

# Studie MOTUDI – ovlivnění hmotnosti inzulinovou léčbou u nemocných s DM2 v ČR

prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc. a studijní skupina

Interní klinika FN v Motole a 2. LF UK Praha

Inzulin je stále považován za nejefektivnější léčbu nemocných s DM2, ale také přetrvává obava ze zvyšování hmotnosti v souvislosti s inzulinovou léčbou. V našem retrospektivním sledování 189 nemocných (105 žen a 84 mužů) s DM2, kterým byla zahájena inzulinová léčba pro neuspokojivou kompenzaci diabetu, jsme sledovaly vývoj jejich hmotnosti a glykovaného hemoglobinu v prvních letech po změně léčby na inzulin. Průměrný věk při odhalení diabetu byl v našem souboru 50,7 roku a průměrná doba mezi manifestací cukrovky a zahájením inzulinové léčby byla 9,7 let. Nemocní zvýšili svoji hmotnost z 85,53 kg při zahájení inzulinové léčby na 88,90 po 4 letech, ale nedosáhli své maximální hmotnosti, kterou měli před odhalením diabetu (91,78) a přiblížili se hmotnosti při odhalení DM2 (87,98). Čím vyšší byla hmotnost/BMI nemocného před diabetem, tím větší byl úbytek hmotnosti před podáním inzulinu, a čím delší byla doba mezi manifestací diabetu a zahájením inzulinové léčby, tím byl vyšší pokles BMI.

**Klíčová slova:** inzulinová léčba, hmotnost.

## The MOTUDI study – influencing weight with insulin therapy in type 2 diabetes patients in the Czech Republic

Insulin is still considered to be the most effective treatment in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. However, concerns still remain about gaining weight in association to insulin therapy. In our retrospective survey of 189 patients (105 women and 84 men) with T2DM who were commenced on insulin therapy for poor diabetes control, we looked at the development of their weight and glycated haemoglobin in the first years after switching to insulin. The mean age at diabetes diagnosis in our cohort was 50.7 years and the mean time from manifest diabetes to initiation of insulin therapy was 9.7 years. The patients increased their weight from 85.53 kg at initiation of insulin therapy to 88.90 after four years, but failed to reach the maximum weight they had had before detecting diabetes (91.78) and approached their weight at T2DM diagnosis (87.98). The higher the patient's weight/BMI prior to diabetes, the greater was the weight loss prior to administering insulin, and the longer the time period between manifest diabetes and initiation of insulin therapy, the higher was the decrease in BMI.

**Key words:** insulin therapy, weight.

Interní Med. 2011; 13(9): 355–359

## Úvod

Klasická **definice** diabetes mellitus 2. typu zdůrazňuje, že jde o **heterogenní** onemocnění, na jehož manifestaci se v různém stupni podílejí současně dva základní patofyziologické děje: inzulinová rezistence (IR) a inzulinová deficiencie (ID).

**Charakteristika** diabetes mellitus 2. typu (DM2) navíc zdůrazňuje, že jde jednoznačně o **progresivní** onemocnění, a to především s ohledem na sekreční činnost B-buněk pankreatických ostrůvků.

Z relativní ID, která je sice v počátku provázena hyperinzulinemií (ale nedostatečnou k překonání této rezistence), se postupně vyvíjí **absolutní** inzulinová deficiencie, která již vyžaduje podávání inzulinu nemocnému jako **substituční** terapii. V době odhalení DM2 bývá vlastní sekrece inzulinu u diabetiků snižena o 40–50% proti normálním hodnotám u stejně starých nediabetiků s obdobnou hmotností.

## Léčba inzulinem a hmotnost

Na rozdíl od perorálních antidiabetik zůstává podávání inzulinu u nemocných s DM2 (pokud

je správně indikováno) jedinou terapeutickou strategií, která dokáže snížit jakkoliv zvýšené hladiny glykemií – inzulin nemá určenou žádnou maximální ani minimální doporučenou dávku, u které by se již hypoglykemizující účinek neobjevil). Inzulin je považován za **nejefektivnější** léčbu diabetu 2. typu. Bohužel je tato léčba ze strany lékařů i nemocných dlouho odkládána a její zahájení bývá často posledním terapeutickým pokusem o snížení chronických hyperglykemií u neuspokojivě kompenzovaného diabetu. Ale v této době mají často nemocní již přítomné cévní diabetické komplikace, které ani úspěšná inzulinová léčba nemůže zvrátit.

