

Детемир (Левемир): современные парадигмы инсулинотерапии

Проф. Л.А. РУЯТКИНА^{1*}, М.Ю. СОРОКИН²

Detemir (Levemir): modern paradigms of insulin therapy

L.A. RUYATKINA, M.YU. SOROKIN

¹ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; ²МБУЗ ГКБ №1, Новосибирск

Особенность структуры молекулы Левемир (детемир), объясняя низкую вариабельность фармакодинамических показателей, определяет более предсказуемый сахароснижающий эффект и меньший риск общих и ночных гипогликемий в различных возрастных группах у пациентов с СД 1-го и 2-го типа, чем при использовании других базальных препаратов инсулина. Помимо этого, инсулин детемир (Левемир) не влияет на массу тела, что объясняется его центральным действием (быстрым проникновением через гематоэнцефалический барьер, регуляцией чувства голода и насыщения, а также улучшением распознавания гипогликемий) и влиянием на синтез гормонов, регулирующих аппетит и энергообмен. Установлены плейотропные эффекты детемира — гепатоселективность, влияние на метаболизм липидов и реабсорбцию натрия.

Ключевые слова: детемир, низкий риск гипогликемий, плейотропные эффекты.

Peculiarities of the molecular structure of Levemir (detemir) account for low variability of its pharmacodynamic properties and are responsible for the more predictable hypoglycemic effect and the lower risk of general and nocturnal hypoglycemic episodes in different age-groups of the patients suffering type 1 and 2 diabetes mellitus compared with other preparations of basal insulin. Moreover, insulin detemir (Levemir) does not affect the body weight of the patients due to its central action (rapid penetration across the hematoencephalic barrier, control of hunger and satiation, improved recognition of hypoglycemic states) and the influence on the synthesis of hormones regulating appetite and energy metabolism. Insulin detemir is shown to possess neurotropic properties, such as hepato-selective action on the liver, lipid metabolism, and sodium re-absorption.

Key words: detemir, low risk of hypoglycemia, pleiotropic effects.

С появлением инсулиновых аналогов началась новая эра инсулинотерапии. Уникальная структура каждого аналога привлекает пристальное внимание к его особым возможностям в контроле сахарного диабета (СД). Для клинической практики важен анализ как многоцентровых рандомизированных клинических исследований, сравнивающих сахароснижающую эффективность и безопасность аналогов, так и пилотных исследований, анализирующих плейотропные эффекты аналогов.

Инсулинотерапия является наиболее эффективным методом лечения СД 2-го типа (СД2) [1]. Однако риск гипогликемий и увеличения массы тела на фоне инсулинотерапии — один из основных барьеров для ее инициации как для врача, так и для пациента [2—5]. Начало инсулинотерапии требует значительных затрат времени на обучение пациента, подбор оптимального режима и дозы [5]. Назначение препаратов базального инсулина является весьма эффективным стартовым шагом в решении этой проблемы [5]. Появившись после гларгина, детемир (был одобрен к использованию в Европе в 2004 г., в США в 2005 г., в России в 2006 г.) сформировал группу аналогов инсулина пролонгированного действия.

Идеальный аналог базального инсулина должен иметь продолжительность действия около 24 ч [6]. Аналоги базального инсулина контролируют глике-

мию и снижают риск гипогликемий за счет стабильного медленного высвобождения из подкожной жировой клетчатки [6], что позволяет имитировать физиологический профиль эндогенной секреции инсулина в ночное время и между приемами пищи [7]. Это выгодно отличает инсулиновые аналоги от НПХ, имеющего выраженный пик действия, создающего повышенный риск гипогликемий, значительную внутри- и межиндивидуальную вариабельность абсорбции, продолжительность действия менее 24 ч, что определяет необходимость многократных инъекций [8—10].

Низкая вариабельность абсорбции как характеристика предсказуемости эффекта

Полный анализ фармакодинамики препаратов инсулина невозможен, даже при введении одинаковой дозы в одинаковых условиях, из-за вариабельности абсорбции из подкожной клетчатки. Именно вариабельность сахароснижающего эффекта препаратов инсулина нередко является одним из главных препятствий в достижении оптимального гликемического контроля [11, 12]. Так, коэффициент внутри- и межиндивидуальной вариабельности эффекта инсулин-цинк-суспензии колеблется в пределах 35—55% [13], еще больше для инсулина НПХ: 18—68% [14], для инсулинов короткого действия: 20—

30% [12, 15]. При разработке аналогов базального инсулина предполагалось снижение внутрииндивидуальной вариабельности фармакодинамики, однако инсулин гларгин не продемонстрировал ожидаемого улучшения в сравнении с инсулином НПХ [11].

Детемир в результате присоединения миристиновой кислоты в положении В29 (рис. 1) обладает высокой способностью к самоассоциации молекул в дигексамеры и обратимой связываемостью с альбумином [16, 17], что может замедлять абсорбцию. В результате детемир является продленным аналогом с более медленным началом эффекта и менее выраженным пиком действия в сравнении с НПХ [18, 19]. Абсорбция инсулина детемир, представленного прозрачным раствором [20], не зависит от ресуспензии перед инъекциями и растворения кристаллов в подкожной клетчатке, как в случае с инсулином НПХ, а также от образования и растворения

микропреципитатов, как при использовании инсулина гларгин.

Оба доступных на сегодняшний день аналога базального инсулина — детемир (Левемир) и гларгин — имеют схожие фармакодинамические профили (рис. 2), подтвержденные методом эугликемического клэмпа [10]. Однако коэффициенты вариабельности конечных точек (рис. 3) существенно отличаются в пользу инсулина детемир в сравнении с инсулинами гларгин и НПХ и составляют соответственно: $GIR-AUC_{(0-12 ч)}$ — 27, 46 и 59%; $GIR-AUC_{(0-24 ч)}$ — 27, 48 и 68% ($p < 0,001$ для всех сравнений) [22].

