

Report dal DIP 2009

5th International Symposium on Diabetes and Pregnancy
Sorrento, 26-28 marzo 2009

Insulina lispro in gravidanza: un aggiornamento

5th International Symposium on Diabetes and Pregnancy.
Relazione della Prof.ssa Annunziata Lapolla, dell'Università di Padova,
centrata sull'utilizzo dell'insulina lispro in gravidanza

The Lilly logo is written in a red, cursive script font.

Un servizio di aggiornamento scientifico

Gravidanza e diabete: l'importanza di un adeguato compenso glicemico

Nel suo intervento al DIP2009, la Prof.ssa **Annunziata Lapolla** (Dip. di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Padova) ha spiegato come nelle gravidanze complicate da diabete mellito sia fondamentale ottenere un adeguato compenso glicemico (Figura 1), dal momento del concepimento a quello del parto. Nelle donne affette da diabete di tipo 2, la corretta strategia di gestione prevede la sospensione della terapia con antidiabetici orali e l'avvio di un trattamento insulinico. Nel 2008, un *consensus statement* dell'ADA ha affermato che l'ottimizzazione del compenso glicemico in gravidanza, nelle donne con un diabete pre-esistente, richiede generalmente la somministrazione d'insulina basale e prandiale, intensificando lo schema terapeutico con dosi multiple dell'ormone somministrato sottocute o mediante infusione sottocuta-

nea continua (1). Spesso infatti, ha ricordato la Prof.ssa Lapolla, in corso di gravidanza il compenso glicemico materno risulta instabile (Figura 2), con bassi livelli glicemici a digiuno, picchi post-prandiali più precoci ed elevati e frequenti ipoglicemie notturne; a tutto ciò è da aggiungere il progressivo incremento del fabbisogno insulinico, procedendo nella gestazione. Attualmente sono disponibili analoghi insulinici innovativi quali la lispro e l'aspart, ma è importante valutarne l'affinità per il recettore insulinico e per quello dell'IGF-1, la potenza metabolica e quella mitogenica. L'insulina lispro, rispetto a quella umana, possiede una minor affinità nei confronti del recettore insulinico e una potenza metabolica e mitogenica inferiore, nonostante l'affinità per il recettore dell'IGF-1 risulti leggermente maggiore (2).

Figura 1. Obiettivi glicemici e di emoglobina glicata (HbA1C) nel periodo gestazionale.

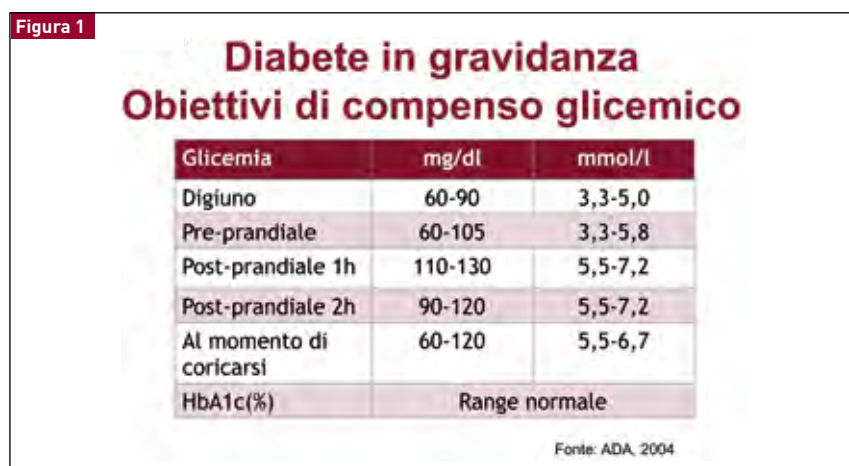
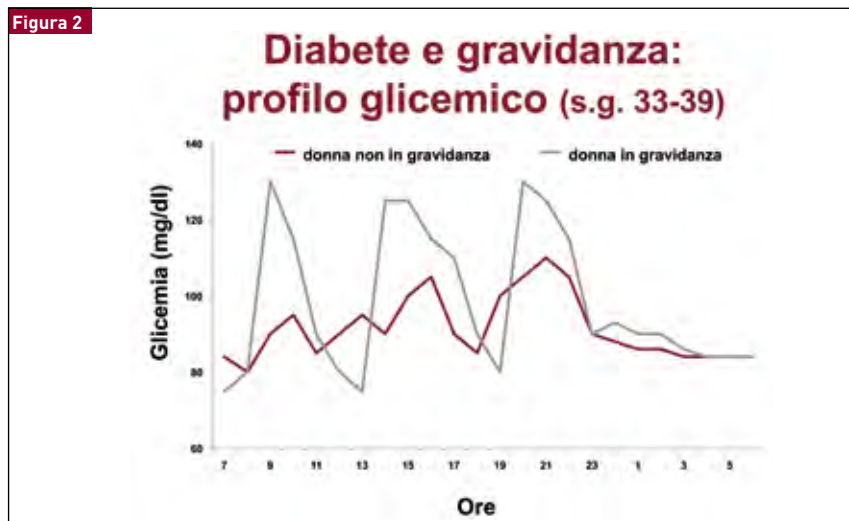


Figura 2. Escursioni glicemiche in corso di gravidanza.



