

## Efficacia e sicurezza di insulina lispro versus insulina umana regolare in diabetici tipo 2 affetti da cirrosi epatica non alcolica

Safety and efficacy of lispro insulin versus regular human insulin in type 2 diabetes patients with nonalcoholic liver cirrhosis



S. Gentile<sup>1</sup>, F. Strollo<sup>2</sup>, G. Guarino<sup>3</sup>, M. Romano<sup>3</sup>,  
M. Masarone<sup>4</sup>, S. Genovese<sup>5</sup>, A. Ceriello<sup>6</sup>

### RIASSUNTO

**Scopo** Confrontare il controllo metabolico sotto lispro vs insulina umana ricombinante regolare (RHI) in pazienti con diabete mellito di tipo 2 (DM2) non rispondente a sola dieta, contemporaneamente affetti da cirrosi epatica non alcolica compensata (CLD).

**Metodi** 60 soggetti con diabete di tipo 2 e CLD sono stati randomizzati a trattamento con RHI o lispro per un periodo di 12 settimane. Nell'ultima settimana di ciascun braccio di trattamento è stato applicato sensore per il monitoraggio glicemico continuo su siero (CGMS).

**Risultati** CGMS ha mostrato escursioni glicemiche superiori con RHI che con lispro ( $p < 0,01$ ), livelli più bassi di glucosio nella fase tardiva post-assorbimento ( $p < 0,05$ ) e ancor più durante la notte ( $p < 0,01$ ). Aree incrementali sotto la curva (AUC  $\Delta$ ) erano indistinguibili per l'insulinemia, ma significativamente inferiori per il glucosio; in dettaglio, l'insulinemia ha raggiunto precocemente il picco più alto con escursioni glicemiche e inferiori con lispro

rispetto a RHI ( $p < 0,05$   $p < 0,001$ , rispettivamente). Gli episodi ipoglicemici erano significativamente inferiori con lispro rispetto a RHI ( $p < 0,001$ ).

**Conclusioni** Lispro consente di ottenere livelli postprandiali di glucosio precoci e inferiori rispetto a RHI, con una significativa riduzione degli episodi ipoglicemici ( $p < 0,001$ ). Questo risultato potrebbe dipendere sia dal suo profilo farmacocinetico più fisiologico sia dalla sua precocità di azione e quindi dalla sua maggiore inibizione della produzione epatica di glucosio. Lispro potrebbe quindi rappresentare il trattamento di scelta per le persone con diabete di tipo 2 e CLD compensata.

**Parole chiave** Diabete mellito, Cirrosi epatica, Lisproinsulin, Ipoglicemia.

### SUMMARY

**Aim** To compare metabolic control under lispro vs recombinant regular human insulin (RHI) in people with diet-unresponsive type 2 diabetes mellitus (T2DM) and compensated non-alcoholic liver disease (CLD).

**Methods** 60 people with T2DM and CLD were randomly allocated to RHI or lispro according to a 12 week period. A 1-week continuous serum glucose monitoring (CGMS) session was performed at the end of each treatment period.

**Results** CGMS showed higher glycemic excursions under RHI than under lispro ( $p < 0,01$ ) with lower glucose levels in the late post-absorption phase ( $p < 0,05$ ) and even more during the night ( $p < 0,01$ ). Incremental areas under the curve ( $\Delta$  AUC) were undistinguishable for insulin but lower for glucose, while insulin peaked higher and earlier and glycemic excursions were lower

1 Unit of Internal Medicine, Department of Clinical and Experimental Medicine, Second University of Naples.

2 Endocrinology and Diabetes Unit, St. Peter's Hospital FBF, Rome.

3 Unit of Gastroenterology, Department of Clinical and Experimental Medicine, Second University of Naples.

4 Internal Medicine and Hepatology Unit, University of Salerno.

5 Diabetes and Metabolic Disease Unit, Cardiovascular Department, IRCCS Multimedita, Sesto San Giovanni (MI).

6 Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS) and Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona.

with lispro than with RHI ( $0.05 < p < 0.001$ ). Hypoglycemic episodes were significantly lower with lispro compared with RHI ( $p < 0.001$ ).

**Conclusions** Lispro guaranteed lower early postprandial glucose levels and late postprandial hypoglycemic rates than RHI. These effects might depend on its faster/shorter-living effects, as well as, to the lower liver glucose output expected from its earlier hepatic distribution. Therefore lispro might represent the treatment of choice for people with T2DM and compensated CLD.

**Key words** Diabetes mellitus, Liver cirrhosis, Lispro insulin, Hypoglycemia.

## INTRODUZIONE

Il diabete mellito tipo 2 (DMT2) è un fattore di rischio per patologia epatica cronica<sup>(1-3)</sup>. Viceversa il diabete può presentarsi come complicanza della cirrosi (un tempo definita come *diabetes hepatogenus*)<sup>(4)</sup>. Il DMT2 è clinicamente riconoscibile in circa il 30% dei soggetti con cirrosi epatica<sup>(5,6)</sup>, anche se l'80% dei pazienti con glicemia a digiuno normale presenta una risposta al carico orale di glucosio standard (OGTT) di tipo francamente diabetico<sup>(6,7)</sup>.

