

Principali differenze nell'utilizzo dell'analogo insulinico lispro rispetto all'insulina umana regolare nella terapia del diabete. Un'analisi della letteratura

Antonio Ceriello
aceriell@clinic.ub.es

Insititut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), and Centro de Investigacion Biomedica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona, Spain

Parole chiave: analoghi dell'insulina, insulina lispro, controllo glicemico, glicemia postprandiale, ipoglicemia.

Key words: type 2 diabetes mellitus, tailored therapy, therapeutic algorithm, self-monitoring blood glucose, hypoglycaemic drugs

Il Giornale di AMD, 2011;14:21-27



Riassunto

L'analogo insulinico lispro è stato sviluppato con l'intento di replicare il più fedelmente possibile il profilo fisiologico di secrezione insulinica, differenziandosi in tal senso rispetto all'insulina umana regolare, sia per le caratteristiche di comportamento farmacologico che per gli outcomes clinici derivanti dagli studi. Inoltre, la cristallizzazione di lispro con la protamina, prolungando la sua durata d'azione, ha portato alla formulazione dell'analogo basale ILPS, presente anche nelle miscele precostituite di lispro. Sulla base delle evidenze scientifiche, le principali linee-guida e consensus statement internazionali e nazionali raccomandano sempre più chiaramente l'uso degli analoghi insulinici, nei pazienti con diabete di tipo 2 che devono iniziare o intensificare la terapia insulinica, nelle pazienti con diabete gestazionale o pregestazionale, così come nei pazienti con diabete di tipo 1. L'evidenza scientifica su lispro proviene da oltre un centinaio di studi clinici e dall'esperienza di utilizzo nella pratica clinica corrente, basata su una casistica di circa 10 milioni di pazienti per anno.

Esiste un ampio numero di studi clinici di confronto diretto tra l'insulina lispro e l'insulina umana regolare in pazienti con diabete di tipo 1, che indicano come l'analogo lispro sia risultato in generale più efficace dell'insulina regolare. Considerati nel loro complesso, i risultati di questi studi quindi suggeriscono che l'insulina lispro è un trattamento da preferire, soprattutto per bambini e adolescenti, pazienti maggiormente a rischio in caso di episodi ipoglicemici, con orari di lavoro e pasti irregolari (lavoratori turnisti, impiegati rivolti a servizi per il pubblico), pazienti in trattamento con CSII. Nei pazienti con diabete di tipo 2 ci sono prove meno ampie a vantaggio di lispro nei confronti dell'insulina umana regolare, in primo luogo per il minor numero di studi di confronto diretto tra questi due tipi di insulina, e in secondo luogo perché i dati esistenti non parlano così chiaramente a favore di lispro come nel caso del diabete di tipo 1. Tuttavia, i risultati in generale dimostrano una compliance ed una aderenza al trattamento maggiore nei pazienti in terapia con insulina lispro rispetto all'insulina umana regolare, e suggeriscono in tal senso un beneficio clinico a lungo termine correlato alla possibilità di mantenere meglio il controllo glicemico raggiunto.

In generale i pazienti in buon controllo glicemico con il trattamento attuale non dovrebbero essere sottoposti a cambiamenti terapeutici senza valido motivo clinico. Tuttavia, anche nel caso di un compenso soddisfacente con insulina umana regolare e/o NPH, il passaggio a lispro e/o ILPS dovrebbe essere considerato alla luce dei dati di letteratura disponibili, che dimostrano un migliore controllo glicemico con minor tasso di ipoglicemie, migliore compliance e aderenza alla terapia. In alcuni piccoli sottogruppi di pazienti comunque l'uso dell'insulina umana potrebbe essere mantenuto: nei pazienti in precedente trattamento multiinieiettivo che abbiano dimostrato un migliore controllo glicemico con insulina regolare rispetto all'analogo a breve durata d'azione, nei pazienti con controllo glicemico soddisfacente con NPH ed insulina umana regolare che potrebbero avere problemi di compliance nel passaggio a un nuovo trattamento, e nei rari pazienti con allergia all'insulina lispro.

Si deve infine considerare che il passaggio ad altri schemi terapeutici o tipi di insulina deve essere deciso sotto stretto controllo medico, il che non solo rappresenta un onere per i pazienti affetti, ma anche notevole costo supplementare per la

sanità pubblica. Per questi motivi, da un punto di vista di gestione clinica e sanitaria, l'accesso ed il rimborso per tutte le insuline commercializzate in Italia dovrebbe essere lasciato invariato.

Summary

Insulin analog lispro was developed with the intent to replicate as closely as possible the physiological pattern of insulin secretion, as opposed to human regular insulin, both for pharmacological activity and clinical outcomes resulting from main studies. In addition, the crystallization of lispro with protamine, prolonging the duration of action, led to the formulation of the basal analog ILPS, also present in the premix formulations of lispro. Based on scientific evidence, the main international and national guidelines and consensus statements recommend ever more clearly the use of insulin analogs in type 2 diabetic patients starting or intensifying insulin therapy, in patients with gestational diabetes or pregestational diabetes, as well as in patients with type 1 diabetes. Scientific evidence on lispro comes from more than one hundred clinical trials, and from current clinical practice based on a series of about 10 millions patient-years.