Превосходство детемира над гларгином и НПХ было показано также в отношении вариабельности фармакокинетических показателей: максимальной концентрации (C_{max}) — 18, 24 и 34% и $INS-AUC_{(0-\infty)}$ — 14, 28 и 33%. Уточним, что $GIR-AUC_{(0-12 ч)}$, $мг \cdot кг^{-1} \cdot мин^{-1}$ — площадь под кривой количества вводимой внутривенно глюкозы в ин-

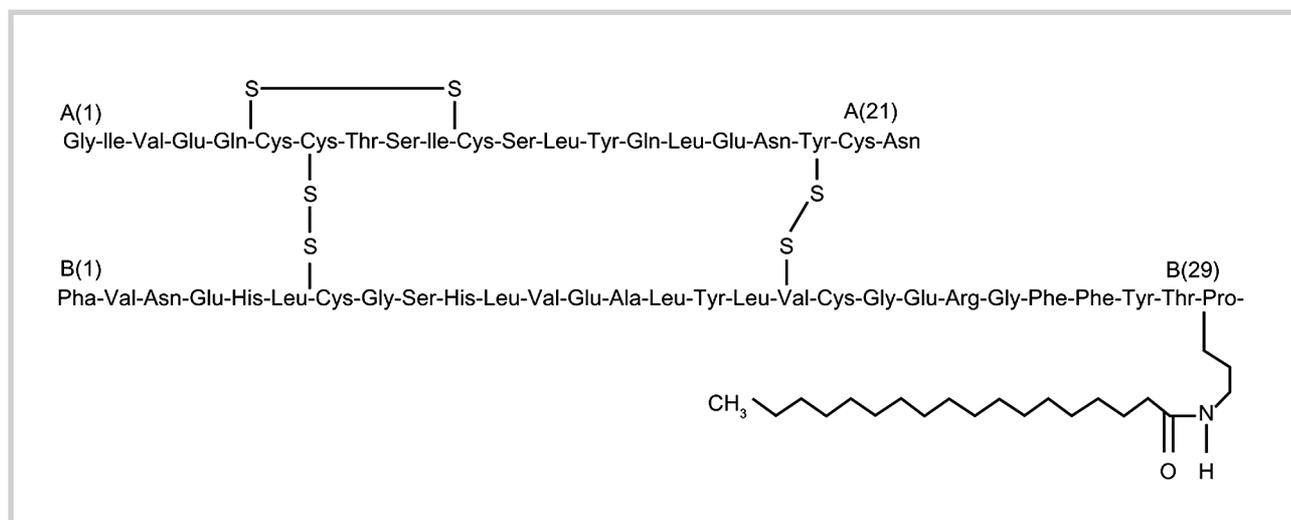


Рис. 1. Первичная структура инсулина детемир [21].

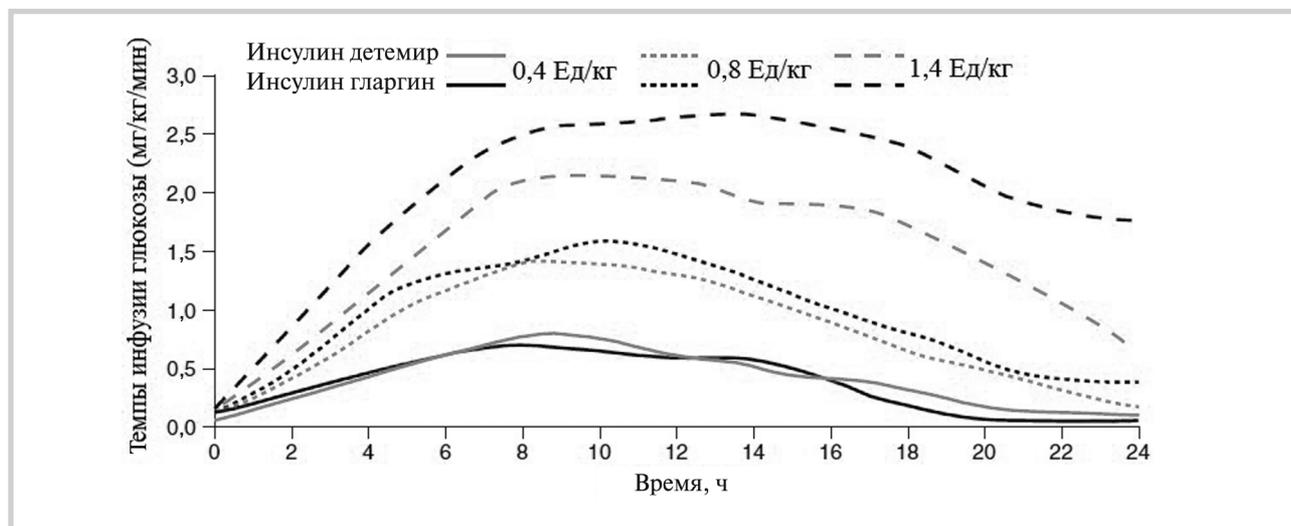


Рис. 2. Сравнения фармакокинетических профилей инсулинов детемир и гларгин [10].

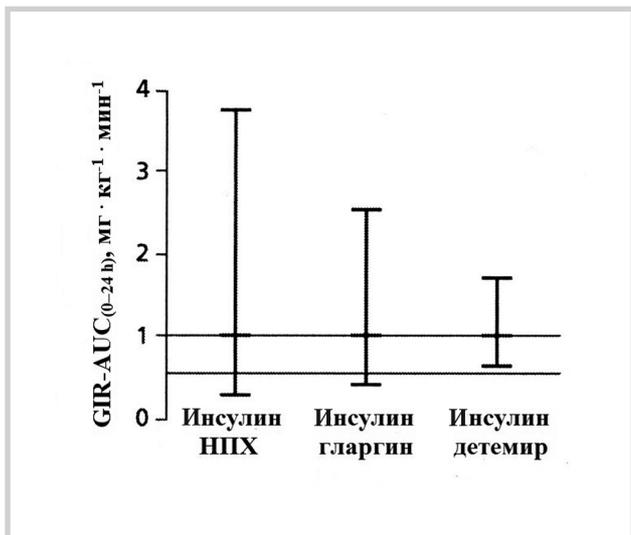


Рис. 3. Различия коэффициентов вариальности фармакокинетики инсулинов НПХ, гларгин и детемир [22].

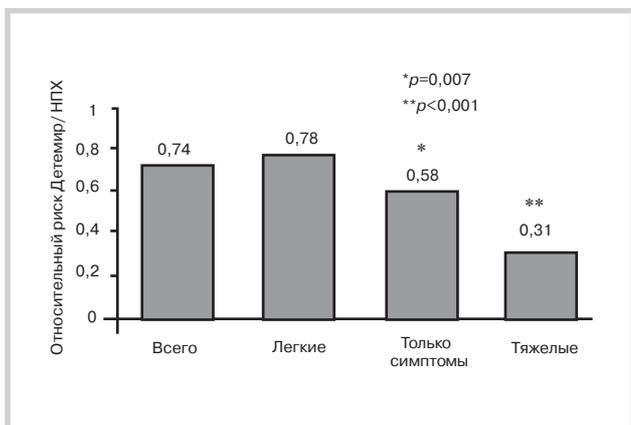


Рис. 4. Снижения риска тяжелых гипогликемий при переводе с НПХ на инсулин детемир на 69% у больных СД1 [29].