Určitá nechuť ze strany nemocných k akceptování léčby inzulinem spolu s rezervovaným přístupem k této léčbě ze strany ošetřujících lékařů byla vysvětlována dvěma nežádoucími účinky provádějícími podávání inzulinu:

- rizikem vzniku hypoglykemií
- přibýváním na hmotnosti

Nicméně již v době před 30 lety se můžeme setkat v literatuře s názory, že podání inzulinu nemocným s DM2 sice může zvýšit hmotnost,

ale tento negativní vliv je významně převážen pozitivním zlepšením kompenzace diabetu ( $HbA_{1c}$ , glykemií). Navíc, podávání pouze bazálního inzulinu (jednou denně) vedoucí k významnému snížení hyperglykemií nalačno nemusí být provázeno významnějším zvýšením hmotnosti. U ostatních nemocných může být riziko zvýšení hmotnosti sníženo na minimum při současném dodržování nefarmakologických opatření a podle novějších prokázaných zkušeností také při kombinaci inzulinu + metforminu (1–5).

Zda se na zvyšování hmotnosti podílí významněji i frekvence **hypoglykemií** (byť jenom mírného stupně), je otázka, která není uspokojivě zodpovězena. Ani druhá otázka, zda inzulin **sám o sobě** ovlivňuje přibývání na hmotnosti díky svému přímému vlivu na chuť k jídlu nebo energetické využití, nemá jasnou odpověď. Někteří autoři uvažují i o možném vlivu zlepšení metabolických parametrů, protože tohoto zlepšení lze dosáhnout překonáním inzulinové rezistence vysokými dávkami podávaného inzulinu, které pak znamenají zvýšení hyperinzulinemie a tím vyvolané zvýšení hmotnosti. V tabulce 1 shrnujeme pravděpodobné mechanismy zvyšování

hmotnosti u nemocných s DM2 po zahájení inzulinové léčby podle různých autorů (6–8).

Dnes již máme k dispozici jednoznačné výsledky z klinických studií o tom, že ani u obézních nemocných s DM 2. typu nemusí docházet k významnějšímu zvýšení hmotnosti po zahájení inzulinové léčby. Zásadní důležitost má **včasně** zahájení inzulinové léčby, **správná** indikační kritéria (snížení sekrece vlastního inzulínu) a **individualizace** inzulinového režimu (pro konkrétního jedince je nutné vybrat nejvhodnější inzulinový režim podle jeho pracovních aktivit, stravovacího režimu, poměru IR a ID a podobně). Neoddělitelnou součástí úspěšné inzulinové léčby je pochopitelně také správně poučený a **motivovaný** nemocný, který bude současně s inzulínem dodržovat i doporučená nefarmakologická opatření.

Zajímavý pohled na problematiku zvyšování hmotnosti nemocných s DM2 po zahájení léčby inzulínem přinesl Kudlacek, et al. (9). Sledovali pět let skupinu 102 nemocných s DM2 se sekundárním selháním léčby sulfonylureou, kteří byli převedeni na léčbu inzulínem. Během této doby se statisticky významně zlepšily následující metabolické parametry:

- postprandiální glykémie (ze 16,0 na 10,9 mmol/l)
- HbA<sub>1c</sub> (z 8,7 na 7,1 %)
- celkový cholesterol (ze 6,2 na 5,1 mmol/l) a triglyceridy (z 2,8 na 2,4 mmol/l)

Tyto příznivé výsledky byly ale provázeny významným zvýšením BMI (body mass index). Průměrná hodnota BMI při zahájení léčby inzulínem 24,5 se během pěti let zvýšila až na 28,9 ( $p < 0,0001$ ). Když ale autoři porovnali tyto změny BMI s hodnotou BMI při manifestaci diabetu, zjistili, že původní BMI byl velmi podobný hodnotě po pěti letech léčby inzulínem (28,9). Z tohoto úhlu pohledu je zřejmé, že posuzování inzulinové léčby jako příčiny zvyšování hmotnosti má více aspektů, které musíme brát v úvahu.