There's a large number of clinical studies directly comparing insulin lispro and regular human insulin in type 1 diabetic patients, indicating that lispro is generally more efficacious than human insulin. Taken together, these results suggest that insulin lispro is a preferable treatment, especially for childrens and adolescents, patients most at risk in case of hypoglycemia, with irregular working schedules ORARI and meals, or patients treated with CSII. IN type 2 diabetic patients there's less AMPIE data in favour of lispro respect to human insulin, in primo luogo for the per il minor number of studies directly comparing these 2 type of insulins, secondly because existing data less clearly speak in favour of lispro, as in type 1 diabetes. However, results shows in general better compliance and treatment adherence respect to human insulin, suggesting a long term clinical benefit related to the possibility to better maintain the glycaemic control achieved.

Generally speaking, patients in good glycaemic control on current therapy should not be subjected to any treatment change without a valid clinical reason. However, even in presence of a satisfactory control during treatment with human regular insulin, the switch to lispro analog should be considered in light of existing literature evidence, claiming for a better glycaemic control with less hypoglycaemias, better compliance and treatment adherence. In small subgroups of patients the utilization of human insulin could be maintained anyway, as in patients with previous treatment with multiple injections showing better results with human insulin, in patients with sufficient glycaemic control with human insulin who may experience compliance issues switching to a new therapy, and in those rare cases of allergy to insulin lispro.

Finally, it should be considered that the switching to other therapeutic regimens or insulin formulations has to be decided under close medical supervision, representing not only a burden for affected patients, but also significant additional costs to public health. For these reasons, from a clinical and health

management standpoint, the access and reimbursement for all kind of insulins marketed in Italy should remain unchanged.

L'analogo insulinico lispro è stato sviluppato con l'intento di replicare il più fedelmente possibile il profilo fisiologico di secrezione insulinica, differenziandosi in tal senso rispetto all'insulina umana regolare, con un inizio d'azione più rapido, un picco di massimo effetto farmacologico più precoce, ed una durata in circolo più breve. Nonostante che su base molare l'analogo lispro risulti equipotente all'insulina umana per capacità ipoglicemizzante, il diverso comportamento farmacocinetico delle 2 molecole si associa ad outcomes clinici diversificati di considerevole importanza. Inoltre, la cristallizzazione di lispro con la protamina, prolungando la sua durata d'azione, ha portato alla formulazione dell'insulina lispro-protamina (ILPS), presente come componente basale nelle miscele precostituite di lispro, e attualmente commercializzata assieme a glargine e detemir come analogo per la copertura basale del paziente diabetico.

I dati su lispro provengono da oltre un centinaio di studi clinici e dall'esperienza di utilizzo nella pratica clinica corrente, basata su una casistica di circa 10 milioni di pazienti per anno.

Sulla base delle evidenze della letteratura disponibili ad oggi, le principali linee-guida e consensus statement internazionali e nazionali raccomandano sempre più chiaramente l'uso degli analoghi insulinici, nei pazienti con diabete di tipo 2 che devono iniziare o intensificare la terapia insulinica, nelle pazienti con diabete gestazionale o pregestazionale, così come nei pazienti con diabete di tipo 1.

Nello specifico, per quanto riguarda l'analogo lispro possiamo considerare i seguenti dati risultanti dal confronto con l'insulina umana regolare in varie categorie di pazienti diabetici:

Diabete di tipo 1

Un trattamento efficace dei pazienti diabetico di tipo 1 richiede generalmente l'uso combinato di insuline a breve durata d'azione e ad azione prolungata, in un cosiddetto regime intensivo (ICT), nel quale entrambe le componenti sono variamente combinate ed aggiustate in maniera indipendente. Sia l'insulina umana che gli analoghi insulinici possono essere utilizzati come componenti ad azione rapida di questo regime.

Vi sono almeno 9 studi clinici controllati che hanno paragonato direttamente l'insulina lispro all'insulina umana regolare in pazienti con diabete di tipo 1. Il più piccolo di questi studi ha valutato 85 soggetti (Annuzzi et al. 2001) mentre il più ampio ne ha inclusi 1008 (Anderson et al. 1997a). Questi ed altri 5 studi presentano un disegno in cross-over (Gale et al. 2000, Heller et al. 1999, Holleman et al. 1997, Pfützner et al. 1996, Vigna-

ti et al. 1997), con periodi di trattamento che variano da 2 a 4 mesi, mentre gli ultimi 2 sono studi in parallelo (Anderson et al. 1997b, Valle et al. 2001). Solamente lo studio di Gale et al. era in doppio cieco.