тервале от 0 до 12 ч; $INS-AUC_{(0-\infty)}$ — площадь под кривой концентрации инсулина, определяемого после введенной дозы. Подтверждена также более низкая межиндивидуальная вариабельность фармакокинетики инсулина детемир в сравнении с НПХ [23]. Это исследование продемонстрировало более предсказуемый сахароснижающий эффект при сравнении с другими базальными препаратами инсулина.

Низкий риск гипогликемий

Низкая вариабельность абсорбции инсулина детемир лежит в основе меньшего риска гипогликемий в сравнении с инсулином НПХ [24]. Так, в клинических исследованиях у пациентов с СД1 и СД2

показано снижение количества общих и ночных гипогликемий при использовании детемира [25—28]. В 2-летнем рандомизированном контролируемом многоцентровом исследовании с участием 497 пациентов [29] было показано, что терапия инсулином детемир (Левемир) приводила к лучшему контролю углеводного обмена у пациентов с СД1 в сравнении с инсулином НПХ (обе группы до еды получали инсулин аспарт). Достигнут средний уровень HbA_{1c} 7,36 и 7,58%, гликемии натощак — 8,35 и 9,43 ммоль/л ($p=0,019$) соответственно. В группе инсулина детемир 22% пациентов достигли целевого значения $HbA_{1c} < 7,0\%$ в отсутствие подтвержденных гипогликемий в течение последнего месяца лечения, а в группе НПХ число таких пациентов составило 13% ($p=0,019$). Риск тяжелых и ночных гипогликемий в группе инсулина детемир был ниже на 69 и 46% ($p < 0,001$) соответственно (рис. 4).

Результаты метаанализа [30] продемонстрировали существенно более низкий относительный риск гипогликемических эпизодов при использовании инсулина детемир, чем НПХ у пожилых (ОР 0,59; 95% ДИ 0,42—0,83) и молодых пациентов (ОР 0,75; 95% ДИ 0,59—0,96).

В 26-недельном многоцентровом открытом рандомизированном исследовании с параллельно-групповым дизайном, включившем детей с СД1 6—17 лет преимущественно с избыточной массой тела, сравнивали терапию инсулинами детемир (Левемир) и НПХ в комбинации с аспартом (НовоРапид). В группе детемир + аспарт были достигнуты более низкие уровни гликемии натощак в сравнении с НПХ + аспарт (8,4 ммоль/л против 9,6 ммоль/л; $p=0,022$) при меньшей вариабельности (SD 3,3 против 4,3; $p < 0,001$) и снижении частоты ночных гипогликемий на 26% ($p=0,04$). При этом на комбинации детемира (Левемир) и аспарта (НовоРапид) отмечалось снижение ИМТ в отличие от его увеличения на терапии НПХ + аспарт ($p < 0,0001$) [31].

Можно предположить, что меньшее количество гипогликемий является одним из факторов, определяющих более благоприятное влияние детемира на массу тела. Для подтверждения этой гипотезы было проведено 26-недельное рандомизированное многоцентровое открытое исследование, включившее 476 пациентов с СД2 с впервые назначенной инсулинотерапией детемиром или НПХ в дополнение к проводимой таблетированной сахароснижающей терапии [32]. В обеих группах были достигнуты хорошие показатели HbA_{1c} (6,6 и 6,5% соответственно). Однако в группе инсулина детемир в сравнении с НПХ прибавка массы тела была значительно меньше (1,2 кг против 2,8 кг; $p < 0,001$), а риск гипогликемий (рис. 5) на 47% ниже ($p < 0,001$).

Вместе с тем статистически значимой зависимости динамики массы тела от числа гипогликемий в группе детемира не выявлено. Напротив, в группе

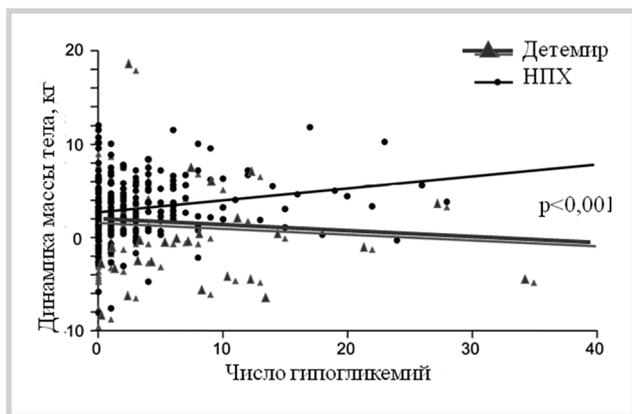


Рис. 5. При терапии инсулином детемир в сравнении с НПХ у больных СД2 меньше прибавка массы тела и ниже риск гипогликемий [32].

НПХ их количество прямо коррелировало с увеличением массы тела ($p=0,003$). Полученные результаты позволяют предположить, что благоприятное влияние инсулина детемир на массу тела реализуется не только через уменьшение количества гипогликемий, и, как следствие, числа перекусов, а посредством других механизмов [33]. Косвенным подтверждением служит тот факт, что терапия инсулином гларгин, значительно снижая риск гипогликемий, сопровождается сопоставимой с НПХ прибавкой массы тела [34].

Наконец, «вес-нейтральный» инсулин?

Именно такой фразой А. Fritsche и Н. Haring [35] обозначили интригу детемира. Инсулинотерапия детемиром (Левемир) практически не влияет на массу тела в сравнении с другими препаратами инсулина, уменьшая ее прибавку при СД2 [27, 36] и поддерживая массу тела стабильной при СД1 [26, 37]. Подобная ситуация на фоне терапии детемиром противоречит мнению, обусловленному всей предшествующей историей инсулинотерапии, о практически обязательном побочном эффекте экзогенного инсулина в виде прибавки массы тела [38, 39]. Терапия гларгином ассоциирована с большей прибавкой массы тела в сравнении с инсулином детемир [34, 40].

Механизмы реализации особого влияния детемира на массу тела продолжают изучаться. Известно, что инсулиновые рецепторы широко представлены в структурах ЦНС, в том числе в гипоталамусе [41], и вовлечены в регуляцию чувства голода и аппетита [42]. Благодаря присутствию в молекуле жирорастворимой миристиновой кислоты, детемир проникает через гематоэнцефалический барьер быстрее и в больших количествах, чем другие инсулины, и оказывает более сильное влияние на ядра гипоталамуса [43, 44]. Инсулин детемир способен активно регулировать чувство голода и насыщения, что также обусловлено его способностью связывать-

ся с альбумином [33]. Показано, что детемир в сравнении с другими инсулинами вызывает более выраженную реакцию ЦНС на гипогликемию [42]. В исследовании на здоровых добровольцах продемонстрировано, что введение детемира сопровождается улучшением чувствительности и распознавания гипогликемий [45].