Il trattamento del diabete nei pazienti cirrotici è complesso a causa dell'insufficienza epatica e della epatotossicità alcuni farmaci ipoglicemizzanti e, inoltre, pochi studi hanno valutato l'efficacia e la sicurezza di una somministrazione a lungo termine dei farmaci antidiabetici in questi pazienti, né esistono linee guida per il trattamento ipoglicemizzante nei diabetici cirrotici. Tuttavia, nei pazienti con DMT2 ed epatopatie croniche si aprono nuove prospettive terapeutiche rispetto al passato per l'acquisizione di nuove conoscenze su farmaci "vecchi" e "nuovi" come per la metformina nella prevenzione del cancro e nella riduzione del rischio di morte<sup>(8,9)</sup>, il pioglitazone nella NAFLD<sup>(9-12)</sup>, l'acarbiosio, specie nei soggetti con encefalopatia porto-sistemica (EPS)<sup>(13,14)</sup>, o ancora gli inibitori del DPP-4 per molteplici effetti, anticancro e sulla matrice extracellulare<sup>(15-18)</sup>, così come per i GLP-1Ras nei soggetti con NASH o NAFLD, per l'effetto sulla riduzione del peso corporeo, della massa grassa e dei lipidi plasmatici, ma anche per la redistribuzione del tessuto adiposo con riduzione di quello accumulato nel fegato e con conseguente riduzione dei livelli di transaminasi, della fibrosi e dell'infiammazione<sup>(19)</sup>. Tuttavia farmaci di largo uso come i secretagoghi restano controindicati, sia per la loro farmacocinetica, che per l'elevato rischio di ipoglicemia, particolarmente pericoloso in soggetti epatopatici con poten-

ziale rischio di EPS<sup>(4, 14, 20)</sup>. In ogni caso la terapia insulinica resta la base del trattamento dei soggetti con diabete e cirrosi<sup>(21)</sup>, sia nelle fasi avanzate di malattia, specie in presenza di sarcopenia e di elevata insulino-resistenza, sia per la maggiore "potenza" rispetto agli ipoglicemizzanti orali.

Se quindi la terapia insulinica assume un ruolo di primaria importanza dei diabetici con epatopatie croniche (CLD) e se l'associazione tra le due malattie è piuttosto frequente, è molto probabile che ciascun diabetologo si debba confrontare in alcuni pazienti con una terapia ipoglicemizzante complessa e particolarmente delicata per il rischio di ipoglicemia di questi soggetti. Va anche detto che non esistono linee guida sull'uso di uno specifico schema insulinico e sulle preparazioni insuliniche più vantaggiose e sicure. Intuitivamente lo schema basal-bolus sembra quello più indicato, ma se si prendono in considerazione i dati di vendita di analoghi rapidi e di insulina regolare umana (RHI) salta all'occhio come quest'ultima preparazione sia ancora molto usata in Italia, né viceversa, sono stati mai prodotti dati di confronto tra i due tipi di insulina in una popolazione "speciale" come quella dei diabetici cirrotici.

Lo scopo del presente studio è stato quello di confrontare l'efficacia e la sicurezza di analogo dell'insulina lispro versus RHI nei pazienti diabetici tipo 2 e CLD compensata.

## MATERIALI E METODI

### Pazienti

Tutti i pazienti hanno dato il loro consenso informato a partecipare allo studio, che è stato condotto secondo le linee guida di buona pratica clinica e in conformità con la Dichiarazione di Helsinki del 1975, modificata nel 1983. Lo studio è stato inoltre approvato dal Comitato Etico locale.

I criteri di inclusione prevedevano che i pazienti fossero DMT2, in classe A o B secondo Child-Pugh e con glicemia a digiuno tra 120 e 160 mg/dl e livelli post-prandiali oltre 180 mg/dl nel corso degli ultimi tre mesi. I criteri di esclusione erano di Child-Pugh in stadio C, presenza di ascite e/o edemi periferici, encefalopatia epatica, disturbi funzionali della motilità gastro-intestinale e ipoglicemia inavvertita, neoplasie, clearance creatinica  $< 50$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Pazienti in classe C di Child-Pugh non sono stati inclusi nello studio, per la complessità del trattamento (spesso infusione endovenosa di farmaci, così come necessità di instaurare nutrizione parenterale) e la frequente necessità di usare farmaci potenzialmente attivi sulla motilità intestinale e l'assorbimento degli

alimenti (ad esempio lattulosio e antibiotici) avrebbero potuto compromettere la standardizzazione e la tempistica dei pasti e della loro composizione.

Sono stati arruolati 60 soggetti consecutivi rispondenti ai criteri di inclusione e disponibili a firmare il consenso informato e la liberatoria sulla privacy. I principali parametri clinici dei soggetti arruolati sono riassunti nella tabella 1.

Per confrontare gli effetti HRI (Humulin R®) prandiale con quelli ottenuti con lispro (Humalog®), mantenendo adeguati livelli di glucosio a digiuno con il rischio più basso possibile di ipoglicemia notturna, tutti hanno ricevuto insulina glargine in bed-time. Tutti i farmaci sono stati prescritti secondo le buone norme di pratica clinica, senza chiedere supporto alle ditte produttrici.