Tutti gli studi eccetto uno (Anderson et al. 1997b) hanno dimostrato che l'insulina lispro era associata con glicemie postprandiali (misurate dopo 2 ore dal pasto) significativamente più basse rispetto all'insulina umana regolare. D'altra parte, nella maggioranza dei casi i livelli di glicemia a digiuno sono risultati sovrapponibili tra i 2 gruppi di trattamento, e solamente in 1 studio si sono registrate glicemie a digiuno più elevate con lispro (Gale et al. 2000). 2 studi (Anderson et al. 1997b, Annuzzi et al. 2001) hanno dimostrato lievi ma statisticamente significativi migliori risultati nei pazienti che utilizzavano lispro che mostravano una riduzione superiore dello 0.2% dell'HbA1c rispetto ai pazienti trattati con insulina umana. Altri studi hanno mostrato miglioramenti significativi nei livelli di HbA1c dei pazienti in terapia con Lispro rispetto al basale (Lalli et al. 1999, Howorka et al. 2000, Renner et al. 1999, Zinman et al. 1997).

Il tasso di ipoglicemia è stata ripetutamente riportato come inferiore con insulina lispro (Anderson et al. 1997a, Heller et al. 1999, Holleman et al. 1997, Pfützner et al. 1996, Melki et al. 1998, Tsui et al. 1998, Valle et al. 2001, Holcombe et al. 2002, Garg et al. 1996, Lalli et al. 1999), sovrapponibile all'insulina regolare in altri casi (Anderson et al. 1997b, Annuzzi et al. 2001, Gale et al. 2000, Vignati et al. 1997). Vari studi (Holleman et al. 1997, Rönnemaa e Viikari 1998, e Melki et al. 1998) hanno dimostrato una riduzione statisticamente significativa delle ipoglicemie gravi (definite come glicemia <2.5 o <2 mmol/l) e degli episodi di ipoglicemia notturna con lispro. Questo dato risulta della massima importanza per i pazienti con orari di lavoro flessibili o irregolari, che spesso hanno problemi con la terapia iniettiva in relazione a pasti e spuntini ed è particolarmente rilevante per i pazienti che devono gestire macchinari (conducenti, operai, ecc).

Grazie alla sua rapidità di azione, non c'è bisogno di attendere tra la somministrazione ed il pasto successivo: a differenza dell'insulina umana regolare, l'iniezione di insulina lispro può avvenire immediatamente prima, durante o anche dopo il pasto (Scherthaner et al. 1998, Stiller et al. 1997). La durata relativamente più breve dell'effetto ipoglicemizante di lispro rispetto a quella dell'insulina umana regolare, può consentire la riduzione o l'eliminazione degli spuntini fra i pasti principali (Rönnemaa & Viikari 1999, Kong et al. 1999) e uno stile di vita più flessibile, anche in relazione a vari tipi di attività fisica, anche di tipo sportivo (Tuominen et al. 1996). In definitiva questa maggiore flessibilità è associata ad un miglioramento della qualità della vita dei pazienti in trattamento con insulina lispro (Kotsanos et al. 1997). In generale, la rapida insorgenza d'azione rende l'insulina lispro più compatibile con le esigenze di

bambini e adolescenti, che spesso necessitano più flessibilità e spontaneità nelle loro abitudini alimentari e nell'assunzione di carboidrati. In tal senso, è possibile iniettare una dose adeguata di insulina lispro dopo il pasto; Utilizzando insulina umana regolare in questa situazione, l'inizio dell'azione sarebbe troppo tardivo per prevenire iperglicemie post-prandiali significative. Sei studi randomizzati controllati hanno dimostrato la non-inferiorità di lispro rispetto all'insulina umana regolare nei bambini per quanto riguarda il controllo glicemico, consentendo nel contempo uno schema di dosaggio più flessibile (Deeb et al. 2001, Fairchild et al. 2000, Ford-Adams et al. 2003, Holcombe et al. 2002, Ruffi Tubiana et al. 2004, Tupola et al. 2001). Uno studio ha incluso anche adolescenti (Holcombe et al. 2002), mentre un'altro analogo studio è stato condotto esclusivamente su adolescenti (Garg et al. 1996), con risultati sovrapponibili.

Due studi (Umpierrez et al. 2004, Ersoz et al. 2006) hanno confrontato il trattamento per via sottocutanea con lispro rispetto al trattamento convenzionale per via endovenosa con insulina umana in pazienti con cheto-acidosi lieve – moderata, non rilevando differenze nei risultati e nel tempo di normalizzazione del compenso. Uno di questi studi (Umpierrez et al. 2004) ha riportato un migliore rapporto costo-efficacia del trattamento con lispro, poiché questi pazienti non hanno richiesto il ricovero in unità di terapia intensiva.

L'uso di insulina lispro in microinfusore (CSII) è stato studiato da Renner et al. (1999) e Zinman e coll. (1997). Entrambi i gruppi hanno riportato un miglioramento significativo nel controllo glicemico, come misurato dalla HbA1c, negli studi in cross-over di confronto con l'insulina umana regolare; in questi studi il tasso di ipoglicemie è risultato simile con entrambi i trattamenti. In un altro studio, Melki et al. (1998) a parità di valori di HbA1c, ha riscontrato un tasso minore di ipoglicemia con l'insulina lispro.