**Tabulka 1.** Mechanizmy, které se podílejí na zvyšování hmotnosti u nemocných s DM2 po zahájení léčby inzulínem

- anabolický vliv inzulínu (na svaly a tukovou tkáň), především v situacích, kdy jsou podávány dávky vysoké
- denní dávky inzulínu s cílem překonat IR
- eliminace glykosurie při snížení hyperglykémie (s následnou retencí kalorií)
- podpora chuti k jídlu (hlad) při hypoglykemiích
- uvolnění „diety“ při zlepšení metabolické kompenzace diabetu = nemocní zvýší příjem jídla, když mají snížené hladiny krevního cukru (chybí motivace přísného dodržování nefarmakologických opatření)

Pro ilustraci bych ráda připomněla sledování 474 praktických lékařů z Dánska, kteří v roce 1988 zahájili společně pětileté sledování nově odhalených nemocných s DM2 a vlivu nefarmakologické a farmakologické léčby na jejich hmotnost. Původní BMI po odhalení diabetu byl u mužů 31,5 a u žen 33,7 (10). Výsledky uvádí v přehledu tabulka 2.

Large, et al. (11) se domnívají, že maximální hmotnost nemocného před manifestací diabetu může mít prediktivní výpovědní hodnotu pro následné zvýšení hmotnosti nemocných při léčbě inzulínem, tedy odhalují ještě další vztah ve vývoji změn hmotnosti. Jejich názory jsou podloženy výsledky retrospektivního sledování souboru 58 nemocných s DM2, u kterých se ukázaly 2 zajímavé skutečnosti:

- zvýšení hmotnosti bylo otázkou pouze prvních měsíců inzulinové léčby
- a souviselo s tím, jak významně se snížila hmotnost těchto nemocných od jejich maximální hmotnosti před onemocněním DM2 do zahájení podávání inzulínu (tabulka 3)

Maximální hmotnost během léčby inzulínem úzce souvisela s maximální hmotností nemocného, kterou měl před odhalením cukrovky. Autoři toto své zjištění přirovnávají ke známé skutečnosti, že obézní osoby (diabetici i nediabetici), které úspěšně zhubnou, velmi často opět tuto ztracenou hmotnost získají zpět (nejčastěji do 6–12 měsíců, maximálně do 5 let).

Vývoj BMI závisel ale také na výši celkové dávky inzulínu i počtu denních aplikací (stejná dávka inzulínu podaná vícekrát denně znamenala nižší přírůstek BMI) (11).

I v současné době v určité míře stále přetrvává obava, že existuje potenciální nebezpečí zvýšení hmotnosti v souvislosti s inzulinovou léčbou u nemocných s DM2 a tato obava je důvodem terapeutického dilema a oddalování této léčby nebo její intenzifikace (12, 13).

Vlastní sledování (studie MOTUDI)

V roce 2008–2009 jsme v ČR zahájily retrospektivní sledování vlivu inzulinové léčby na hmotnost u nemocných s DM2. Spíše s nadsázkou k modernímu trendu ve světě (pojmenová-

**Tabulka 2.** Změna hmotnosti (kg) u nemocných, kteří dokončili pětileté sledování

|                      |       |
|----------------------|-------|
| Metformin (n=43)     | - 4,3 |
| Sulfonylurea (n=180) | - 2,9 |
| Metf + SU (n=70)     | - 2,0 |
| Dieta (n=152)        | - 5,4 |
| Inzulín (n=56)       | + 0,5 |

**Tabulka 3.** Vývoj hmotnosti nemocných po zahájení inzulinové léčby (n = 58)

| Maximální hmotnost    |                |
|-----------------------|----------------|
| před dg. DM           | 86 (±17) kg    |
| při dg. DM            | 80 (± 16) kg   |
| při zahájení inzulínu | 74 (± 13) kg   |
| za 6 měsíců           | + 5 (± 5) kg   |
| za 6–12 měsíců        | + 1,3 ± (3) kg |
| za 2 roky             | + 1,3 (± 3) kg |

vat každou prospektivní i retrospektivní studii pojmem, který vychází z prvních písmen slov charakterizujících obsah studie), jsme nazvaly naše sledování MOTUDI (Mýty O Tloustnutí U Diabetiků na Inzulínu).

**Studijní skupinu** tvořilo 8 lékařek – diabetoložek, které vyplňovaly do jednotných protokolů zpětně údaje od svých nemocných ze zdravotní dokumentace.

**Sledovanými parametry** byly: věk, hmotnost, výška, HbA<sub>1c</sub>, denní dávky inzulínu (maximální hmotnost nemocného v době před manifestací DM2 je údaj nemocných).