La diagnosi di CLD è stata posta clinicamente e confermata mediante biopsia epatica, e in base a criteri accettati a livello internazionale, per diabete tipo 2<sup>(21-24)</sup>. La funzione epatica è stata valutata in base ai criteri di Child-Pugh<sup>(23)</sup>.

**Tabella 1** Principali parametri descrittivi della casistica studiata; 16 soggetti erano HBsAg+ve, 36 HCV-Ab+ve e 10 positivi per entrambi i virus.

CASI (n.)	60
ETÀ MEDIA ± DS (anni)	56±7
SESSO (M/F)	46/62
BODY MASS INDEX (kg/m <sup>2</sup> )	27.9±1.6
DURATA NOTA DEL DIABETE (anni)	10±5
GLICEMIA A DIGIUNO (mg/dl)	148±41
GLICEMIA POST-PRANDIALE (mg/dl)	277±47
HBA1C* (IFCC mmol/mol; NGSP %)	74±7.3; 8.9±0.9
AST (x valore massimo normale)	1.8±0.5
ALT (x valore massimo normale)	2.1±0.8
BILIRUBINA TOTALE (mg/dl)	37.6±10.3
ALBUMINA SIERICA (g/dl)	4.6±0.6
AMMONIEMIA (mmol/l)	62.4±1.8
CONTA PIASTRINICA (n/mm <sup>3</sup> × 10 <sup>3</sup> )	122±21
ATTIVITÀ PROTROMBINICA (%)	63±16
CHILD CLASSE: A (n.)	46
CHILD CLASSE: B (n.)	14

## Disegno dello studio

In tutti i partecipanti eleggibili per lo studio, durante le prime 2 settimane è stata ottimizzata la dose di glargine somministrata bed-time (fase di run-in), ripetuta ogni 24±2 ore per tutta la durata dello studio. Durante lo stesso periodo, i pazienti già in trattamento con NPH o con pre-miscele di insulina regolare/ NPH sono stati trasferiti a terapia con glargine in dose inferiore del 20% rispetto a quella originale. La glargine è stata poi titolata individualmente per ottenere una glicemia mattutina a digiuno di 90-110mg/dl. Ulteriori modifiche sono state apportate bisettimanalmente in base alla mediana delle misurazioni capillari mattutine degli ultimi 3-4 giorni.

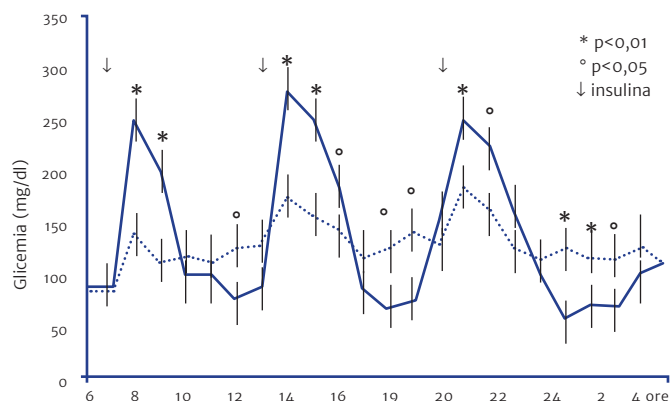
Durante la fase di run-in ogni paziente e almeno uno dei suoi caregiver sono stati istruiti su come auto-monitorare la glicemia capillare con gli strumenti loro consegnati (Accu-Chek Aviva®, e Accu-Chek-Softclix® pungidito, Roche diagnostics, Germany) e su come riconoscere e trattare l'ipoglicemia.

Dopo il periodo di run-in i partecipanti sono stati randomizzati a RHI (somministrata 30 minuti prima di ogni pasto) o lispro (somministrata 5 minuti prima).

I pazienti sono stati monitorati per un periodo di 12 settimane e durante le visite programmate è stato effettuato lo scarico dei dati su piattaforma elettronica (ACCU-CHEK Smart Pix®, Roche Diagnostic, Germany). Durante l'intero periodo di osservazione, incluso il periodo di run-in, sono stati evitati lattulosio, antibiotici e altri farmaci in grado di modificare la motilità intestinale.

Tutti i pazienti hanno seguito la stessa dieta normocalorica suddivisa in tre pasti giornalieri consumati alle ore 7, 13, 19 ±30 min (20% di proteine, 20% di grasso, 60% di carboidrati complessi) da un mese prima e fino alla fine dello studio. A ogni visita, veniva deciso se modificare le dosi di insulina prandiale in base dei livelli di glicemia capillare post-prandiale, con l'obiettivo di mantenere tali livelli a 2 ore dal pasto tra 160 e 180 mg/dl. La dose di glargine è stata titolata secondo il seguente algoritmo: per glicemie a digiuno <180 mg/dl o se la glicemia postprandiale era <120 mg/dl e/o pre-prandiale glicemia era 180 mg/dl, il dosaggio è stato ridotto del 10-20%; se la glicemia a digiuno era ≥140 mg/dl il dosaggio è stato aumentato del 10-20%.