Diabete di tipo 2

In pazienti in fallimento al trattamento orale che erano passati ad un regime multiniettivo con insulina rapida prandiale in associazione ad NPH, i profili glicemici erano migliorati con entrambi i regimi rispetto al basale, ma i livelli di glicemia postprandiale a 2 ore erano significativamente inferiori con l'insulina lispro che con l'insulina umana, e si è registrata una tendenza a un minor tasso di ipoglicemie notturne ($p = 0,057$) e un significativo miglioramento ($p < 0,05$) della qualità della vita (Ross et al. 2001). In un altro studio (Altuntas et al. 2003), la combinazione di insulina lispro + NPH si è associata con una HbA1c significativamente più bassa alla fine dello studio (6,7%) rispetto alla combinazione di insulina umana regolare + NPH (7,5%), anche se il tasso di ipoglicemia è risultato inferiore con insulina regolare (0,0009 vs 06%).

In 2 studi su pazienti che erano già in trattamento

insulinico da almeno 2 mesi prima di iniziare lo studio e che erano stati randomizzati a combinazioni di insulina NPH o con insulina umana regolare o con insulina lispro, iniettate 2 o 3 volte al giorno, entrambi i gruppi di trattamento sono migliorati con il regime iniettivo più intensivo, ma le escursioni delle glicemie postprandiali con insulina lispro sono state significativamente ridotte rispetto all'insulina umana regolare (Anderson et al. 1997b, Anderson et al. 1997c). In uno studio (Anderson et al. 1997c), i livelli glicemici a digiuno erano significativamente più alti con l'insulina lispro, ma il tasso di ipoglicemia è risultato inferiore del 36%, ed i valori di HbA1c sovrapponibili con entrambi i trattamenti. In altri 2 studi (Anderson et al. 1997b, Vignati et al. 1997), non vi era alcuna differenza statisticamente significativa per i livelli di HbA1c od il tasso di ipoglicemia.

In uno studio randomizzato in crossover (Velussi et al. 2002) sono stati valutati 30 pazienti con diabete di tipo 2 anziani già in trattamento insulinico intensivo con insulina umana e NPH, che hanno sostituito l'insulina prandiale con l'analogo lispro, e poi dopo 4 mesi sono ritornati al precedente trattamento. I pazienti nel periodo di trattamento con lispro hanno mostrato un miglioramento significativo dei livelli di HbA1c, dei profili glicemici medi giornalieri, dei trigliceridi, delle escursioni ipoglicemiche ed iperglicemiche. Nessuna differenza statisticamente significativa tra i periodi di trattamento è stata invece rilevata con l'insulina umana regolare.

Diabete gestazionale (GDM)

In uno studio condotto da Jovanovic et al, sono stati studiati 19 pazienti con GDM trattate con insulina lispro e 23 con insulina regolare: nelle pazienti in terapia con lispro, il numero di episodi di ipoglicemia prima di colazione era inferiore ($p < 0,02$), ed il numero di episodi di iperglicemia postprandiale (misurata 1 ora dopo il pasto) erano significativamente più bassi rispetto all'insulina regolare ($p < 0,01$). Inoltre, il trattamento con insulina lispro ha determinato una riduzione significativamente maggiore dei livelli di HbA1c al terzo trimestre ($-5,6\%$ contro $-2,8\%$, $P < 0,001$). Questi risultati sono stati poi confermati in successive pubblicazioni (Ilic et al.; Bhattacharyya et al.), e le pazienti hanno inoltre segnalato una maggiore compliance e soddisfazione per la terapia con lispro rispetto all'insulina regolare. Più recentemente, Mecacci et al. hanno valutato gli effetti sulle glicemie materne e sugli outcomes neonatali in 49 donne con GDM randomizzate ad insulina regolare o lispro. Entrambi i gruppi hanno mostrato simile efficacia sui livelli di glicemia post-prandiale a 2 ore, ma i valori di glucosio 1 ora dopo il pasto erano significativamente più bassi nelle pazienti trattate con insulina lispro ($p < 0,002$). Non ci sono state differenze statisticamente significative tra i gruppi per quanto riguarda gli

esiti neonatali, anche se il numero di neonati con un rapporto di circonferenza cranio-toracica tra il 10° ed il 25° percentile è risultata significativamente più alta nel gruppo con insulina regolare rispetto a lispro. L'ultima esperienza pubblicata da Di Cianni et al. ha confrontato lispro verso aspart ed insulina umana regolare in donne con GDM, riportando dati antropometrici neonatali migliori nelle madri trattate con i due analoghi dell'insulina rispetto all'insulina umana, ma a causa della ridotta dimensione del campione questi dati non hanno raggiunto la significatività statistica. Per quanto riguarda gli esiti materni e fetali, non si sono evidenziate differenze nella frequenza dei parti cesarei, l'età gestazionale al momento del parto, l'incidenza di la pre-eclampsia o macrosomia nelle pazienti con GDM trattate con insulina lispro o con insulina umana regolare.