**Kritéria** pro výběr nemocných: DM2 léčený původně dietou a PAD, u kterého byla později zahájena inzulínová léčba a již trvala nejméně 5 let.

**Výběr** nemocných byl náhodný – vždy první dva nemocní splňující daná kritéria, kteří přišli na běžnou kontrolu do diabetologické ordinace v daném týdnu.

**Soubor**, který jsme ve sledovaném období získaly, tvoří 189 nemocných (105 žen a 84 mužů). Údaje po 6 letech trvání inzulinové léčby má 164 sledovaných. Průměrný věk při manifestaci DM byl v našem souboru 50,7 roku (38–72 let) a průměrná doba mezi manifestací cukrovky a zahájením inzulinové léčby byla 9,7 let (2–23 let).

Výsledky (tabulka 4)

Vývoj BMI při léčbě inzulínem závisel především na:

- hmotnosti nemocného od manifestace DM do zahájení inzulinové léčby
- celkové denní dávce inzulínu
- počtu injekcí inzulínu/den (stejná denní dávka inzulínu podaná víckrát denně byla provázena nižším růstem BMI, než pokud byla podaná v jedné injekci!)

Pokles BMI v období před inzulinovou léčbou závisel na výšce BMI před manifestací DM2 a na délce období mezi odhalením diabetu a zahájením inzulinové léčby:

Tabulka 4. Průměrné hmotnosti nemocných ve sledovaných obdobích

| Období                        | (kg)  | BMI   | HbA <sub>1c</sub> (% dle IFCC) |
|-------------------------------|-------|-------|--------------------------------|
| maximální před diabetem       | 91,78 | 32,25 | –                              |
| při diagnóze diabetu          | 87,98 | 31,12 | 7,26                           |
| při zahájení inzulínové léčby | 85,53 | 30,20 | 8,37                           |
| 1 rok po inzulinu             | 87,47 | 31,08 | –                              |
| 2 roky po inzulinu            | 88,33 | 31,18 | 6,68                           |
| 4 roky po inzulinu            | 88,90 | 31,36 | 6,59                           |
| 6 let po inzulinu             | 89,04 | 31,68 | 6,47                           |

Poznámka: maximální hmotnost a BMI před odhalením diabetu je údaj nemocného  
Poznámka: po 6 letech jsou údaje pouze u 164 nemocných

- čím vyšší byla hmotnost/BMI nemocného před diabetem, tím vyšší byl úbytek hmotnosti před podáním inzulinu
- čím delší byla doba mezi manifestací diabetu a zahájením inzulínové léčby, tím byl vyšší pokles BMI

Také nemocní, kteří měli špatnou kompenzaci diabetu s vysokými hladinami HbA<sub>1c</sub>, vykazovali významně **vyšší pokles** hmotnosti v období **před** zahájením inzulínové léčby.

Jeden zajímavý vztah ukázalo statistické zpracování našeho souboru, pokud jde o změny glykovaného hemoglobinu: čím vyšší byl věk nemocného při stanovení diagnózy DM2,

tím **většího** zlepšení hodnot HbA<sub>1c</sub> inzulínová léčba dosáhla.

Současně se snižující se hmotností nemocných od manifestace DM2 do nutnosti zahájit

léčbu inzulinem se zvyšovala hodnota HbA<sub>1c</sub>. A naopak – po zahájení podávání inzulinu se sice zvyšovala (mírně) hmotnost, ale současně se významně snižovala hodnota HbA<sub>1c</sub>.

S dalšími charakteristikami našeho sledovaného souboru nás seznamují tabulky 5, 6 a grafy 1–3.

Z posledního uvedeného grafu je velmi zřetelně vidět, jak se inzulínová léčba změnila směrem k intenzivnímu inzulínovému režimu. Třikrát a vícekrát denně podávaný inzulin byl po 4–6 letech inzulínové léčby režimem, který se v porovnání se zahájením inzulínové léčby **zdvojnásobil**. Naproti tomu se významně snížil počet nemocných aplikujících inzulin v jedné denní dávce, a to třikrát!