Sono stati valutati i seguenti parametri: (i) ogni settimana glicemia a digiuno e post-prandiale capillare (profilo glicemico plasmatico su 24 ore); (ii) esame fisico e questionario su sintomi da ipoglicemia ogni 4 settimane; (iii) alle settimane -2, 1, 6 e 12:



**Figura 1** Monitoraggio continuo della glicemia sotto lispro (linea tratteggiata) e insulina umana regolare (linea continua) nell'arco delle 24 ore. Basalizzazione per entrambi i gruppi con glargine in bedtime. Le frecce indicano i boli di insulina prandiale.

HbA<sub>1c</sub>, AST, ALT, bilirubina totale, albumina sierica,  $\gamma$ -glutamyl-transferasi, fosfatasi alcalina, azotemia, creatinina sierica, conta dei globuli rossi e bianchi; (iv) monitoraggio glicemico continuo sottocutaneo (CGMS) è stato eseguito durante l'ultima settimana di ogni braccio di trattamento mediante DEXCOM (6340 Sequence Drive, San Diego, CA 92121 USA), come descritto in figura 1. Per valutare il profilo insulinemico delle due insuline studiate è stato eseguito il dosaggio di insulina in 7 soggetti dopo pasto misto standard come descritto in figura 3.

### Dosaggi

L'insulinemia è stata misurata mediante radioimmunoassay (RIA) (Insulin-RIABED, Abbott Diagnostics, Roma-Italia), HbA<sub>1c</sub> mediante HPLC (Bio-Rad, Milano-Italia), con variazioni interassay/intraassay <4%, <5% e <2% nel nostro laboratorio, rispettivamente. Gli altri parametri sono stati analizzati nel Laboratorio Centrale della Seconda Università di Napoli dalla routine Roche Diagnostics (Italia) utilizzando metodi enzimatici con controlli e standard internazionali.

### Outcome primario: controllo glicemico

I valori di glicemia pre- e post-prandiali (dopo 2 e 4 ore), nonché alle ore 03.00 archiviati nelle memorie dei glucometri sono stati trasferiti su piattaforma informatizzata. I valori glicemici sono stati inoltre rilevati in caso di sintomi riferibili a ipoglicemia. Sono state valutate le curve glicemiche giornaliere per ogni braccio di trattamento (CGMS).

### Outcome secondario: safety

È stata valutata l'associazione tra insulina prandiale e frequenza di ipoglicemia, definita come valori <70

mg/dl (39 mmol/l) in accordo con gli standard ADA (24). Gli episodi ipoglicemici sono stati considerati seri in caso di perdita di coscienza o necessità di intervento di altra persona o in caso di ricovero ospedaliero per ipoglicemia documentata. Altri parametri di laboratorio sono stati valutati prima e dopo ogni braccio di trattamento.

### Statistica

La stima del campione da studiare per ottenere una potenza statistica del 90% con un errore alfa dello 0,02% per raggiungere la significatività statistica minima era di 50 soggetti, calcolato in base all'outcome primario. Considerata la presenza di un outcome secondario e la possibilità di drop-out, abbiamo deciso di aumentare la dimensione del campione a 60 soggetti. I risultati sono stati espressi come media  $\pm$  SD o %. Le differenze di trattamento e di sequenza osservati sono stati testati con analisi della varianza (ANOVA) a due code e con test t di Student con il 95% intervalli di confidenza (CI) per le variabili parametriche e mediante test U di Mann-Whitney per le variabili non parametriche. Il test del  $\chi^2$  con correzione di Yates o test esatto di Fisher sono stati utilizzati per confrontare le variabili categoriche. La significatività statistica inferiore è stata fissata per valori di  $p < 0.05$ . Tutte le valutazioni sono state eseguite utilizzando software SPSS/PC+ (Norusis Inc., Illinois, USA).

## RISULTATI

Durante lo studio non sono stati osservati drop-out e tutti i partecipanti hanno mantenuto una funzione epatica stabile secondo punteggio di Child-Pugh. Non sono stati registrati eventi avversi o complicanze correlate alla cirrosi, né effetti collaterali clinicamente rilevanti nel corso dello studio. Dopo la randomizzazione, 31 soggetti sono stati trattati con lispro e 29 con RHI.

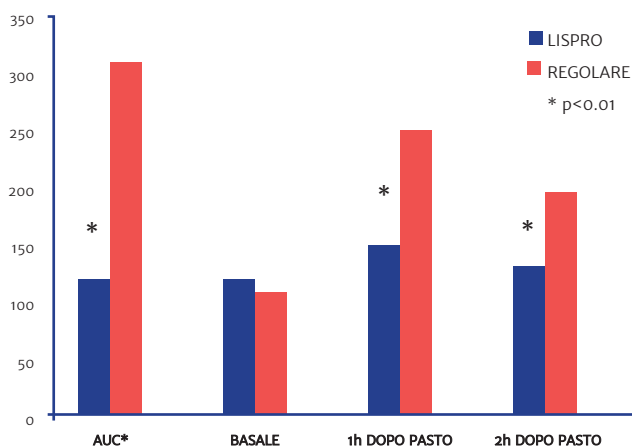
### Outcome primario: controllo glicemico

L'outcome primario era rappresentato dal controllo glicemico in pazienti con diabete di tipo 2 e CLD, atteso come migliore con lispro che con RHI.