Insulina lispro e passaggio transplacentare

Il passaggio transplacentare dell'insulina avviene sotto forma di complessi con immunoglobuline, ha ricordato la Prof.ssa Lapolla; la mancata sintesi d'immunoglobuline indotta dalla terapia con lispro è alla base dello scarso, se non nullo, passaggio placentare dell'analogo insulinico dalla madre al feto. Nel sangue del cordone ombelicale delle donne trattate con lispro durante il parto non è infatti stato rilevato tale analogo (3): da tali dati si desume quindi che la risposta anticorpale associata alla lispro non sia maggiore di quella indotta dall'insulina regolare. Studi in vitro, ha sottolineato la Prof.ssa Lapolla, hanno documentato come il passaggio transplacentare della lispro si verifichi a concentrazioni 50 volte superiori rispetto a quelle terapeutiche (4). Uno studio che ha preso in considerazione pazienti affette da diabete di tipo 1 trattate con insulina lispro dal concepimento al termine del primo trimestre di gravidanza ha messo in evidenza un'incidenza di aborti simile a quella registrata nelle pazienti trattate con terapia convenzionale nello studio DDCT che hanno avuto una gravidanza, ed inferiore a quella di gravide con diabete tipo 1 in trattamento intensivo con insulina regolare (5-6). Per quanto riguarda le malformazioni congenite, l'incidenza, nelle gravide con diabete tipo 1 in terapia con lispro, risulta in alcuni studi analoga in altri inferiore a quella evidenziata nelle gravide con diabete tipo 1 in terapia con insulina regolare (7,8); l'incidenza di malformazioni fetali correla, infatti, con la glicemia, e non con il tipo di insulina impiegato (9). In uno studio recente, ha detto la Prof.ssa Lapolla, 80 pazienti trattate con lispro sono state confrontate con donne in terapia con insulina regolare; anche in questo caso non sono state osservate differenze tra i due tipi di trattamento, in termini di outcome neonatale (10). Le donne in gravidanza trattate con lispro – ha affermato la Prof.ssa Lapolla – hanno invece mostrato un miglior compenso glicemico, ed hanno richiesto un quantitativo insulinico inferiore (11).

Insulina lispro e retinopatia diabetica

Nel 1999 erano stati segnalati tre casi di rapida progressione verso una retinopatia diabetica proliferativa in donne, affette da diabete tipo 1, che non presentavano tale complicanza prima della gravidanza (12). L'analisi approfondita dei casi segnalati, ha ribadito la Prof.ssa Lapolla, ha messo in evidenza alcuni fattori correlabili con tale evoluzione, quali il rapido miglioramento di un compenso glicemico precedentemente inadeguato, la lunga durata di malattia e la presenza di altre complicanze (proteinuria e ipertensione), che rappresentano dei fattori di rischio per la retinopatia. Questa segnalazione non è stata confermata dagli altri studi retrospettivi che hanno valutato l'insorgenza e/o la progressione di retinopatia, nelle donne trattate con lispro (13).

Diabete gestazionale

Il diabete gestazionale (GDM), qualora non possa essere adeguatamente controllato con la dieta, impone il ricorso alla terapia insulinica. Sono possibili diverse opzioni terapeutiche, ma l'iperglicemia basale e quella post-prandiale possono essere controllate più agevolmente utilizzando gli analoghi insulini. La lispro, nelle donne affette da GDM, è in grado di limitare il picco iperglicemico post-prandiale più efficacemente dell'insulina regolare, riducendo i livelli di HbA1C con un maggior grado di compliance e di soddisfazione tra le pazienti (14-15).

La Prof.ssa Lapolla ha poi ricordato come sia stata recentemente evidenziata l'assenza di differenze tra lispro e insulina regolare in termini di aborti, macrosomia e incidenza di malformazioni congenite (16) nelle donne con GDM. Rispetto alle pazienti con GDM in terapia con insulina regolare, ha detto, quelle trattate con lispro presentano un accrescimento fetale più proporzionato, in termini di rapporto tra circonferenza cranica e toracica (Figura 3) (17). Concludendo, la Prof.ssa Lapolla ha rimarcato che l'insulina lispro nel GDM non possiede effetti mitogeni né teratogeni, non ha effetti immunologici e non attraversa la placenta, a dosaggio terapeutico. Inoltre, non esercita alcun effetto sulle complicanze materne, favorendo invece un buon outcome neonatale e un adeguato compenso metabolico. Rispetto all'insulina regolare, ha detto, a parità d'induzione di anticorpi, la lispro riduce maggiormente sia la glicemia post-prandiale sia gli episodi ipoglicemici, e non si associa a un'aumentata incidenza di malformazioni. Come affermato nell'ultimo *consensus statement* dell'ADA (1), aspart e lispro sono gli unici analoghi insulini ad essersi dimostrati sicuri ed efficaci negli studi clinici sul diabete gravidico.