Diabete pre-gestazionale

Gli studi riguardanti gli effetti del trattamento con insulina lispro in pazienti con diabete pre-gestazionale sono in gran parte retrospettivi. In 31 donne con diabete di tipo 1 in gravidanza trattate con lispro, Alawi ha riportato i livelli di HbA1c, glicemia (1 h post-prandiale) ed episodi ipoglicemici significativamente ridotti rispetto alle donne in terapia con insulina regolare ($n = 28$). Garg et al. Uno studio retrospettivo su 62 pazienti con diabete di tipo 1 ha riscontrato con lispro una riduzione dei livelli di HbA1c da $7 \pm 0,2\%$, al momento del concepimento, a $5,8 \pm 0,1\%$ al momento del parto ($P < 0,001$). Gli studi da parte di Bhattacharyya et al. Buchbinder et al. (12 pazienti con lispro, 42 con insulina umana regolare), e Persson et al. (16 pazienti con lispro, 17 con insulina regolare) non hanno evidenziato differenze significative nei valori di HbA1c tra i gruppi di trattamento. Il tasso di anomalie congenite nella progenie di madri trattate con lispro prima del concepimento e durante il primo trimestre di gravidanza è stata valutata retrospettivamente nello studio IONS (Wyatt JW, et al 2005), studio multicentrico e multinazionale che ha valutato 533 gravidanze in donne trattate almeno 1 mese prima della gravidanza e per tutto il primo trimestre di gravidanza, rilevando un tasso di anomalie congenite pari al 5,4% (i tassi attualmente pubblicati sulle anomalie maggiori nei bambini nati da madre diabetica insulino-trattata variano tra il 2,1% e il 10,9%). In una sottoanalisi italiana dei dati dello IONS (Lapolla et al, 2008), gli outcomes materni e neonatali sono stati confrontati con quelli delle gestanti trattate con insulina regolare, mostrando un miglioramento maggiore della HbA1c nel primo trimestre nel gruppo di trattamento con lispro e un tasso di anomalie congenite simile tra i due gruppi. Durnwald ha recentemente pubblicato il primo studio prospettico osservazionale su lispro in gravidanza (sia in donne con diabete di tipo 1 che di tipo 2), mettendo a confronto 58 gravidanze trattate con lispro con 49 trattate con insulina regolare. Il trattamento era

stato iniziato 3 anni prima della data della gravidanza, le caratteristiche basali dei due gruppi erano simili, a parte una maggiore durata del diabete per le donne trattate con lispro. Il fabbisogno insulinico totale è risultato inferiore nel gruppo di trattamento con lispro in tutti i trimestri (0,58 vs 0,67 U / kg, 0,75 vs 1,1 U / kg, 0,98 vs 1,25 U / kg, $p < 0,03$); il peso medio neonatale era maggiore nel gruppo con lispro, mentre il tasso di alto peso alla nascita ed indice ponderale sono risultati simili tra i gruppi, così come gli esiti perinatali ed il tasso di malformazioni. In conclusione, tutti gli studi clinici dimostrano che non ci sono differenze nelle frequenze di parto pretermine, pre-eclampsia o di altre patologie neonatali nelle gravidanze trattate con lispro rispetto alla insulina umana regolare.

Uso nelle miscele

Due importanti studi hanno direttamente confrontato gli effetti di insulina lispro mix 25:75 rispetto ad insulina umana 30/70: il primo di questi studi, randomizzato, open-label, su pazienti diabetici di tipo 2 (Roach et al. 1999), ha rilevato come il controllo della glicemia post-prandiale dopo i pasti del mattino e della sera erano più bassi nei pazienti trattati con insulina lispro premiscelata, mentre i valori di HbA1c ottenuti sono risultati simili nei due gruppi di trattamento.

Il secondo studio (Malone et al. 2000) era costituito da due sottostudi con protocollo identico ma diversa popolazione di pazienti (rispettivamente diabetici di tipo 1 e di tipo 2), con disegno in doppio cieco che prevedeva un meal-test 5 minuti dopo l'iniezione del farmaco in studio. I risultati relativi ad entrambe le sottopopolazioni di diabetici di tipo 1 e di tipo 2 hanno dimostrato come lispro mix 25:75 abbia comportato valori assoluti ed escursioni glicemiche post-prandiali significativamente più bassi.

L'uso di lispro ed ILPS è stato studiato in confronto all'insulina umana + NPH anche in miscelazione estemporanea (Roach P et al. Int J Clin Pract 2001). Lo studio ha coinvolto 102 pazienti con diabete di tipo 1 e 64 pazienti diabetici tipo 2, dimostrando profili glicemici e livelli di HbA1C all'endpoint inferiori con lispro + ILPS ($7,54 \pm 0,11\%$ vs $7,92 \pm 0,10\%$), senza differenze significative negli episodi ipoglicemici o nella formazione di anticorpi anti-insulina rispetto all'insulina umana + NPH.

Conclusioni e Raccomandazioni

Esiste un ampio numero di studi clinici di confronto diretto tra l'insulina lispro e l'insulina umana regolare in pazienti con diabete di tipo 1, che indicano come l'analogo lispro sia risultato in generale più efficace dell'insulina regolare. Considerati nel loro complesso, i risultati di questi studi quindi suggeriscono che

- l'insulina lispro, rispetto all'insulina umana regolare: è associata a un migliore controllo delle glicemie

post-prandiali, e con un minor numero di episodi ipoglicemici. Questi risultati hanno un rilevante interesse clinico, perché evidenze recenti della letteratura indicano come le ipoglicemie siano fortemente associate ad un aumentato rischio di eventi avversi clinici di vario tipo (Zoungas S, N Engl J Med. 2010).

