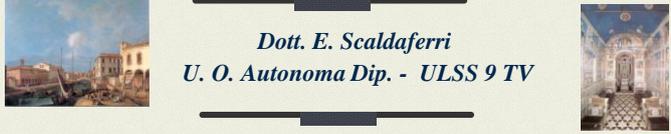


WorkShop Triveneto
“Attualità in tema
di terapia insulinica

**Analisi del controllo glicemico in pazienti
trattati con
analoghi ultrarapidi.**

Dott. E. Scaldaferrì
U. O. Autonoma Dip. - ULSS 9 TV

Padova – Policlinico, 25 sett. 2004



Nel settembre del 2004 si svolse presso il Policlinico di Padova, organizzato dalle Cliniche di Malattie Metaboliche dell'Università di Padova e Verona, un WorkShop sugli Analoghi dell'insulina, in occasione della commercializzazione della Glargine, primo analogo lento.

Gli “Analoghi” derivano dalla modifica della molecola dell'insulina per effetto della quale essa assume nuove caratteristiche: quella rapida diventa assolutamente... più rapida con durata dell'azione accorciata e con assorbimento molto più regolare e presso che indipendente dalla sede dell'iniezione.

Nell'ambito del WorkShop sull'analogo “lento” a me fu affidato il compito di presentare gli analoghi rapidi.

Donde questa relazione di cui nel Blog – www.diabetologando.it - presento solo alcune DIA



U. O. Aut. Dip. Mal. Metaboliche

ULSS 9 TV e gli Analoghi Rapidi:
un rapporto preferenziale

Le circostanze e le motivazioni che indirizzarono
ad una conversione precoce.

- Alcuni risultati.

✚ Si può ripetere l'esperienza con la Glargine?

25 sett 2004

2

Perché, allorché ci imbattemmo in questa nuova insulina – Analogo rapido LISPRO – fummo spinti ad una “conversione precoce”, vale a dire a consigliare a tutti i nostri pazienti in terapia con insulina di rinunciare alla loro vecchia insulina a favore della nuova? Siamo nel 1998-2000 e non era scontato e non tutti d'accordo che questa operazione si dovesse fare. Naturalmente ci si chiedeva se ciò valeva anche per la Glargine, analogo lento che stava per essere commercializzato.

The slide features a logo on the top left and a journal cover on the right. The journal cover is for 'Diabetes, Nutrition & Metabolism: Clinical and Experimental', Vol. 14, No. 3, June 2001. The article title on the cover is 'Italian multicentre study of intensive therapy with insulin lispro in 1184 patients with Type 1 diabetes' by D. Valle, D. Santoro, P. Bates, L. Scarpa, and the Italian Multicentre Lispro Study Group.

“Italian Multicentre Lispro Study Group”
Opportunità per il CAD di TV.

- Studio randomizzato, aperto, parallelo, multicentrico su DMT1 (1184 Pz.).
- A TV: arruolati 20 Pazienti:
 - caratteristiche corrispondenti ai casi nazionali;
 - differenze di trattamento.
 - 10 in Lispro.
 - 10 in insulina umana.

25 sett 2004

Abstract dello studio italiano. I dati di TV sono compresi in questi 1184 Diabetes Nutr Metab. 2001 Jun;14(3):126-32.

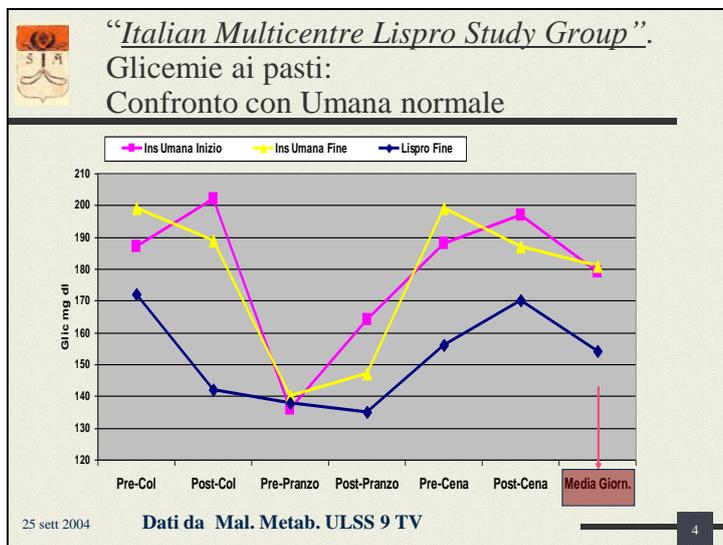
Italian multicentre study of intensive therapy with insulin lispro in 1184 patients with Type 1 diabetes.