Нераспознанные гипогликемии могут провоцировать жизнеугрожающие аритмии и внезапную кардиальную смерть [46]. Обсуждают аритмогенное влияние гипогликемии, связанное с нарушением процессов реполяризации миокарда, основным показателем которой служит интервал Q—T [47]. Гипогликемию и вызываемое ею удлинение интервала Q—T предполагают в качестве причины синдрома внезапной ночной смерти во сне («dead in bed syndrome») [48].

Инсулин проникает в головной мозг путем активного транспорта [49] и поддерживает энергетический гомеостаз ЦНС [50]. В эксперименте показано уменьшение потребления пищи и снижение количества жировой ткани в организме животных [51] и людей [52, 53] при введении инсулина в структуры ЦНС. В связи с этим было выдвинуто предположение о том, что инсулин реализует негативную, анорексигенную обратную связь между жировой тканью и головным мозгом.

Проведено исследование, в ходе которого здоровым респондентам в течение 90 мин проводилась внутривенная эугликемическая инфузия инсулинов детемира и человеческого инсулина. На ЭЭГ оценивали потенциалы постоянного тока, чувствительные к изменению концентрации инсулина [54]. Через 20 мин после начала инфузии пациентам разрешалось принимать пищу без каких-либо ограничений. Введение детемира приводило к отрицательному сдвигу потенциалов постоянного тока, чего не наблюдалось при введении человеческого инсулина. В группе детемира потребление пищи в ходе исследования было ниже на 303 ккал (1,257 и 1560 ккал соответственно, $p<0,04$). Анорексигенный эффект детемира был подтвержден также результатами других исследований [55, 56].

Предполагается, что нарушение действия инсулина в ЦНС ассоциировано с развитием ожирения и СД2 [57]. Влияние человеческого инсулина на цереброкортикальную активность ослаблено у лиц с ожирением, а инсулин детемир оказывает на нее выраженное влияние [58, 59]. Эти данные позволяют предположить, что детемир восстанавливает сниженный эффект инсулина на структуры ЦНС, способствуя физиологическому устранению дисрегуляции чувства голода и аппетита у пациентов с СД2 и ожирением.

Способность детемира преодолевать гематоэнцефалический барьер объясняется структурными особенностями его молекулы, липофильностью и

способностью связываться с альбумином [59, 60]. В эксперименте было показано, что внутривенное введение инсулина детемир в сравнении с человеческим инсулином ассоциируется с более активным фосфорилированием рецепторов в гипоталамусе, коре головного мозга, наряду с повышением кортикальной активности. При этом активация детемиром инсулин-рецепторного каскада передачи сигнала была схожей в ЦНС, мышечной ткани и печени [59].

Инфузия детемира в сравнении с человеческим инсулином в большей степени активизировала аппетит, определяемый субъективно [61]. Эти данные позволяют предположить, что анорексигенный эффект детемира обусловлен не влиянием на исходное чувство голода, а на более быстрое наступление чувство насыщения [52].

Однако отметим, что по данным W. Banks и соавт. [62], концентрация инсулина детемир в ядрах гипоталамуса существенно не превышала таковую человеческого инсулина, в связи с чем возникли предположения, что благоприятное влияние детемира на массу тела и потребление пищи реализуется через иные механизмы, не связанные с прямым влиянием на рецепторы в ЦНС.

Терапия детемиром и реакция гормонов, регулирующих аппетит

Частичное подтверждение [62] эта гипотеза нашла в экспериментах. Было показано большее повышение уровня адипонектина на введение детемира (Левемир) в сравнении с инсулином НПХ [63]. Уровень адипонектина снижается у лиц с ожирением, а повышение его концентрации обладает анорексигенным эффектом и сопровождается снижением массы тела [64]. Как адипонектин, так и лептин продуцируется жировой тканью и оказывает влияние на потребление пищи, инсулинорезистентность, а также липолиз [65, 66].

В 32-недельном рандомизированном перекрестном исследовании изучалось влияние инсулина детемир на потребление пищи и массу тела у пациентов с СД1 ($n=23$) [56]. Пациенты получали детемир или НПХ в комбинации с аспартом в течение 16 нед, после чего меняли препарат базального инсулина. В конце каждого 16-недельного периода оценивали расход энергии, энергозатраты в покое, термогенез, обусловленный приемом пищи, массу тела, контроль гликемии, количество эпизодов гипогликемий и уровни гормонов, влияющих на чувство насыщения и распределение энергии.

Через 16 нед масса тела уменьшилась в группе детемира на $0,69 \pm 1,85$ кг и увеличилась в группе НПХ на $1,7 \pm 2,46$ кг ($p < 0,001$). Потребление энергии оказалось достоверно меньшим на фоне терапии детемиром (2016 ± 501 ккал/сут) в сравнении с НПХ (2181 ± 559 ккал/сут) ($p = 0,026$) при отсутствии зна-

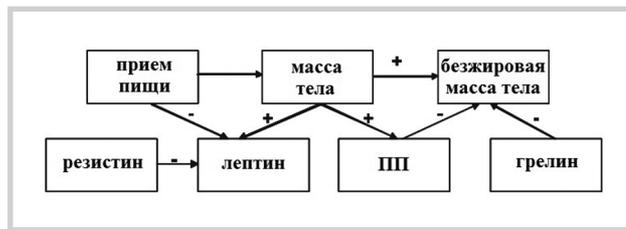


Рис. 6. Модель гормональной регуляции чувства голода и насыщения, а также массы тела [55].

«+» — положительное влияние; «-» — отрицательное влияние.

чимых различий в контроле гликемии, количестве гипогликемий, энергозатратах. У пациентов, получавших инсулин детемир, были зарегистрированы достоверно меньшие уровни лептина и более высокие уровни резистина ($p = 0,039$, $p = 0,047$). После приема пищи уровни грелина и панкреатического полипептида (ПП) были выше в группе инсулина детемир ($p = 0,002$, $p = 0,001$).

Известно, что инфузия ПП сопровождается снижением потребления пищи в течение последующих 24 ч [67]. Одной из физиологических мишеней ПП является *area postrema*, через которую реализуется чувство насыщения [68]. В этой области заднего отдела продолговатого мозга представлены рецепторы к различным гормонам, регулирующим аппетит, в том числе и к глюкагоноподобному пептиду-1 (ГПП-1).