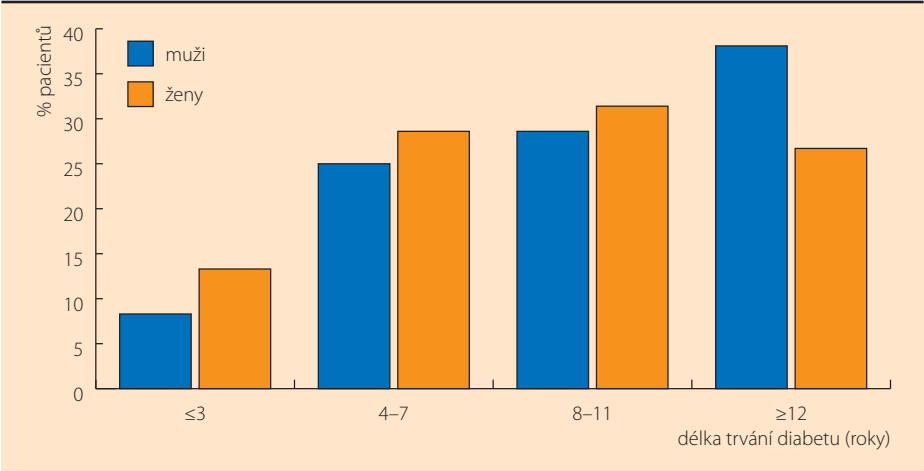
Průměrné denní dávky inzulinu zdaleka nedosahovaly takových hodnot, jaké známe z řady

Tabulka 6. Procentuální zastoupení nemocných podle aplikace inzulinu

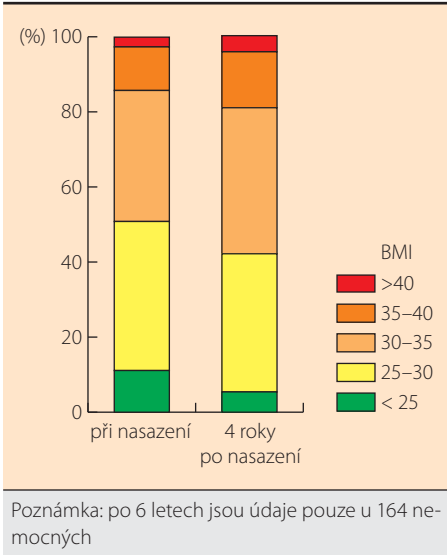
| Období            | 1× denně (%) | 2× denně (%) | 3 a vícekrát denně (%) |
|-------------------|--------------|--------------|------------------------|
| zahájení inzulinu | 31,4         | 33,5         | 35,1                   |
| po 2 letech       | 13,9         | 27,3         | 58,8                   |
| po 4 letech       | 8,1          | 30,3         | 61,6                   |
| po 6 letech       | 8,9          | 28,6         | 62,5                   |

Poznámka: po 6 letech jsou údaje pouze u 164 nemocných

Graf 2. Rozložení délky trvání diabetu před nasazením inzulinu



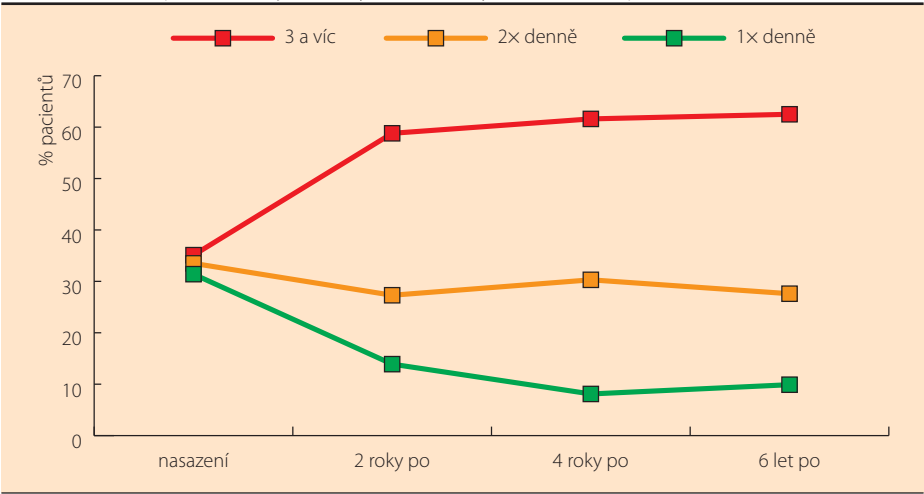
Graf 1. Rozložení BMI při nasazení inzulinu a 4 roky po nasazení inzulínové léčby