Figura 3. Accrescimento fetale con insulina lispro e regolare nel GDM.

Lispro nel GDM			
	Lispro	Regolare	Controlli
LGA(%)	8	12,5	8
Rapporto CC/CT distribuzione percentile			
<10	4%	8,3%	2%
10-25	12%	37,5*	14%
26-50	36%	25%	38%
51-75	32%	16,7%	34%
76-90	16%	12,5%	10%
<90	0	0	2%

*p<0,05

Fonte: Mecacci F. *Obstet Gynecol* 2003

LGA (*large for gestational age*): peso >90° centile per l'età gestazionale
 CC: circonferenza cranica;
 CT: circonferenza toracica

Bibliografia di riferimento:

- 1) Kitzmiller JL, Block JM, Brown FM, Catalano PM, Conway DL, Coustan DR, Gunderson EP, Herman WH, Hoffman LD, Inturrisi M, Jovanovic LB, Kjos SI, Knopp RH, Montoro MN, Ogata ES, Paramsothy P, Reader DM, Rosenn BM, Thomas AM, Kirkman MS. Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care* 2008 May;31(5):1060-79.
- 2) Zib I, Raskin P. Novel insulin analogues and its mitogenic potential. *Diabetes Obes Metab* 2006 Nov;8(6):611-20.
- 3) Jovanovic L, Ilic S, Pettitt DJ, Hugo K, Gutierrez M, Bowsher RR Bastyr EJ 3rd.; Metabolic and immunologic effects of insulin lispro in gestational diabetes. *Diabetes Care*, 1999 Sep;22(9):1422-7.
- 4) 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* 2000 Nov;183(5):1162-5.
- 5) Masson EA, Patmore JE, Brash PD, Baxter M, Caldwell G, Gallen IW, Price PA, Vice PA, Walker JD, Lindow SW. Pregnancy outcome in Type 1 diabetes mellitus treated with insulin lispro (Humalog). *Diabet Med* 2003 Jan;20(1):46-50.
- 6) Casson IF, Clarke CA, Howard CV, McKendrick O, Pennycook S, Pharoah PO, Platt MJ, Stanistreet M, van Velszen D, Walkinshaw S. Outcomes of pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five year population cohort study. *BMJ* 1997 Aug 2;315(7103):275-8.
- 7) Hawthorne G, Robson S, Ryall EA, Sen D, Roberts SH, Ward Platt MP. Prospective population based survey of outcome of pregnancy in diabetic women: results of the Northern Diabetic Pregnancy Audit, 1994. *BMJ* 1997 Aug 2;315(7103):279-81.
- 8) Insulin therapy in pregnancy complicated by diabetes: are insulin analogs a new tool? A. Lapolla, M.G. Dalfrà, D. Fedele. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21 : 241-252.
- 9) 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* 2005 Jun;22(6):803-7.
- 10) Lapolla A, Dalfrà MGSpezia RAnichini R, Bonomo M, Bruttomesso DDi 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* 2008 Mar;45(1):61-6. Epub 2008 Jan 29.
- 11) 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* 2008 May;21(5):309-13.
- 12) Kitzmiller JL, Main E, Ward B, Theiss T, Peterson DL. Insulin lispro and the development of proliferative diabetic retinopathy during pregnancy. *Diabetes Care* 1999 May;22(5):874-6.
- 13) Bhattacharyya A, Vice PA. Insulin lispro, pregnancy, and retinopathy. *Diabetes Care* 1999 Dec;22(12):2101-4.
- 14) Jovanovic L. American Diabetes Association's Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus: summary and discussion. Therapeutic interventions. *Diabetes Care* 1998 Aug;21 Suppl 2:B131-7.
- 15) Di Cianni 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* 2007 Apr;30(4):e11
- 16) Aydin Y, Berker D, Direktör N, Ustün I, Tütüncü YA, İdik S, Delibađi T, Guler S. Is insulin lispro safe in pregnant women: Does it cause any adverse outcomes on infants or mothers? *Diabetes Res Clin Pract* 2008 Jun;80(3):444-8. Epub 2008 Mar 21.
- 17) 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 non-diabetic pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003 Nov 10;111(1):19-24.

Lispro e gravidanza: studi clinici

- L'insulina lispro riduce la glicemia postprandiale più dell'insulina regolare
- L'insulina lispro riduce gli episodi ipoglicemici più dell'insulina regolare
- L'insulina lispro non si associa a un'aumentata incidenza di malformazioni nel diabete pregestazionale quando, durante l'organogenesi, i valori glicemici sono vicini alla norma

ADA Statement 2008

- Tra gli analoghi dell'insulina, solamente aspart e **lispro** hanno dimostrato sicurezza ed efficacia in gravidanza, negli studi clinici