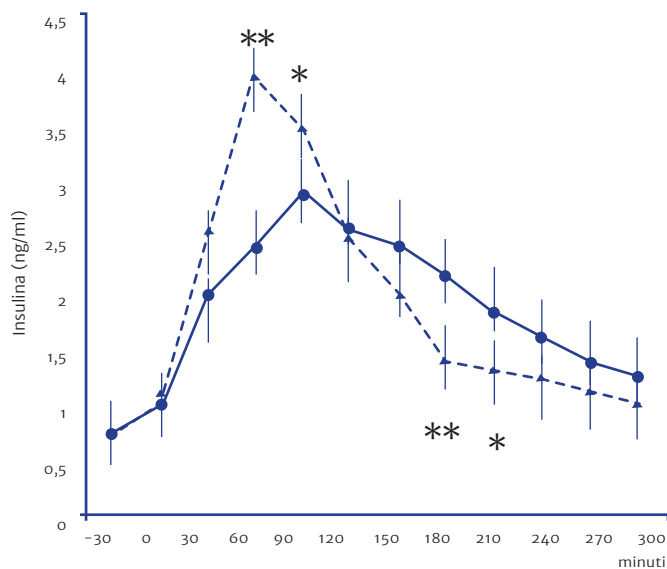
I valori medi e le SD dei profili glicemici nelle 24 ore sono descritti in figura 1. Nonostante il fatto che il dosaggio totale di insulina era praticamente lo stesso nei due gruppi ( $50 \pm 6$  per RHI vs  $51 \pm 4$  UI/die per lispro;  $p = ns$ ), i livelli di glucosio in fase post-prandiale tardiva (dopo 3-4 ore) e di notte (01.00 a 3:00) erano significativamente inferiori ( $p < 0.01$ ) con RHI e tendenti all'ipoglicemia. Le glicemie a digiuno, come

espresso dai tre valori pre-pasto, sono risultati simili nei due gruppi, mentre i livelli post-prandiali precoci (dopo di 1h e 2h) erano significativamente più alti dopo RHI che dopo lispro. Le aree sottese dalle curve di concentrazione plasmatica (AUC,  $mg \times h/ml$ ) e le escursioni glicemiche cumulative pre-post pasto (sia a 1h che a 2h dal pasto) erano significativamente più elevate nei soggetti trattati con RHI che con lispro, nonostante che i valori basali fossero sovrapponibili (Figura 2).

Nella figura 3 è ben evidente il profilo dei livelli insulinemici ottenuti dopo somministrazione di 10U di



**Figura 2** Confronto tra i parametri glicemici (M+DS) dopo insulina lispro e umana regolare. AUC: Area sotto la curva ( $mg \times h/ml$ ); Glicemia Basale, 1 h dopo pasto e 2 h dopo pasto ( $mg/dl$ ).



**Figura 3** Curve insulinemiche medie ( $\pm DS$ ) dopo pasto misto standard e somministrazione (5 min prima) di 10 UI di Lispro (linea tratteggiata) e di insulina umana regolata (30 min prima; linea continua) in 7 soggetti diabetici e con cirrosi epatica compensata; \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ . Le aree di concentrazione plasmatica sotto la curva (AUC  $ng \times h/ml$ ) erano  $12,4 \pm 3$  vs  $11,4 \pm 4$ , rispettivamente,  $p$  n.s.).

lispro o di 10U di RHI in 7 soggetti dopo pasto misto standard, riproducendo quanto già da tempo noto, rispetto alla precocità di azione di lispro rispetto ad RHI.

## Outcome secondario: safety

### 1. Effetti collaterali e parametri di sicurezza

Quattro pazienti del gruppo lispro e 6 del gruppo RHI hanno lamentato lievi disturbi, scomparsi spontaneamente durante i primi 10 giorni di trattamento (prevalentemente di tipo gastrointestinale come nausea, dispepsia o cefalea) ( $p = n.s.$ ).

Lievi variazioni del peso corporeo, non significative rispetto al basale sono state osservate in entrambi i gruppi ( $78,6 \pm 4$  kg vs  $78 \pm 6$  kg con lispro, e  $77 \pm 5$  vs  $76 \pm 4$  kg con insulina regolare, rispettivamente;  $p$ : ns).

Nella tabella 2 sono sintetizzate le variazioni in % dei principali parametri biochimici di sicurezza. Dal suo esame emergono tra i due gruppi di trattamento piccole, ma significative, differenze dei parametri di funzione epatica, con variazioni più contenute nel gruppo lispro. Tra i parametri ematologici una significativa differenza è emersa solo per la conta dei leucociti, significativamente inferiore nel gruppo lispro.