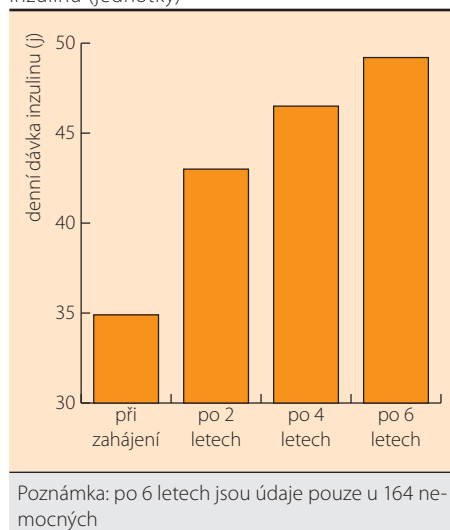
Tabulka 5. Rozložení délky trvání diabetu před zahájením inzulinu (roky)

| Trvání DM (roky) | N  | %    |
|------------------|----|------|
| ≤ 3              | 21 | 11,1 |
| 4–7              | 51 | 27,0 |
| 8–11             | 57 | 30,2 |
| ≥ 12             | 60 | 31,7 |

Graf 3. Procenta pacientů na jednotlivých inzulínových režimech v průběhu času



**Graf 4.** Změny průměrných denních dávek inzulínu (jednotky)



zahraničních publikací (především amerických). Minimální zahajovací i pokračovací denní dávky inzulínu bez ohledu na počet injekcí denně byly 12–20 j. Maximální denní dávky při inzulínovém režimu 1x denně byly 32–75 j. V režimu 3x denně měl pouze 1 nemocný v období 1 roku denní dávku 120 j, která byla později snížena na 96 j. Pokud vyloučíme tohoto nemocného, pak se maximální denní dávky ostatních pohybovaly mezi 32–80 j podle inzulínového režimu. Nezaznamenali jsme žádný statisticky významný rozdíl mezi dávkami HM inzulínu a inzulínovými analogy – nicméně je nutné podotknout, že téměř všichni nemocní zahájili svoji inzulínovou léčbu HM inzulínu a někteří v průběhu let byli převedeni na inzulínová krátce působící analogy.

**Poznámka autorky:** všichni nemocní byli převáděni na léčbu inzulínem po selhání léčby PAD (kombinace sulfonylureových derivátů s metforminem) a v prvním roce nebyla významně perorální léčba měněna (jen byly minimálně upravovány u několika nemocných denní dávky). V dalších letech sledování byla pouze u 2 nemocných léčba PAD ukončena a nemocní zůstali léčeni inzulínem v monoterapii.

## Diskuze

Je zajímavé, kolik pozornosti je v poslední době věnováno nepříznivému zvyšování hmotnosti po zahájení léčby inzulínem nemocným s DM2 při déletrvající neuspokojivé kompenzaci jejich cukrovky. Ale zvyšování hmotnosti jako průvodní jev po zahájení inzulínové léčby známe již velmi dlouho také u nemocných s DM 1. typu (DM1). Známa studie DCCT kromě počá-

tečního zvýšení BMI prokázala i významně vyšší přibývání na hmotnosti ve skupině nemocných léčených IIT (intenzifikovanou inzulínovou terapií) v porovnání se skupinou nemocných na konvenčních inzulínových režimech. Nemocní, kteří v prvních týdnech a měsících přibrali na hmotnosti nejvíce, byli ti, kteří: 1) měli nejhorší kompenzaci diabetu před léčbou a 2) ztratili nejvíce na hmotnosti před zahájením inzulínové léčby (14). Většina přírůstku hmotnosti je často i v odborné literatuře označovaná jako „znovunabrání hmotnosti“, „návrat své hmotnosti“, „získání své hmotnosti“, což naznačuje, že nemocný získává svoji hmotnost, kterou by měl, kdyby neonemocněl diabetem (15). Na druhé straně je třeba brát v úvahu, že endogenní inzulín má v organismu jinou cestu: prvně prochází játry, která odstraňují 50% jeho produkce před vstupem inzulínu do periferního řečiště. Subkutánně podaný inzulín má v periferním řečišti významně vyšší hladinu než v játrech a exces energie je potom ukládán jako tuk (inzulínem stimulovaná lipogeneze) (16).