Таким образом, уменьшение энергопотребления, опосредуемое влиянием детемира на уровни гормонов, контролирующих чувство насыщения, может быть основным механизмом реализации его благоприятного влияния на массу тела. Снижение уровня лептина натошак, повышение концентрации резистина и грелинового ответа после приема пищи являются скорее следствием, но не причиной снижения массы тела [69]. Установлено, что пациенты, получающие инъекции детемира, потребляют энергии приблизительно на 160 ккал/сут меньше чем пациенты на терапии НПХ. Дополнительно проведенный статистический анализ не объяснил различия во влиянии на массу тела разным контролем гликемии и числом гипогликемий. Также установлено, что потребление энергии в группе детемира снижалось в основном за счет уменьшения потребления жиров [56] и белков [55, 56] (рис. 6).

Детемир и инкретины

Получены данные о способности детемира оказывать положительный эффект на инкретиновую дисфункцию. В эксперименте на животных продемонстрировано, что детемир (Левемир) в отличие от человеческого инсулина способен к активной стимуляции фосфорилирования протеинкиназы В в L-клетках тонкого кишечника, приводя к увеличению се-

креции ГПП-1. Этот уникальный эффект детемира, возможно, объясняет меньшую вариабельность гликемии и снижение риска гипогликемий, а также его благоприятное влияние на массу тела и регуляцию аппетита при СД [70].

Общим для препаратов инкретинового ряда и инсулина в лечении СД2 является их способность восстанавливать функцию β -клеток. Их совместное применение доказало высокую сахароснижающую эффективность [71–74]. Кроме того, использование в рамках такой комбинации инсулина детемир сопровождается отсутствием негативного влияния на массу тела при минимальном риске гипогликемий [71, 72], что позволяет рассматривать ее в качестве более предпочтительной при лечении СД2.

Плейотропные эффекты инсулина детемир

Способность детемира (Левемир) связываться с молекулами альбумина снижает ассоциацию последнего с неэтерифицированными жирными кислотами, что препятствует их транспорту во внесосудистое пространство в жировой и мышечной ткани через капиллярный мембранный барьер. В результате детемир обладает ограниченным доступом к периферическим тканям, а в печени открытые синусоиды делают доступным детемир для гепатоцитов, давая ему возможность реализовывать печеночные эффекты в гораздо большей мере, чем на периферии [33].

Можно предположить меньшую стимуляцию периферического липогенеза детемиром в сравнении с другими препаратами инсулина. Эта особенность детемира делает его использование более физиологичным, поскольку эндогенный инсулин секретируется в порталный тракт и попадает в печень, и только после этого достигает периферических тканей, тогда как подкожное введение человеческого инсулина нарушает баланс эффектов в печени и жировой ткани [33, 75]. При значениях гликемии 54 мг/% (3 ммоль/л) и ниже супрессия эндогенной продукции глюкозы была большей при применении детемира, чем НПХ, тогда как захват глюкозы периферическими тканями был меньшим [75]. Авторы предположили, что снижение периферического захвата глюкозы может объяснять меньшую прибавку массы тела и низкий риск гипогликемий при использовании детемира.

Детемир и человеческий инсулин по-разному влияют на преадипоциты. Введение последнего ассоциировано с клональной экспансией, в то время как детемир способен уменьшать адипогенез в сравнении с человеческим инсулином [76].

Экспериментальные данные [77] указывают на возможность благоприятного влияния детемира на липидные параметры. Инфузия детемира при проведении эугликемического клэмпса приводила к большему снижению концентрации неэтерифици-

рованных жирных кислот в сравнении с введением гларгина при отсутствии различий в уровнях глицерина. Эти данные свидетельствуют, что благоприятное влияние инсулина детемир на липидный профиль опосредовано не более выраженным угнетением липолиза, а ускорением клиренса жирных кислот.

Более 20 лет назад обнаружен антнатрийуретический эффект инсулина (повышение канальцевой реабсорбции натрия) [78]. Задержка натрия способствует развитию артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с СД [79]. При введении растворов натрия и препаратов инсулина в условиях эугликемического клэмпса было показано, что гиперинсулинемия сопровождается увеличением реабсорбции натрия [80, 81]. Основной мишенью в реализации почечных эффектов инсулина является система дистальных канальцев.

В связи со способностью связываться с альбумином и гипотетически сниженной клубочковой фильтрацией было предположено меньшее влияние детемира на канальцевую реабсорбцию натрия в сравнении с человеческим инсулином. Для подтверждения этой гипотезы проведено сравнительное рандомизированное исследование с оценкой влияния детемира и НПХ на массу тела и параметры водно-солевого обмена [82]. В исследование включались пациенты с СД2, уровнем $HbA_{1c} < 10,0\%$ и экскрецией альбумина с мочой < 30 мг/сут, при отсутствии неконтролируемой АГ и заболевания почек. В результате не было отмечено статистически значимых различий по влиянию детемира и НПХ на СКФ, уровень АД, активность ренина плазмы, уровни альдостерона, N-терминального мозгового натрийуретического пропептида в исследуемых группах. Однако в группе инсулина детемир уже через 7 дней масса тела снизилась на $0,8 \pm 0,2$ кг, а в группе НПХ увеличилась в среднем на $0,4 \pm 0,2$ кг ($p < 0,01$). Также отмечена тенденция к увеличению почечной экскреции натрия на 3-й день лечения в группе детемира в сравнении с НПХ: [212 (160–266) моль/л против 185 (126–245) моль/л ($p = 0,07$)] и снижению объема внеклеточной жидкости ($18,2 \pm 3,4$ л против $19,2 \pm 5,1$ л; $p = 0,14$). Результаты данного исследования подтверждают благоприятный эффект инсулина детемир на водно-солевой обмен, а также его многофакторное влияние на массу тела у пациентов с СД2.

Заключение

Особенность структуры молекулы детемира, объясняя низкую вариабельность фармакодинамических показателей, определяет более предсказуемый сахароснижающий эффект этого препарата с меньшим риском общих и ночных гипогликемий в различных возрастных группах у пациентов с СД1 и СД2, чем в сравнении других препаратов базального инсулина. Многочисленные исследования проде-

монстрировали нейтральное влияние инсулина детемир на массу тела пациентов с СД1 и СД2. Выявлена способность инсулина детемир проникать через гематоэнцефалический барьер и активно регулировать чувство голода и насыщения, а также улучшать распознавание гипогликемий. Исследования показывают регулирующее влияние инсулина детемир на уровень адипонектина, грилина, ПП, лептина — гормонов, которые принимают непосредственное участие в регуляции аппетита, энергообмена и секреция которых нарушена при ожирении. Инте-

ресными представляются данные по стимулирующему влиянию инсулина детемир на секрецию ГПП-1, а также выявленная тенденция к увеличению почечной экскреции натрия и снижение объема внеклеточной жидкости в сравнении с НПХ.

