Bogoev M., Raz I., Leth G., Gall M.A., Hãncu N. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2004; 66: 193–201.
29. Haak T., Tiengo A., Draeger E., Suntum M., Waldhäusl W. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2005; 7: 56–64.

30. Hermansen K., Davies M., Derezinski T., Martinez Ravn G., Clauson P., Home P.A. 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1269–1274.
31. Philis-Tsimikas A., Charpentier G., Clauson P., Ravn G.M., Roberts V.L., Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin. Ther.* 2006; 28: 1569–1581.
32. Dornhorst A., Lüddecke H.J., Sreenan S. Safety and efficacy of insulin detemir in clinical practice: 14-week follow-up data from type 1 and type 2 diabetes patients in the PREDICTIVE European cohort. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61: 523–528.
33. Rosenstock J., Davies M., Home P.D., Larsen J., Koenen C., Scherthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008; 51: 408–416.
34. Monami M., Marchionni N., Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2008; 81: 184–189.
35. Kurtzhals P., Havelund S., Jonassen I., Markussen J. Effect of fatty acids and selected drugs on the albumin binding of a long-acting, acylated insulin analogue. *J. Pharm. Sci.* 1997; 86: 1365–1368.
36. Wittingham J.L., Havelund S., Jonassen I. Crystal structure of a prolonged-acting insulin with albumin-binding properties. *Biochemistry* 1997; 36: 2826–2831.
37. Hamilton-Wessler M., Ader M., Dea M. i wsp. Mechanism of protracted metabolic effects of fatty acid acylated insulin, NN304, in dogs, retention of NN304 by albumin. *Diabetologia* 1999; 42: 1254–1263.
38. Hordern S.V., Wright J.E., Umpleby A.M., Shojaee-Moradie F., Amiss J., Russel-Jones D.L. Comparison of the effects on glucose and lipid metabolism of equipotent doses of insulin detemir and NPH insulin with 16-h euglycemic clamp. *Diabetologia* 2005; 48: 420–426.
39. Hopkins D., Williams G. Insulin receptors are widely distributed in human brain and bind human and porcine insulin with equal affinity. *Diabet. Med.* 1997; 14: 1044–1050.
40. Pliquett R., Fuhrer D., Falk S., Zysset S., von Cramon D., Stumvoll M. The effects of insulin on the central nervous system — focus on appetite regulation. *Horm. Metab. Res.* 2006; 38: 442–446.
41. Hennige A., Sartorius T., Tschritter O. i wsp. Tissue selectivity of insulin detemir action in vivo. *Diabetologia* 2006; 49: 1274–1282.