## Závěr

Hmotnost a BMI jsou jasně dokumentovány jako nezávislé rizikové faktory předčasné mortality, a další zvyšování hmotnosti u již obézních diabetiků 2. typu může tedy ovlivnit nepříznivě jejich kardiovaskulární riziko. Z druhé strany je spravedlivé připomenout, že inzulínová léčba může KV naopak snížit – a to nejenom redukcí hladin glykemií, ale také příznivým ovlivněním přítomné dyslipidemie (snížení hladiny triglyceridů a zvýšení HDL cholesterolu). V poslední době je prokazován protizánětlivý účinek inzulínu podávaného nemocným s DM2, což také potencionálně snižuje kardiovaskulární riziko diabetiků. Je nezbytné, aby výše uvedené skutečnosti měl na mysli nejenom ošetřující lékař navrhuující inzulínovou léčbu nemocnému s DM2, ale také je nezbytné o příznivém vlivu inzulínové terapie i jejích možných nepříznivých průvodních jevech (hypoglykemie, zvyšování hmotnosti) nemocného řádně poučit a vysvětlit, jak lze těmto jevům předcházet.

Naše vlastní zkušenosti ze sledování MOTUDI nás ale přesvědčují, že léčbu inzulínem nemusí vždy provázet významnější zvýšení hmotnosti. Je potřebný komplexní pohled na vývoj hmotnosti individuálního nemocného a brát v úvahu nejenom změny po zahájení inzulínoterapie, ale také změny hmotnosti od počátku manifestace DM, a dokonce i v období před diabetem.

*Autorka děkuje celé studijní skupině lékařek za vzornou spolupráci*

## Literatura

1. Cohen M, Crosbie C, Cusworth L, Zimmet P. Insulin-not always a life sentence: withdrawal of insulin therapy in non-insulin dependent diabetes. *Diabetes Res.* 1984; 1(1): 31–34.
2. Holman RR, Steemson J, Turner RC. Sulphonylurea failure in type 2 diabetes: treatment with a basal insulin supplement. *Diabet Med.* 1987; 4(5): 457–462.
3. Turner RC, Holman RR. Insulin use in NIDDM. Rationale based on pathophysiology of disease. *Diabetes Care* 1990; 13(9): 1011–1020.
4. Straumann M, Staffelbach O, Sonnenberg GE, et al. Advantages and disadvantages of insulin therapy in elderly diabetics with asymptomatic hyperglycemia. *Schweiz Med Wochenschr.* 1979; 1, 109(46): 1816–1820.
5. Heine RJ. Insulin treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1988; 2(2): 477–492.
6. Genuth S. Insulin use in NIDDM. *Diabetes Care* 1990; 13(12): 1240–1264.
7. Heller S. Weight gain during insulin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004; 65(Suppl 1): S23–S27.
8. Henry RR, Gumbiner B, Ditzler T, et al. Intensive conventional insulin therapy for type II diabetes. Metabolic effects during a 6-month outpatient trial. *Diabetes Care* 1993; 16(1): 21–31.
9. Kudlacek S, Scherthaner G. The effect of insulin treatment on HbA<sub>1c</sub>, body weight and lipids in type 2 diabetic patients with secondary-failure to sulfonylureas. A five year follow-up study. *Horm Metab Res.* 1992; 24(10): 478–483.
10. deFine Olivarius N, Andreassen AH, Siersma V, et al. Changes in patient weight and impact of antidiabetic therapy during the first 5 years after diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49: 5058–2068.
11. Larger E, Rufat P, Dubois-Laforgue D, Ledoux S. Insulin Therapy Does Not Itself Induce Weight Gain in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(10): 1849–1850.
12. Russell-Jones D, Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes-causes, effects and coping strategies. *Diabetes Obes Metab.* 2007; 9(6): 799–812.
13. McFarlane SI. Insulin therapy and type 2 diabetes: management of weight gain. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2009; 11(10): 601–607.
14. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group: Adverse events and their association with treatment regimens in the Diabetes Control and Complication Trial. *Diabetes Care* 1995; 18: 1415–1427.
15. Larger E. Weight gain and insulin treatment. *Diabetes Metab.* 2005; 31: 4551–4556.
16. Fritsche A, Haring H. At last a weight neutral insulin? *International Journal of Obesity* 2004; 28(Suppl 2): 541–546.

*Článek přijat redakcí: 6. 6. 2011  
Článek přijat k publikaci: 25. 7. 2011*

**prof. MUDr. Jindřiška  
Perušicová, DrSc.**

*Interní klinika FN Motol  
V Úvalu 84, 150 18 Praha 5  
jindra.perusicova@lfmotol.cuni.cz*