Преимущества инсулина детемир (Левемир) в отношении низкого риска гипогликемий и уникальные плейотропные его эффекты делают данный аналог базального инсулина препаратом выбора в лечении СД1 и СД2.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Horvath K., Jeitler K., Berghold A., Ebrahim S.H., Gratzner T.W., Plank J., Kaiser T., Pieber T.R., Siebenhofer A.* Long-acting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 2:CD005613.
2. *Carver C.* Insulin treatment and the problem of weight gain in type 2 diabetes. *Diabet Educ* 2006; 32: 910—917.
3. *Van Avendonk M.J., Gorter K.J., van den Donk M., Rutten G.E.* Insulin therapy in type 2 diabetes is no longer a secondary care activity in the Netherlands. *Prim Care Diabet* 2009; 3: 1: 23—28.
4. *Peyrot M., Skovlund S.E., Landgraf R.* Epidemiology and correlates of weight worry in the multinational Diabetes Attitudes, Wishes and Needs study. *Curr Med Res Opin.* 2009; 25: 8: 1985—1993.
5. *Selam J.L., Koenen C., Weng W., Meneghini L.* Improving glycemic control with insulin detemir using the 303 Algorithm in insulin naïve patients with type 2 diabetes: a subgroup analysis of the US PREDICTIVE 303 study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 1: 11—20.
6. *Kurtzhals P.* How to achieve a predictable basal insulin? *Diabet Metabol* 2005; 31: 4: Pt 2: 4S25—4S33.
7. *Polonsky K.S., Given B.D., Van Cauter E.* Twenty-four-hour profiles and pulsatile patterns of insulin secretion in normal and obese subjects. *J Clin Invest* 1988; 81: 2: 442—448.
8. *Scholtz H.E., Pretorius S.G., Wessels D.H., Becker R.H.* Pharmacokinetic and glucodynamic variability: assessment of insulin glargine, NPH insulin and insulin ultralente in healthy volunteers using a euglycaemic clamp technique. *Diabetologia* 2005; 48: 10: 1988—1995.
9. *Plank J., Bodenlenz M., Sinner F., Magnes C., Görzer E., Regittinig W., Endahl L.A., Draeger E., Zdravkovic M., Pieber T.R.* A double-blind, randomized, dose-response study investigating the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the long-acting insulin analog detemir. *Diabet Care* 2005; 28: 5: 1107—1112.
10. *Klein O., Lyngø J., Endahl L., Damholt B., Nosek L., Heise T.* Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metabol* 2007; 9: 3: 290—299.
11. *Scholtz H.E., van Niekerk M., Meyer B.H., Rosenkranz B.* An assessment of the variability in the pharmacodynamics (glucose lowering effect) of HOE901 compared to NPH and ultralente human insulins using the euglycaemic clamp technique (Abstract). *Diabetologia* 1999; 42: Suppl 1: A235.
12. *Ziel F.H., Davidson M.B., Harris M.D., Rosenberg C.S.* The variability in the action of unmodified insulin is more dependent on changes in tissue insulin sensitivity than on insulin absorption. *Diabet Med* 1988; 5: 7: 662—666.
13. *Galloway J.A., Spradlin C.T., Howey D.C., Dupre J.* Intrasubject differences in pharmacokinetic and pharmacodynamic responses: the immutable problem of present-day treatment. In: *Diabetes*. Eds. M. Serrano-Rios, P.J. Lefebvre. New York: Excerpta Medica 1986; 877—886.
14. *Heinemann L.* Variability of insulin absorption and insulin action. *Diabet Technol Ther* 2002; 4: 5: 673—682.
15. *Heinemann L., Weyer C., Rauhaus M., Heinrichs S., Heise T.* Variability of the metabolic effect of soluble insulin and the rapid-acting insulin analog insulin aspart. *Diabet Care* 1998; 21: 11: 1910—1914.
16. *Kurtzhals P.* Engineering predictability and protraction in a basal insulin analogue: the pharmacology of insulin detemir. *Int J Obes Relat Metabol Dis* 2004; 28: Suppl 2: S23—S28.
17. *Kurtzhals P., Schaffer L., Sørensen A., Kristensen C., Jonassen I., Schmid C., Trub T.* Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49: 999—1005.
18. *Heinemann L., Sinha K., Weyer C., Loftager M., Hirschberger S., Heise T.* Time-action profile of the soluble, fatty acid acylated, long-acting insulin analogue NN304. *Diabet Med* 1999; 16: 4: 332—338.
19. *Pieber T.R., Plank J., Goerzer E., Sommer R., Wutte A., Sinner F., Bodenlenz M., Endahl L., Draeger E., Zdravkovic M.* Duration of action, pharmacodynamic profile and between-subject variability of insulin detemir in subjects with type 1 diabetes (Abstract). *Diabetes* 2002; 51: Suppl 2: A53.
20. *Kurtzhals P., Havelund S., Jonassen I., Ribøl U., Markussen J.* Mode of action of fatty acid acylated insulin: a novel type of soluble, long-acting insulin analogues (Abstract). *Diabetes* 1996; 45: Suppl 1: 222A.
21. *Levemir (insulin detemir (rDNA origin) injection).* Prescribing information. Princeton. New York: Novo Nordisk Inc 2010.
22. *Heise T., Nosek L., Ronn B.B., Endahl L., Heinemann L., Kapitza C., Draeger E.* Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53: 6: 1614—1620.
23. *Strange P., McGill J., Mazzeo M.* Reduced pharmacokinetics (PK) variability of a novel, long acting insulin analogue (Abstract). *Diabetes* 1999; 48: Suppl 1: A103.
24. *Heller S., Kim H., Draeger E.* Within-person variation in fasting blood glucose is correlated to incidence of hypoglycaemia in people with Type 1 diabetes treated with insulin detemir and NPH insulin (abstract). *Diabetologia* 2004; 47: Suppl 1: A303.
25. *Vague P., Selam J.L., Skeie S., De Leeuw I., Elte J.W., Haahr H., Kristensen A., Draeger E.* 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. *Diabet Care* 2003; 26: 590—596.
26. *De Leeuw I., Vague P., Selam J.L., Skeie S., Lang H., Draeger E., Elte J.W.* 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. *Diabet Obes Metabol* 2005; 7: 73—82.
 27. *Raslova K., Bogoev M., Raz I., Leth G., Gall M.A., Hancu N.* Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabet Res Clin Pract* 2004; 66: 193—201.