### 2. Ipoglicemia

Non sono stati osservati episodi di ipoglicemia grave durante lo studio. La frequenza di ipoglicemia è stata definita come segue: a) *basale* come media del periodo di run-in, b) *effetto del trattamento* come la media delle ultime due settimane di ogni periodo di trattamento. Una frequenza *basale* simile è stata osservata nei due gruppi ( $7,4 \pm 4,0$  vs  $7,6 \pm 3,8$  episodi/settimana, rispettivamente;  $p = ns$ ) mentre l'*effetto del trattamento* è stato inferiore nel gruppo lispro (da  $7,4 \pm 4,0$  a  $1,3 \pm 0,5$  episodi/settimana;  $p < 0,01$ ) rispetto a nessun cambiamento con RHI ( $7,6 \pm 3,8$  vs  $8,5 \pm 3,2$  episodi/settimana;  $p = ns$ ). Il risultato complessivo è una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi alla fine del trattamento ( $8,5 \pm 3,2$  episodi/settimana nel gruppo RHI vs.  $1,3 \pm 0,5$  episodi/settimana nel gruppo lispro;  $p < 0,01$ ).

## DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

I pazienti cirrotici in stadio avanzato di malattia, in classe C Child-Pugh, non sono stati inclusi nello studio, perché necessitano uno specifico approccio sperimentale indipendente, perché sono molto difficili da trattare con insulina in modo standardizzato a

**Tabella 2** Variazioni percentuali (M±DS) e significatività dei principali parametri di safety a fine trattamento rispetto al basale. RHI = Regular Human Insulin.

	LISPRO	RHI	T	P
<b>SOGGETTI (n.)</b>	31	29	—	—
<b>AMMONIEMIA</b>	-9±5	-7±9.4	1.952	0.0522
<b>AST</b>	+1.0±0.5	+2.1±0.5	16.1666	<0.0001
<b>ALT</b>	+1.1±0.6	+2.3±0.6	14.6969	<0.0001
<b>G-GT</b>	+1.3±0.6	+2.2±0.6	11.027	<0.0001
<b>FOSFATASI ALCALINA</b>	-4±0.5	-5±1.2	-7.9441	<0.0001
<b>ALBUMINA SIERICA</b>	+1.8±0.6	+2.1±0.5	3.9918	0.0001
<b>BILIRUBINA TOTALE</b>	+2.4±3.4	+3.7±0.8	3.8679	0.0001
<b>ATTIVITÀ PROTROMBINICA</b>	-2.1±2.1	-2.4±3.4	0.7802	0.4362
<b>UREA PLASMATICA</b>	+0.5±0.1	+0.8±0.2	-13.9427	<0.0001
<b>CREATININA</b>	+0.9±0.1	+1.1±0.3	-6.5727	<0.0001
<b>CONTA ERITROCITI</b>	+3.3±1.2	+3.5±1.3	-1.1748	0.2414
<b>HB</b>	+1.2±0.6	+1.8±0.4	8.6469	<0.0001
<b>CONTA LEUCOCITI</b>	+1.3±1.7	+2.4±1.9	4.4838	<0.0001
<b>CONTA PIASTRINE</b>	+1.8±6.4	+2.1±7.2	0.3236	0.7465

causa del loro frequente stato catabolico con indice di massa corporea molto basso e tessuti insulino-sensibili come muscoli, tessuto adiposo e fegato gravemente compromessi e, inoltre, per l'elevato livello di insulino-resistenza<sup>(25,26)</sup>. D'altra parte il fegato svolge un ruolo centrale nel mantenimento dell'omeostasi glicemica in individui normali senza diabete, il fegato, inoltre, media diversi processi, tra cui la produzione epatica di glucosio. Le alterazioni della funzionalità epatica possono influire anche sugli effetti ipoglicemizzanti dell'insulina<sup>(27,28)</sup>. La gestione della glicemia a digiuno e post-prandiale nei diabetici con cirrosi può essere molto difficile e rappresentare una vera e propria sfida per il medico<sup>(29)</sup>. I risultati ottenuti con l'insulina detemir indicano che le persone con disfunzione epatica grave hanno AUC più basse rispetto ai controlli sani<sup>(30)</sup>; gli effetti della disfunzione epatica sulla farmacocinetica (PK) e farmacodinamica (PD) di glargine non sono stati studiati<sup>(22)</sup>. Le informazioni disponibili sugli analoghi rapidi indicano l'assenza di effetti dell'insufficienza epatica sulla PK di lispro e aspart<sup>(24-26)</sup>, mentre quelli relativi glulisina non sono stati ancora<sup>(26-28)</sup> definiti.

In mancanza di studi e di linee guida specifiche, nel trattamento dell'iperglicemia post-prandiale, sia lispro che RHI vengono utilizzati indifferentemente, nonostante i loro diversi profili farmacocinetici<sup>(31-34)</sup>. Il presente studio è volto a colmare questa lacuna. Nelle nostre mani lispro ha dimostrato di essere più efficace di RHI nel migliorare il controllo glicemico nelle persone con diabete di tipo 2 e cirrosi epatica compensata. In particolare, con lispro è stato osservato un tasso significativamente ridotto di episodi di ipoglicemia, associato a livelli di glucosio post-prandiali significativamente più bassi rispetto a RHI. Questi risultati sono in accordo con quanto già documentato nei soggetti senza CLD<sup>(35,36)</sup> e possono ben essere spiegati grazie all'effetto più rapido e più breve di lispro. Alterazioni epatiche morfologiche e funzionali possono causare alterazioni della clearance metabolica di insulina in pazienti con CLD, valutabile mediante dosaggio di C-peptide sierico<sup>(37)</sup>, per altro non dosato in questo studio. Viceversa, il comportamento delle curve di monitoraggio continuo della glicemia ha chiaramente evidenziato un profilo più fisiologico

con lispro rispetto a RHI, con una migliore gestione dei picchi iperglicemici postprandiali precoci e senza pericolose cadute glicemiche in fase pot-prandiale tardiva e notturna.