- Non richiede spuntini fra i pasti principali per evitare ipoglicemie.
- Permette l'iniezione immediatamente prima o dopo i pasti, permettendo così al paziente di regolare la dose in relazione alla quantità di carboidrati effettivamente consumata.
- Migliora la qualità della vita correlata al trattamento.

Queste caratteristiche rendono l'insulina lispro un trattamento da preferire nei pazienti con diabete di tipo 1, soprattutto per: bambini e adolescenti, pazienti maggiormente a rischio in caso di episodi ipoglicemici (ad esempio i conducenti professionisti e lavoratori che maneggiano attrezzature tecniche potenzialmente pericolose), individui con orari di lavoro e pasti irregolari (lavoratori turnisti, impiegati rivolti a servizi per il pubblico), pazienti di tipo 1 in trattamento con CSII.

Nei pazienti con diabete di tipo 2 ci sono prove meno ampie a vantaggio di lispro nei confronti dell'insulina umana regolare, in primo luogo per il minor numero di studi di confronto diretto tra questi due tipi di insulina, e in secondo luogo perché i dati esistenti non parlano così chiaramente a favore di lispro come nel caso del diabete di tipo 1. Tuttavia, i risultati in generale dimostrano una compliance ed una aderenza al trattamento maggiore nei pazienti in terapia con insulina lispro rispetto all'insulina umana regolare, e suggeriscono in tal senso un beneficio clinico a lungo termine correlato alla possibilità di mantenere meglio il controllo glicemico raggiunto.

Molte linee-guida sul trattamento del diabete consigliano di iniziare una terapia insulinica con analoghi dell'insulina. Altre suggeriscono di iniziare con insulina umana e passare agli analoghi insulinici a breve durata d'azione, se non può essere raggiunto un buon controllo glicemico. Un razionale alla base di questa raccomandazione potrebbe essere rappresentato dalla teorica possibilità di una migliore tolleranza immunitaria con l'insulina umana, che è identica all'insulina endogena prodotta da β -cellule di soggetti sani. In realtà non è mai stato dimostrato un maggiore potenziale di allergia all'insulina con lispro negli studi clinici controllati, a causa della bassissima incidenza di tali eventi. Inoltre, in 2 studi a lungo termine su diabetici di tipo 1 e tipo 2, i livelli medi di anticorpi all'insulina umana regolare e di insulina lispro sono risultati simili (Garg et al. 1999, Roach et al 2001).

I pazienti in buon controllo glicemico con la loro attuale trattamento non dovrebbero essere sottoposti a cambiamenti di terapia senza valido motivo clinico. Tuttavia, anche nel caso di un compenso soddisfacente

con uno schema terapeutico a base di insulina umana regolare e/o NPH, il passaggio ad un trattamento con insulina lispro e/o ILPS dovrebbe essere considerato alla luce dei dati di letteratura disponibili che dimostrano un migliore controllo glicemico con basso tasso di ipoglicemie, e risultati migliori in termini di compliance e di aderenza alla terapia.

Pertanto, alla luce delle considerazioni fatte, possiamo trarre le seguenti conclusioni:

- Per la grande maggioranza dei pazienti diabetici che ricevono una terapia insulinica con una componente di breve durata d'azione, lispro rappresenta un'alternativa altrettanto valida quando non addirittura migliore rispetto all'insulina umana regolare.
- Alla luce dei recenti aggiornamenti della letteratura sui dati di PK e PD e sui dati clinici dell'insulina lispro protamina (ILPS), questa può essere considerata una valida scelta terapeutica per la copertura basale, rappresentando una alternativa migliore rispetto ad NPH.
- In alcuni piccoli sottogruppi di pazienti l'uso di insuline umane può essere mantenuta: è questo il caso (a) di tutti i pazienti in precedente trattamento multiiniettivo che hanno dimostrato un migliore controllo glicemico con insulina regolare rispetto all'analogo a breve durata d'azione, (b) dei pazienti che mostrano un controllo glicemico soddisfacente con NPH ed insulina umana regolare, e che potrebbero avere problemi di compliance nel passaggio a un nuovo trattamento, e (c) dei rari pazienti con allergia all'insulina lispro.

Si deve infine considerare che il passaggio ad altre schemi terapeutici o tipi di insulina deve essere deciso sotto stretto controllo medico, il che non solo rappresenta un onere per i pazienti affetti, ma anche notevole costo supplementare per la sanità pubblica. Per questi motivi, da un punto di vista di gestione clinica e sanitaria, l'accesso ed il rimborso per tutte le insuline commercializzate in Italia dovrebbe essere lasciato invariato.