 28. *Robertson K.J., Schonle E., Gucev Z., Mordhorst L., Tamer S.C., Gall M.A., Ludvigsson J.* Benefits of insulin detemir over NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes: lower and more predictable fasting plasma glucose and lower risk of nocturnal hypoglycaemia (abstract). *Diabetologia* 2004; 47: Suppl 1: A32.
 29. *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: 4: 442—449.
 30. *Garber A.J., Clauson P., Pedersen C.B., Kolendorf K.* Lower risk of hypoglycemia with insulin detemir than with neutral protamine hagedorn insulin in older persons with type 2 diabetes: a pooled analysis of phase III trials. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 11: 1735—1740.
 31. *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: 1: 27—34.
 32. *Davies M.J., Derezinski T., Pedersen C.B., Clauson P.* Reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin is not explained by a reduction in hypoglycemia. *Diabet Technol Ther* 2008; 10: 4: 273—277.
 33. *Hermansen K., Davies M.* Does insulin detemir have a role in reducing risk of insulin-associated weight gain? *Diabet Obes Metabol* 2007; 9: 209—217.
 34. *Riddle M.C., Rosenstock J., Gerich J.* Insulin Glargine 4002 Study Investigators: The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabet Care* 2003; 26: 3080—3086.
 35. *Fritsche A., Haring H.* At last, a weight neutral insuline? *Int J Obes* 2004; 28: Suppl 2: S41—S46.
 36. *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. *Diabet Care* 2006; 29: 1269—1274.
 37. *Home P., Bartley P., Russell-Jones D., Hanaire-Broutin H., Heeg J.E., Abrams P., Landin-Olsson M., Hylleberg B., Lang H., Draeger E.* Study to Evaluate the Administration of Detemir Insulin Efficacy, Safety and Suitability (STEADINESS) Study Group. Insulin detemir offers improved glycemic control compared with NPH insulin in people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabet Care* 2004; 27: 1081—1087.
 38. *Russell-Jones D., Khan R.* Insulin-associated weight gain in diabetes: causes, effects and coping strategies. *Diabet Obes Metabol* 2007; 9: 799—812.
 39. *Wing R.R., Klein R., Moss S.E.* Weight gain associated with improved glycemic control in population-based sample of subjects with type I diabetes. *Diabet Care* 1990; 13: 1106—1109.
 40. *Rosenstock J., Davies M., Home P.D., Larsen J., Koenen C., Schernthaner 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.
 41. *Hopkins D.F., 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.
 42. *Pliquett R.U., Fuhrer D., Falk S., Zysset S., von Cramon D.Y., Stumvoll M.* The effects of insulin on the central nervous system—focus on appetite regulation. *Horm Metabol Res* 2006; 38: 442—446.
 43. *Tschritter O., Hennige A.M., Preissl H., Porubská K., Schafer S.A., Lutzenberger W., Machicao F., Birbaumer N., Fritsche A., Haring H.U.* Cerebrocortical beta activity in overweight humans responds to insulin detemir. *PLoS One* 2007; 2:e1196.
 44. *Rossetti P., Porcellati F., Ricci N.B., Candeloro P., Cioli P., Bolli G.B., Fanelli C.G.* Different brain responses to hypoglycemia induced by equipotent doses of the long-acting insulin analog detemir and human regular insulin in humans. *Diabetes* 2008; 57: 746—756.
 45. *Tschritter O., Schafer S.A., Klett J., Pfafflin A., Haring H.U., Hennige A.M., Fritsche A.* Insulin detemir causes increased symptom awareness during hypoglycaemia compared to human insulin. *Diabet Obes Metabol* 2009; 11: 1017—1026.
 46. *Ряуткина Л.А., Ряуткин Д.С., Березовская Г.А.* Гипогликемии в патогенезе сердечно-сосудистого риска. *Фарматека* 2013; 6: 15—21.
 47. *Rana O., Byrne C.D., Kerr D., Coppini D.V., Zouwail S., Senior R., Begley J., Walker J.J., Greaves K.* Acute hypoglycemia decreases myocardial blood flow reserve in patients with type 1 diabetes mellitus and in healthy humans. *Circulation* 2011; 124: 14: 1548—1556.
 48. *Heller S.R.* Abnormalities of the electrocardiogram during hypoglycaemia: the cause of the dead in bed syndrome? *Int J Clin Pract* 2002; 129: Suppl: 27—32.
 49. *Woods S.C., Seeley R.J., Baskin D.G., Schwartz M.W.* Insulin and the blood-brain barrier. *Curr Pharm Des* 2003; 9: 795—800.
 50. *Morton G.J., Cummings D.E., Baskin D.G., Barsh G.S., Schwartz M.W.* Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 2006; 443: 289—295.
 51. *Woods S.C., Lotter E.C., McKay L.D., Porte D. Jr.* Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature* 1979; 282: 503—505.
 52. *Benedict C., Kern W., Schultes B., Born J., Hallschmid M.* Differential sensitivity of men and women to anorexigenic and memory-improving effects of intranasal insulin. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008; 93: 1339—1344.
 53. *Hallschmid M., Benedict C., Schultes B., Fehm H.L., Born J., Kern W.* Intranasal insulin reduces body fat in men but not in women. *Diabetes* 2004; 53: 3024—3029.
 54. *Hallschmid M., Schultes B., Marshall L., Molle M., Kern W., Bredthauer J., Fehm H.L., Born J.* Transcortical direct current potential shift reflects immediate signaling of systemic insulin to the human brain. *Diabetes* 2004; 53: 2202—2208.
 55. *Hallschmid M., Jauch-Chara K., Korn O. et al.* Euglycemic infusion of insulin detemir compared with human insulin appears to increase direct current brain potential response and reduces food intake while inducing similar systemic effects. *Diabetes* 2010; 59: 1101—1107.
 56. *Zachariah S., Sheldon B., Shojaee-Moradie F., Jackson N.C., Backhouse K., Johnsen S., Jones R.H., Umpleby A.M., Russell-Jones D.L.* Insulin detemir reduces weight gain as a result of reduced food intake in patients with type 1 diabetes. *Diabet Care* 2011; 34: 7: 1487—1491.
 57. *Brüning J.C., Gautam D., Burks D.J., Gillette J., Schubert M., Orban P.C., Klein R., Krone W., Müller-Wieland D., Kahn C.R.* Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* 2000; 289: 2122—2125.