Questo comportamento di lispro in pazienti diabetici e con funzione epatica compromessa rappresenta un indubbio vantaggio per il clinico sia perché l'ipoglicemia può esacerbare danni cerebrali attraverso la glucopenia<sup>(37)</sup>, così come, shunt intra e/o extra-epatici, tipici della cirrosi avanzata possono compromettere l'efficacia di insulina alterandone la PK<sup>(38)</sup>.

Non siamo in grado di spiegare perché lispro abbia causato meno effetti collaterali rispetto RHI o perché i marcatori circolanti di citolisi e colestasi fossero migliori dopo lispro, ma questo studio non è stato designato con questa finalità. Possiamo ipotizzare solo che una più efficace e "fisiologica" insulinizzazione del tessuto epatico operata da lispro possa portare dei vantaggiosi effetti metabolici sul fegato. Sebbene ulteriori ricerche sono necessarie per indagare questo aspetto, il profilo di sicurezza migliore che abbiamo osservato con lispro è un ulteriore rilevante vantaggio sfruttabile nella pratica clinica, almeno in quei paesi in cui sono disponibili analoghi dell'insulina.

In conclusione, nei soggetti con cirrosi epatica compensata e diabete di tipo 2 che non rispondono alla sola dieta, lispro consente di ottenere un migliore controllo glicemico rispetto a RHI. Questo risultato potrebbe dipendere da una più fisiologica insulinizzazione con maggiore inibizione della produzione di glucosio epatico, più efficace e precoce. Inoltre, una minore frequenza di episodi ipoglicemici specie durante la notte con lispro che con RHI rappresenta un indubbio vantaggio sia in termini economici (un accesso al pronto soccorso per ipoglicemia si stima che abbia un costo tra 800 e 1000 euro) che sulla qualità di vita dei pazienti<sup>(39)</sup>. Sulla base di queste osservazioni ci sentiamo di consigliare lispro come prima opzione terapeutica per un'insulinizzazione prandiale nelle persone con cirrosi epatica compensata e diabete di tipo 2.

#### FONTI DI FINANZIAMENTO

Lo studio è stato finanziato con fondi di ricerca del Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica italiano, Roma.

#### CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno. SGle, GG, MR, FS, SGse, AC hanno fatto consulenze scientifiche, hanno partecipato ad advisory board e hanno tenuto letture scientifiche per

varie aziende farmaceutiche produttrici di farmaci ipoglicemizzanti.

#### BIBLIOGRAFIA

1. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 126:460-468, 2004.
2. Tolman KG, Fonseca V, Dalpiaz A, Tan MH. Spectrum of liver disease in type 2 diabetes and management of patients with diabetes and liver disease. *Diabetes Care* 30:734-743, 2007.
3. El-Serag HB, Everhart JE. Diabetes increases the risk of acute hepatic failure. *Gastroenterology* 122:1822-1828, 2002.
4. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Gonzalez-Gonzalez JA, Maldonado-Garza H. Liver cirrhosis and diabetes: Riskfactors, pathophysiology, clinical implications and management. *World J Gastroenterol* 15:280-288, 2009.
5. Hickman IJ, Macdonald GA. Impact of diabetes on the severity of liver disease. *Am J Med* 120:829-834, 2007.
6. Garcia-Compean D, Jaquez-Quintana JO, Lavalle-Gonzalez FJ, et al. The prevalence and clinical characteristics of glucose metabolism disorders in patients with liver cirrhosis: A prospective study. *Ann Hepatol* 11:240-248, 2012.
7. Del Vecchio Blanco C, Gentile S, Marmo R, Carbone L, Coltorti M. Alterations of glucose metabolism in chronic liver disease. *Diabetes Res Clin Pract* 8:29-36, 1990.
8. Bugianesi E, Gentile S, Manini R, Natale S, Vanni E, Villanova N et al. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in non-alcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol* 100:1082-90, 2005.
9. Harris K, Smith L. Safety and efficacy of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic hepatitis C. *Ann Pharmacother* 47:1348-52, 2013.
10. Petrides AS, Stanley T, Matthews DE, Vogt C, Bush AJ, Lambeth H. Insulin resistance in cirrhosis: prolonged reduction of hyperinsulinemia normalizes insulin sensitivity. *Hepatology* 28:141-9, 1998.
11. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 355:2297-307, 2006.
12. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 362:1675-85, 2010.
13. Gentile S, Turco S, Guarino G, Oliviero B, Annunziata S, Cozzolino D et al. Effect of treatment with acarbose and insulin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus associated with non-alcoholic liver cirrhosis. *Diabetes Obes Metab* 3:33-40, 2001.
14. Gentile S, Guarino G, Romano M, Alagia IA, Fierro M, Annunziata S et al. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin GastroenterolHepatol* 3:184-91, 2005.
15. Ito M, Kawaguchi T, Taniguchi E, Sata M. Dipeptidyl peptidase-4: a key player in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 19:2298-306, 2013.