BIBLIOGRAFIA

1. AACE/ACE Consensus Statement 2009
2. ADA-EASD Consensus Statement 2006
3. ADA 2010 Clinical Practice Recommendations
4. IDF Global Guideline for Type 2 Diabetes, 2005
5. IDF Global Guideline on Pregnancy and Diabetes, 2009
6. Alawi H. Use of insulin lispro in pregnant women. *Diabetes* 50(Suppl 2):A381, 2001
7. Altuntas Y, Ozen B, Ozturk B et al. Comparison of additional metformin or NPH insulin to mealtime insulin lispro therapy with mealtime human insulin therapy in secondary OAD failure. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5:371-378
8. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. *Diabetes* 1997;46:265-270
9. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA et al. Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Clin Ther* 19:62-72, 1997
10. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Keohane P et al. Mealtime treatment with insulin analog improbe postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabete mellitus. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Arch Intern Med* 157:1249-1255, 1997
11. Annuzzi G, Del Prato S, Arcari R, et al. Preprandial combination of lispro and NPH insulin improves overall blood glucose control in type 1 diabetic patients: a multicenter randomized crossover trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 11:168-175, 2001
12. Bhattacharyya A, Brown S, Huges S, Vice PA. Insulin lispro and regular insulin in pregnancy. *Q J Med* 94(5):255-260, 2001
13. Buchbinder A, Miodovnik M, McElvy S, Rosenn B, Kranias G, Khoury J, Siddiqi TA. Is insulin lispro associated with the development or progression of diabetic retinopathy during pregnancy? *Am J Obstet Gynecol* 183(5):1162-1165, 2000
14. Deeb LC, Holcombe JH, Brunelle R, et al. Insulin lispro lowers postprandial glucose in prepubertal children with diabetes. *Pediatrics* 108:1175-1179, 2001
15. Di Gianni G, Volpe L, Ghio A, Lencioni C, Cuccuru I, Benzi L, Del Prato S. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes mellitus treated with lispro or aspart insulin: comparison with regular insulin. *Diabetes Care* 30(4):e11, 2007
16. Durnwald CP, Landon MB. A comparison of lispro and regular insulin for the management of type 1 and type 2 diabetes in pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 21(5):309-313, 2008
17. Ersoz H, Ukinc K, Kose M et al. Subcutaneous lispro and intravenous regular insulin treatments are equally effective and safe for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in adult patients. *Int J Clin Pract* 60:429-433, 2006
18. Fairchild JM, Ambler GR, Genoud-Lawton CH et al. Insulin lispro versus regular insulin in children with type 1 diabetes on twice daily insulin. *Pediatr Diabetes* 1:135-141, 2000
19. Ford-Adams ME, Murphy NP, Moore EJ, et al. Insulin lispro: a potential role in preventing nocturnal hypoglycaemia in young children with diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 20:656-660, 2003
20. Gale EA. A randomized, controlled trial comparing insulin lispro with human soluble insulin in patients with Type 1 diabetes on intensified insulin therapy. The UK Trial Group. *Diabetic Medicine*; 17:209-214, 2000
21. Garg SK, Carmain JA, Braddy KC et al. Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs Humulin R insulin treatment in young subjects with Type 1 diabetes. *Diabetic Medicine* 13:47-52, 1996
22. Garg SK, Frias JP, Anil S, Gottlieb PA, MacKenzie T, Jackson WE. Insulin lispro therapy in pregnancies complicated by type 1 diabetes: glycemic control and maternal and fetal outcomes. *Endocr Pract* 9(3):187-193, 2003
23. Heller SR, Amiel SA, Mansell P et al. Effect of the fast-acting insulin analog lispro on the risk of nocturnal hypoglycemia during intensified insulin therapy. *Diabetes Care* 22:1607-1611, 1999
24. Holcombe JH, Zalani S, Arora VK, Mast CJ, Lispro in Adolescents Study Group. Comparison of insulin lispro