58. *Tschritter O., Porubska K., Hennige A., Preissl H., Lutzen-Berger W., Fritsche A., Häring H.* Neuronal activation of the human cerebral cortex by administration of insulin detemir compared to human insulin (abstract). *Diabetologia* 2005; 48: Suppl 1: A256.
59. *Hennige A.M., Sartorius T., Tschritter O., Preissl H., Fritsche A., Ruth P., Häring H.U.* Tissue selectivity of insulin detemir action in vivo. *Diabetologia* 2006; 49: 1274—1282.
60. *Tschritter O., Hennige A.M., Preissl H., Porubska K., Schafer S.A., Lutzenberger W., Machicao F., Birbaumer N., Fritsche A., Häring H.U.* Cerebrocortical beta activity in overweight humans responds to insulin detemir. *PLoS One* 2007; 2: e1196.
61. *Kern W., Peters A., Fruehwald-Schultes B., Deininger E., Born J., Fehm H.L.* Improving influence of insulin on cognitive functions in humans. *Neuroendocrinology* 2001; 74: 270—280.
62. *Banks W.A., Morley J.E., Lynch J.L., Lynch K.M., Mooradian A.D.* Insulin detemir is not transported across the blood-brain barrier. *Peptides* 2010; 31: 12: 2284—2288.
63. *Fledelius C., Olsen G.S., Jensen A.B., Damgaard J., Vinterby A., Schiødt M., Nishimura E., Ribel U., Sturis J.* The weight sparing effect of insulin detemir is associated with increased adiponectin levels and decreased adiposity in the diabetic ZDF rat. *Diabetologia* 2009; 52: Suppl 1: S285 (abstr 727).
64. *Haluzik M., Parizkova J., Haluzik M.M.* Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications. *Physiol Res* 2004; 53: 2: 123—129.
65. *Boden G., Laakso M.* Lipids and glucose in type 2 diabetes: what is the cause and effect? *Diabet Care* 2004; 27: 9: 2253—2259.
66. *Jung C.H., Rhee E.J., Choi J.H., Bae J.C., Yoo S.H., Kim W.J., Park C.Y., Mok J.O., Kim C.H., Lee W.Y., Oh K.W., Park S.W., Kim S.W.* The relationship of adiponectin/leptin ratio with homeostasis model assessment insulin resistance index and metabolic syndrome in apparently healthy Korean male adults. *Korean Diabet J* 2010; 34: 4: 237—243.
67. *Ueno N., Inui A., Iwamoto M., Kaga T., Asakawa A., Okita M., Fujimiya M., Nakajima Y., Ohmoto Y., Ohnaka M., Nakaya Y., Miyazaki J.I., Kasuga M.* Decreased food intake and body weight in pancreatic polypeptide-overexpressing mice. *Gastroenterology* 1999; 117: 1427—1432.
68. *Batterham R.L., Cohen M.A., Ellis S.M., Le Roux C.W., Withers D.J., Frost G.S., Ghatei M.A., Bloom S.R.* Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 2003; 349: 941—948.
69. *Meier U., Gressner A.M.* Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50: 1511—1525.
70. *Liu S., Liu R., Chiang Y.T., Song L., Li X., Jin T., Wang Q.* Insulin detemir enhances proglucagon gene expression in the intestinal L cells via stimulating β -catenin and CREB activities. *Am J Physiol Endocrinol Metabol* 2012; 303: 6: E740—E751.
71. *Hollander P., Raslova K., Skjøth T.V., Råstam J., Liutkus J.F.* Efficacy and safety of insulin detemir once daily in combination with sitagliptin and metformin: the TRANSITION randomized controlled trial. *Diabet Obes Metabol* 2011; 13: 3: 268—275.
72. *DeVries J.H., Bain S.C., Rodbard H.W., Seufert J., D'Alessio D., Thomsen A.B., Zychma M., Rosenstock J.* Liraglutide-Detemir Study Group. Sequential intensification of metformin treatment in type 2 diabetes with liraglutide followed by randomized addition of basal insulin prompted by A1C targets. *Diabet Care* 2012; 35: 7: 1446—1454.
73. *VilSBøll T., Rosenstock J., Yki-Järvinen H., Cefalu W.T., Chen Y., Luo E., Musser B., Andryuk P.J., Ling Y., Kaufman K.D., Amatruda J.M., Engel S.S., Katz L.* Efficacy and safety of sitagliptin when added to insulin therapy in patients with type 2 diabetes. *Diabet Obes Metabol* 2010; 12: 2: 167—177.
74. *Fonseca V., Schweizer A., Albrecht D., Baron M.A., Chang I., Dejager S.* Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2007; 50: 6: 1148—1155.
75. *Hordern S.V., Wright J.E., Umpleby A.M., Shojaee-Moradie F., Amiss J., Russell-Jones D.L.* Comparison of the effects on glucose and lipid metabolism of equipotent doses of insulin detemir and NPH insulin with a 16-h euglycaemic clamp. *Diabetologia* 2005; 48: 420—426.
76. *Bohm A., Staiger H., Hennige A.M., Haas C., Machicao F., Häring H.U.* Effect of insulin detemir, compared to human insulin, on 3T3-L1 adipogenesis. *Regul Pept* 2008; 151: 1—3: 160—163.
77. *Moore M.C., Smith M.S., Turney M.K., Boysen S., Williams P.E.* Comparison of insulins detemir and glargine: effects on glucose disposal, hepatic glucose release and the central nervous system. *Diabet Obes Metabol* 2011; 13: 9: 832—840.
78. *Nørgård K., Jensen T., Skott P. et al.* Effect of insulin on renal haemodynamics and sodium handling in healthy subjects. *Scand J Clin Lab Invest* 1991; 51: 367—376.
79. *Feldt-Rasmussen B., Mathiesen E.R., Deckert T., Giese J., Christensen N.J., Bent-Hansen L., Nielsen M.D.* Central role for sodium in the pathogenesis of blood pressure changes independent of angiotensin, aldosterone and catecholamines in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1987; 30: 8: 610—617.
80. *Skott P., Hother-Nielsen O., Bruun N.E., Giese J., Nielsen M.D., Beck-Nielsen H., Parving H.H.* Effects of insulin on kidney function and sodium excretion in healthy subjects. *Diabetologia* 1989; 32: 9: 694—699.
81. *Stenvinkel P., Bolinder J., Alvestrand A.* Effects of insulin on renal haemodynamics and the proximal and distal tubular sodium handling in healthy subjects. *Diabetologia* 1992; 35: 11: 1042—1048.
82. *Hendriksen K.V., Jensen T., Oturai P., Feldt-Rasmussen B.* Effects of insulin detemir and NPH insulin on renal handling of sodium, fluid retention and weight in type 2 diabetic patients. *Diabetologia* 2012; 55: 1: 46—50.