16. Liu J, Wang G, Jia Y, Xu Y. GLP-1 receptor agonists: effects on the progression of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Metab Res Rev* 31(4):329-35, 2015.
17. Graefe-Mody U, Retlich S, Friedrich C. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of linagliptin. *Clin Pharmacokinet* 51:411-27, 2012.
18. Heise T, Graefe-Mody EU, Hüttner S, Ring A, Trommeshauser D, Dugi KA. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and tolerability of multiple oral doses of linagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor in male type 2 diabetes patients. *Diabetes Obes Metab* 11:786-94, 2009.
19. Wang XC, Gusdon AM, Liu H, Qu S. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on non-alcoholic fatty liver disease and inflammation. *World J Gastroenterol* 20:14821-30, 2014.
20. García-Compeán D, González-González JA, Lavalle-González FJ, González-Moreno EI, Villarreal-Pérez JZ, Maldonado-Garza HJ. Current Concepts in Diabetes Mellitus and Chronic Liver Disease: Clinical Outcomes, Hepatitis C Virus Association, and Therapy. *Dig Dis Sci* 13 [Epub ahead of print], 2015.
21. Standard italiani per la cura del diabetemellito AMD-SID 2014. <http://www.standarditaliani.it>.
22. Lantus (insulin glargine [rDNA origin] injection) [prescribing information]. Bridgewater, Sanofi-Aventis; March 2, 2007.
23. Pugh RPH, Murray-Layon IM, Dawson JL. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 60:646-649, 1973.
24. Standards of Medical Care in Diabetes 2015, ADA. *Diabetes Care* 38(Suppl. 1):S1 S93, 2015.
25. Bugianesi E, McCullough AJ, Marchesini G. Insulin resistance: a metabolic pathway to chronic liver disease. *Hepatology* 42:987-1000, 2005.
26. Soverini V, Persico M, Bugianesi E, Forlani G, Salamone F, Masarone M et al. HBV and HCV infection in type 2 diabetes mellitus: a survey in three diabetes units in different Italian areas. *Acta Diabetol* 48:337-343, 2011.
27. Morello CM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin analogs in special populations with type 2 diabetes mellitus. *Int J Gen Med* 4:827-835, 2011.
28. Home PD, Pacini G. Hepatic dysfunction and insulin insensitivity in type 2 diabetes mellitus: a critical target for insulin-sensitizing agents. *Diab Obes Metab* 10:699-718, 2008.
29. Bruce DG, Chisholm DJ, Storlien LH, Kraegen EW. Physiological importance of deficiency in early prandial insulin secretion in non-insulin-dependent diabetes. *Diabetes* 37:736-744, 1988.
30. Levemir (insulin detemir [rDNA origin] injection) [prescribing information]. Princeton, NJ: Novo Nordisk Inc; 2010.
31. Humalog (insulin lispro [rDNA origin] injection) [prescribing information]. Indianapolis, IN: Eli Lilly and Company; May 18, 2011.
32. Novolog (insulin aspart [rDNA origin] injection) [prescribing information]. Princeton, NJ: Novo Nordisk Inc; July, 2011.
33. Apidra (riassunto delle caratteristiche del prodotto). Reperibile al sito: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/000557/WC500025250.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000557/WC500025250.pdf) (ultimo accesso, 18/01/2016).
34. Holmes G, Galitz L, Hu P, Lyness W. Pharmacokinetics of insulin aspart in obesity, renal impairment, or hepatic impairment. *Br J Clin Pharmacol* 60:469-476, 2005.
35. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, Woodwort JR. [Lys(B28), Pro(B29)]-human insulin. A rapidly absorbed analog of human insulin. *Diabetes*. 43:396-402, 1994.
36. Anderson JH Jr, Brunelle R, Keohane P, Koivisto VA, Trautman ME, Vignati L et al. Insulin analogue improves mealtime treatment of NIDDM patients. *Arch Intern Med* 157:1249-1255, 1994.
37. Cavallo-Perin P, Pagano G. Alterazioni del metabolismo del glucosio in pazienti con epatopatie. *Il Diabete* 5:308-316, 1993.
38. Vanni E, Abate ML, Gentilcore E, Hickman I, Gambino R, Cassader M et al. Sites and mechanisms of insulin resistance in nonobese, nondiabetic patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 50:697-706, 2009.
39. Giorda CB, Ozzello A, Gentile S, Agliarolo A, Chiambretti A, Baccetti F, Gentile FM, Lucisano G, Nicolucci A, Rossi MC; HYPOS-1 Study Group of AMD. Incidence and risk factors for severe and symptomatic hypoglycemia in type 1 diabetes. Results of the HYPOS-1 study. *Acta Diabetol* 52(5):845-53, 2015.