Valle D et al. Italian Multicentre Lispro Study Group.

Source: Eli Lilly and Company, Florence, Italy. Valle_Domenico@Lilly.com

Abstract

Insulin lispro is absorbed more rapidly and has a shorter duration of action than regular human insulin. It improves glycaemic control but large-scale studies are required to identify regimens that optimise efficacy and safety with local dietary habits. This study involved 1184 Italian patients with Type 1 diabetes, randomised to insulin lispro (n=586) or regular human insulin (n=598) as pre-meal bolus for 3 months. Optimisation of basal NPH insulin was carried out in both groups. The number of administrations of NPH insulin was increased when using insulin lispro but, because basal and bolus insulins were mixed before meals, the total number of injections per day was unchanged. Compliance to administration time was significantly ($p<0.001$) greater with insulin lispro than with regular human insulin. Post-prandial blood glucose levels were lower with insulin lispro after breakfast ($p<0.001$), lunch ($p<0.005$) and dinner ($p<0.001$). The HbA1c level was decreased from baseline by both insulins, but the percent increase in patients with acceptable ($<8\%$) HbA1c was greater with insulin lispro. While frequency of hypoglycaemia was decreased from baseline by both insulins, the proportion of episodes classified as severe was significantly increased from baseline with regular human insulin, but not with insulin lispro. Thus, compared with regular human insulin, improved glycaemic control was achieved with insulin lispro without an increase in severe hypoglycaemia



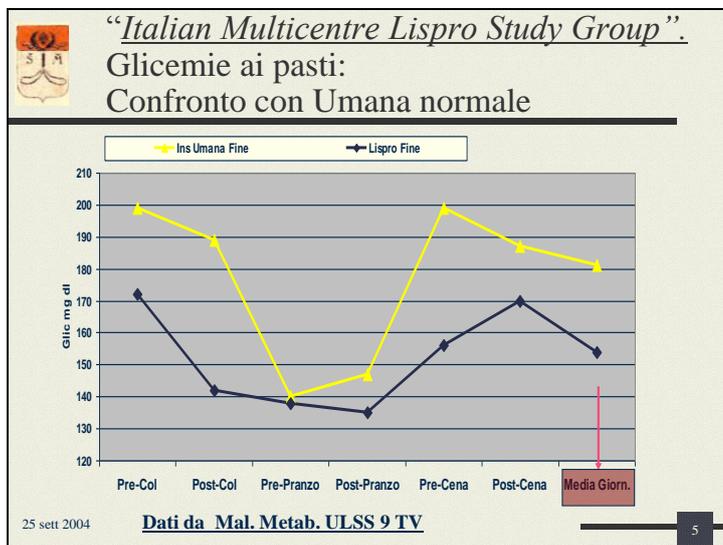
Le linee rappresentano il livello di glicemia prima e dopo pasto (leggere i valori di glicemia a sinx del grafico).

La linea rosa-viola segna i valori all’inizio dello studio: come si vede chiaramente la glicemia era in queste persone – per lo più giovani e tutti con diabete tipo 1 insulino dipendente – alta al risveglio e più ancora dopo colazione usando **insulina Umana rapida (HUMULIN R – HR)**; si abbassava prima di pranzo per poi essere di nuovo alta nel resto del pomeriggio e sera.

Dopo un periodo di osservazione i pazienti sono stati divisi in 2 gruppi, di cui uno ha continuato **con HR** e l’altro invece è stato passato a **LISPRO**.

La linea gialla mostra i valori di glicemia di coloro che sono rimasti con HR, andamento sostanzialmente simile a quello iniziale.

La linea Blu mostra l’andamento dei soggetti passati a **Lispro**: è ben evidente quanto migliore sia l’andamento della glicemia.