- with regular human insulin for the treatment of type 1 diabetes in adolescents. *Clinical Therapeutics* 24:629-638, 2002
25. Holleman F, Schmitt H, Rottiers R et al. Reduced frequency of severe hypoglycemia and coma in well-controlled IDDM patients treated with insulin lispro. *Diabetes Care* 20:1827-1832, 1997
 26. Howorka K, Pumplrla J, Schlusche C et al. Dealing with ceiling baseline treatment satisfaction level in patients with diabetes under flexible, functional insulin treatment: Assessment of improvements in treatment satisfaction with a new insulin analogue. *Quality of Life Research* 9: 915-930, 2000
 27. Kong N, Ryder NEJ. What is the role of between meal snacks with intensive basal bolus regimens using preprandial lispro? *Diabetes Med* 16:325-331, 1999
 28. Kotsanos JG, Vignati L, Huster W et al. Health-related quality-of-life results from multinational clinical trials of insulin lispro: Assessing benefits of a new diabetes therapy. *Diabetes Care* 20:948-958, 1997
 29. Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher RR, Bastyr EJ. Metabolic and immunological effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care* 22:1422-1427, 1999
 30. Ilic S, Jovanovic L, Pettitt DJ, Ohanessian J, Bastyr EJ. Treatment satisfaction with insulin therapy contributes to glucose control in gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 48(Suppl 1):226, 1999
 31. Lalli C, Ciofetta M, Del Sindaco P et al. Long-term intensive treatment of type 1 diabetes with the short-acting insulin analog lispro in variable combination with NPH insulin at mealtime. *Diabetes Care* 22:468-477, 1999
 32. Lapolla A, Dalfra' MG, Spezia R, Anichini R, Bonomo M, Bruttomesso D, Di Cianni G, Franzetti I, Galluzzo A, Mello G, Menato G, Napoli A, Noacco G, Parretti E, Santini C, Scaldaferrri E, Scaldaferrri L, Songini M, Tonutti L, Torlone E, Gentilella R, Rossi A, Valle D. Outcome of pregnancy in type 1 diabetic patients treated with insulin lispro or regular insulin: an Italian experience. *Acta Diabetol* 45:61-66, 2008
 33. Malone JK, Yang H, Woodworth JR et al. Humalog Mix25 offers better mealtime glycemic control in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diabetes metab (France)* 26:481-487, 2000
 34. Mecacci F, Carignani L, Cioni R, Bartoli E, Parretti E, La Torre P, Scarselli G, Mello G. Maternal metabolic control and perinatal outcome in women with gestational diabetes treated with regular or lispro insulin: comparison with nondiabetic pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol* 111:19-24, 2003
 35. Melki V, Renard E, Lassmann-Vague V et al. Improvement of HbA1c and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps. *Diabetes Care* 21: 977-982, 1998
 36. NICE Clinical Guideline - Diabetes in pregnancy, 2008
 37. Pfützner A, Küstner E, Forst T et al. Intensive insulin therapy with insulin lispro in patients with type 1 diabetes reduces the frequency of hypoglycemic episodes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 104:25-30, 1996
 38. Renner R, Pfützner A, Trautmann M et al. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. Results of a multicenter trial. German Humalog-CSII Study Group. *Diabetes Care* 22:784-788, 1999
 39. Roach P, Yue L, Arora V. Improved postprandial glycemic control during treatment with Humalog Mix25, a novel protamine-based insulin lispro formulation. *Diabetes Care* 22:1258-1261, 1999
 40. Roach P, Strack T, Arora V, Zhao Z. Improved glycaemic control with the use of self-prepared mixtures of insulin lispro and insulin lispro protamine suspension in patients with types 1 and 2 diabetes. *Int J Clin Pract* 55(3):177-82, 2001
 41. Rönnemaa T, Viikari J. Reducing snacks when switching from conventional soluble to lispro insulin treatment: effects on glycaemic control and hypoglycaemia. *Diabetes Medicine* 15:601-607, 1998
 42. Ross SA, Zinman B, Campos RV et al. A comparative study of insulin lispro and regular human insulin in patients with type 2 diabetes mellitus and secondary failure of oral hypoglycemic agents. *Clin Invest Med* 24:292-298, 2001
 43. Scherthaner G. Postprandial insulin lispro. A new therapeutic option for type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 21:570-573, 1998
 44. Standard Italiani per la Terapia del Diabete Mellito SID-AMD 2010
 45. Stiller R, Gudat U, Pfützner A et al. Postprandial treatment with lispro insulin. *Diabetes Metab (Paris)* 23:228-229, 1997
 46. Tsui EY, Chiasson JL, Tildesley H et al. Counterregulatory hormone responses after long-term continuous subcutaneous insulin infusion with lispro insulin. *Diabetes Care* 21:93-96, 1998
 47. Tubiana Rufi N, Coutant R, Bloch J et al. Special management of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion in young diabetic children: A randomized cross-over study. *Hormone Res* 62:265-271, 2004
 48. Tupola S, Komulainen J, Jaaskelainen J et al. Postprandial insulin lispro vs. human regular insulin in prepubertal children with Type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Med* 18:654-658, 2001
 49. Umpierrez G, Latif K, Stoeve J et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 117:291-296, 2004
 50. Valle D, Santoro D, Bates P, Scarpa L, Italian Multicentre Lispro Study Group. Italian multicentre study of intensive therapy with insulin lispro in 1184 patients with Type 1 diabetes. *Diabetes Nutr Metab* 14:126-132, 2001
 51. Velussi M. *Diabetes Nutr Metab*. 15(2):96-100, 2002
 52. Vignati L, Anderson JH Jr, Iversen PW. Efficacy of insulin lispro in combination with NPH human insulin twice per day in patients with insulin-dependent or non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Clinical Ther* 19: 1408-1421, 1997
 53. Wyatt JW, Frias JL, Hoyme HE, Jovanovic L, Kaaja R, Brown F, Garg S, Lee-Parritz A, Seely EW, Kerr L, Mattoo V, Tan M, IONS study group. Congenital anomaly rate in offspring of mothers with diabetes treated with insulin lispro during pregnancy. *Diabet Med* 22(6):803-807, 2005
 54. Zinman B, Tildesley H, Chiasson J-L et al. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 46:440-443, 1997
 55. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, Woodward M, Ninomiya T, Neal B, MacMahon S, Grobbee DE, Kengne AP, Marre M, Heller S; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 363(15):1410-8, 2010.