Vedere il commento della diapositiva precedente:

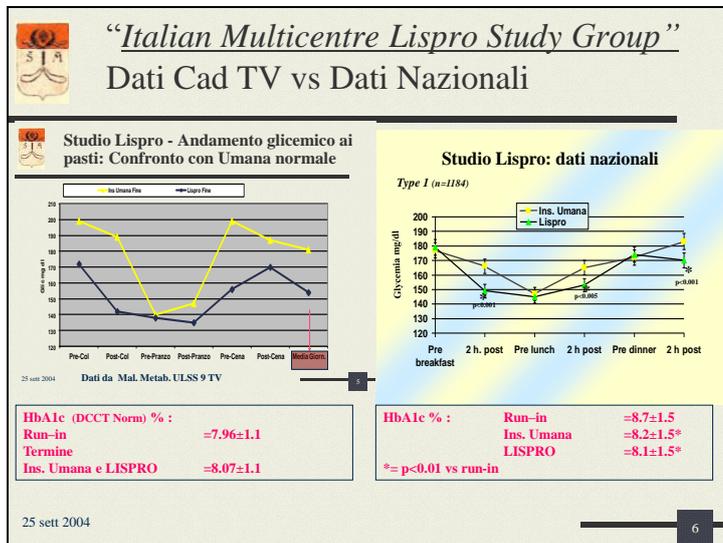
Linea gialla= soggetti in terapia con **HR**

Linea Blu = soggetti in terapia con **LISPRO**

Tener presente che i primi facevano l'insulina da 30 a 45 minuti prima del pasto, mentre secondi solo 10 minuti prima.

Si evidenzia che la glicemia dei soggetti con Lispro è:

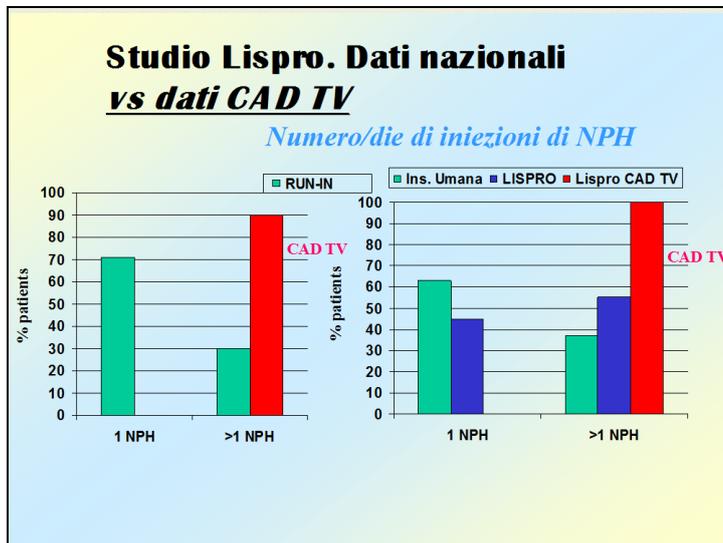
- nettamente migliore dopo colazione (qui fatta dopo 2 ore dopo, quindi non al picco come poi abbiamo deciso di fare negli anni successivi, altrimenti la differenza sarebbe ancora maggiore);
- sovrapponibile pre-pasto;
- migliore prima e dopo cena. E ciò nonostante tutti i pazienti facessero a pranzo una miscela di rapida e di insulina lenta.
- Sorprende anche il miglioramento della glicemia al risveglio, probabilmente per minori ipoglicemie dopo cena o notturne per minor correzioni con aggiunta di insulina extra.
- E' da considerare poi il vantaggio derivante dal non dover aspettare svariati minuti dopo l'iniezione prima del pasto, la grande possibilità di eseguire con maggior precisione la conta dei carboidrati e la riduzione del numero di ipoglicemie nonostante profili glicemici più bassi.



Qui confronto i dati del nostro Centro per il diabete con quelli nazionali dell'intero studio: si vede che nel complesso le curve sono sovrapponibili, come dire che ciò che abbiamo notato a TV più o meno è successo in tutti gli altri centri.

Da noi non c'è stato un significativo miglioramento della Emoglobina glicata, che però si è verificata in seguito più lentamente.

Credo che ciò è successo perché i nostri pazienti erano tutti in terapia ottimizzata con 4-5 iniezione/die e con mescolanze multiple: non ci si poteva aspettare in pochi mesi un capovolgimento della glicata, ma quello che fu di inestimabile valore fu il miglioramento dello stile di vita.



Per vecchia consuetudine nel nostro centro si usava spesso fare mescolanza fra insulina pronta e lente, e queste aumentarono con LISPRO

Diapositiva 8



Passaggio ad Analogo rapido – Dati CAD TV.

■ Nessuna variazione per:

- BMI, Microalbuminuria, Creatinina, Clear. Creatinina, Lipidi, transaminasi (su un numero minore di pazienti).

25 sett 2004

8

Il trattamento con Lispro non aveva peggiorato alcun parametro di laboratorio

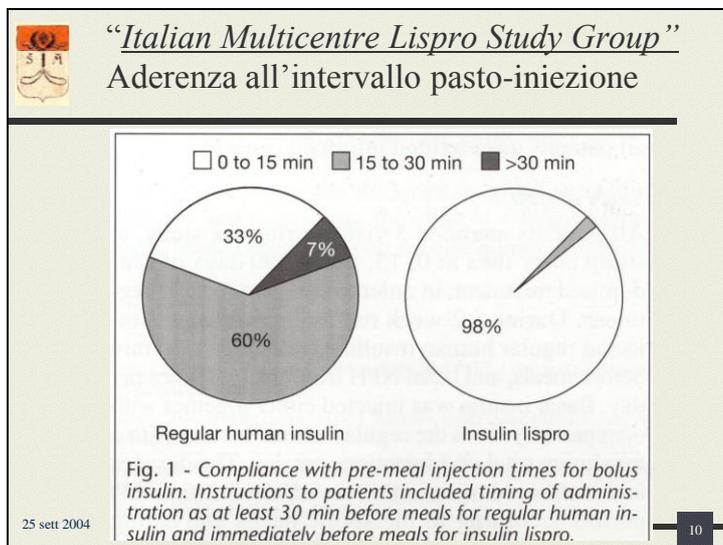


L'Analogo rapido per il Paziente:
*l'insulina che si adatta allo stile di vita
e non viceversa*

- Immaginiamo la differenza che c'è fra il dover modulare la propria vita sul ritmo:
 - Dose d'insulina, attesa nei pressi della tavola per 30-45', indi pranzo con inevitabile iperglicemia post e possibile ipoglic. più tardi,
 - ogni giorno, 3-4 volte al giorno e per sempre
- E quest'altro ritmo:
 - sedersi a tavola, valutare quello che si mangerà e decidere la dose d'insulina, indi...
- *questa è la differenza fra usare l'analogo e la vecchia insulina, quindi...*

25 sett 2004 9

Considerazioni sul miglioramento dello stile di vita miglio



L’insulina umana regolare andava fatta almeno mezz’ora prima del pasto (secondo me molto di più). In realtà si vede chiaramente che questo consiglio veniva disatteso nella maggior parte dei casi: solo il 7% aspettava più di 30 minuti. E’ ovviamente facile seguire quanto prescritto con per la LISPRO.

In realtà con gli anni si è visto che anche con la Lispro conviene aspettare un poco di più rispetto a quanto si consigliava all’inizio: per questo dico che con la HR il tempo di attesa doveva essere ben più lungo.

Diapositiva 11



Analoghi rapidi - Conclusione

- ‡ Indicazione al trattamento
 - Sia ambulatoriale;
 - Sia intraospedaliero.
- ‡ Miglioramento dello stile di vita.
- ‡ Miglioramento metabolico o possibilità di miglioramento.
- ‡ Cambiamento delle abitudini del Diabetologo.
- ‡ Quali le indicazioni per la umana normale?

25 sett 2004

11

E qui per chi è indicato per l'analogo rapido: in realtà per tutti.
L'umana normale, Humulin R o Actrapid, ha ancora un senso?
Per me sì, non in sostituzione degli analoghi, ma un uso associato per particolari casi.

Relazione tenuta dal dott. Ennio Scaldaferri nel 2004

www.diabetologando.it