

Ινσουλίνη Lispro και κύηση

Χ. Σαμπάνης
Τ. Διδάγγελος
Ν. Τσίτσιου
Δ. Ριζοπούλου
Π. Σεμερτζίδης
Δ. Καραμήτσος

Περίληψη

Η χρήση της ινσουλίνης Lispro κατά τη διάρκεια της κύησης δεν έχει μελετηθεί επαρκώς παρά την αυξημένη συχνότητα χρησιμοποίησής της. Περιγράφεται περίπτωση γυναίκας ηλικίας 25 ετών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1, η οποία βρισκόταν καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης σε θεραπεία με ινσουλίνη Lispro. Η κύηση της ασθενούς εξελίχθηκε ομαλά και ολοκληρώθηκε με προγραμματισμένο τοκετό με καισαρική τομή την 37η εβδομάδα. Η ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη κατά την παραπάνω χρονική περίοδο ήταν πολύ ικανοποιητική, χωρίς υπογλυκαιμίες και με τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης μέσα στα φυσιολογικά όρια. Το νεογνό γεννήθηκε καθ' όλα υγιές και ζύγιζε 3450 γραμμάρια. Παρόλο που είναι δύσκολο να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα μόνο από μία κύηση, παρουσιάζεται η περίπτωση αυτή γιατί συμβάλλει στη συλλογή στοιχείων για την ασφάλεια της ινσουλίνης Lispro στην κύηση.

Εισαγωγή

Οι αρχές της δεκαετίας το 1980 αποτέλεσαν σημαντικό σταθμό στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη, καθώς για πρώτη φορά έγινε εφικτή η σύνθεση με τη μέθοδο του ανασυνδυασμένου DNA της ανθρώπινης ινσουλίνης. Με την εφαρμογή της ανθρώπινης ινσουλίνης εξαλείφθηκαν οι περιπτώσεις προβλημάτων από την αντιγονικότητα των ινσουλινών ζωικής προέλευσης.

Το γεγονός ότι η ανθρώπινου τύπου ινσουλίνη ταχείας δράσης είχε φαρμακοκινητική απορρόφησης και δράσης που διέφερε αρκετά από την ενδογενώς εκκρινόμενη ινσουλίνη, οδήγησε στην αναζήτηση άλλων λύσεων και έτσι προέκυψαν τα ανάλογα ινσουλίνης.

Το πρώτο ανάλογο ινσουλίνης, το οποίο κυκλοφόρησε το 1996 αρχικά στην Ευρώπη και λίγους μήνες αργότερα στις ΗΠΑ ήταν η ινσουλίνη Lispro. Μια αμοιβαία μετάθεση της σειράς των αμινοξέων προλίνης και λυσίνης στην θέση B28 και B 29 είχε ως αποτέλεσμα τη διαφοροποίησή της συγκριτικά με την ταχείας δράσης ανθρώπινη ινσουλίνη Regular, με κύριο χαρακτηριστικό ταχύτερη έναρξη και μικρότερη διάρκεια δράσης¹.

Σημαντικό ερώτημα, το οποίο τέθηκε στη διαβητολογική κοινότητα ήταν η ασφάλεια της χρήσης της ινσουλίνης Lispro και άλλων αναλόγων ινσουλίνης σε παιδιά και σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Η αδυναμία να μελετηθεί η ινσουλίνη Lispro σε

Διαβητολογικό Κέντρο
Β' Προπαιδευτικής
Παθολογικής Κλινικής ΑΠΘ,
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο
Θεσσαλονίκης

εγκυμονούσες γυναίκες είχε ως αποτέλεσμα να μην υπάρχουν επαρκή στοιχεία για την ασφάλειά της κατά την κύηση. Για τον λόγο αυτό συνιστάται η αποφυγή της θεραπείας του σακχαρώδη διαβήτη με ινσουλίνη Lispro σε γυναίκες που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία και σε παιδιά ηλικίας κάτω των 10 ετών¹.

Επιδημιολογικές έρευνες έδειξαν, ότι η κύηση σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 συνδέεται με 5-10πλάσια συχνότητα συγγενών ανωμαλιών και περιγεννητικής θνητότητας και με αυξημένη συχνότητα προεκλαμψίας². Προέκυψε το ερώτημα αν η προσθήκη ενός ακόμη παράγοντα, της ινσουλίνης Lispro, με άγνωστες επιδράσεις στην εμβρυογένεση, θα χειροτέρευε την κατάσταση αυτή ή θα την βελτιώνει με την καλύτερη ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη. Η βιβλιογραφία στο θέμα αυτό είναι περιορισμένη και προέρχεται από αναδρομικές αναφορές με μικρό αριθμό ασθενών, όπου η ινσουλίνη Lispro χορηγήθηκε κατά τη διάρκεια της κύησης εκ παραδρομής.

Σε πρόσφατη αναδρομική συλλογή δεν διαπιστώθηκε διαφορά ως προς τις συγγενείς ανωμαλίες της ινσουλίνης Lispro σε σύγκριση με την θεραπεία με ανθρώπινη ινσουλίνη³.

Παρόλο που σε πρόσφατη εργασία παρατηρήθηκε, ότι η ινσουλίνη Lispro δεν διαπερνά τον ανθρώπινο πλακούντα μετά από εφάπαξ δόση της⁴, η χρήση της κατά τη διάρκεια της κύησης συνεχίζει να προβληματίζει και αυτό αποτέλεσε το κίνητρο για την ανακοίνωση της παρούσας περίπτωσης.

Περιγραφή της περίπτωσης

Γυναίκα ηλικίας 25 ετών, εισήλθε σε Μαιευτική κλινική του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης την 37^η εβδομάδα της κύησης για προγραμματισμένο τοκετό με καισαρική τομή.

Στο ατομικό αναμνηστικό η ασθενής ανέφερε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 από το 1996 για τον οποίο βρισκόταν αρχικά σε θεραπεία με μείγμα διαλυτής/NPH ινσουλίνης 30/70 και πριν από την κύηση σε δύο ενέσεις ινσουλίνης NPH με συχνές υπογλυκαιμίες. Επίσης η ασθενής ανέφερε μία κύηση πριν από 3 χρόνια, η οποία ολοκληρώθηκε με προγραμματισμένη καισαρική τομή χωρίς επιπλοκές και με βάρος νεογνού 4 180 γραμμάρια.

Κατά την 2^η κύηση η ασθενής τέθηκε από την αρχή της από τον θεράποντα ιατρό σε εντατικοποιημένο σχήμα με ινσουλίνη Lispro τρεις φορές την ημέρα και μία ένεση NPH πριν από τον ύπνο.

Η κλινική εξέταση της ασθενούς μετά την εισαγωγή της στην Μαιευτική κλινική για τοκετό ήταν εντός φυσιολογικών ορίων και η θεραπεία της περιελάμβανε ινσουλίνη Lispro 8-18-24 μονάδες πριν από τα γεύματα και ινσουλίνη NPH 34 μονάδες πριν από τον ύπνο.

Από τα στοιχεία της παρακολούθησης της ασθενούς με αυτοέλεγχο των επιπέδων γλυκόζης νηστείας και 2 ώρες μετά τα γεύματα, και από τις τιμές της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (τιμές 6,7%-5,7-5,4 και 5,4% τον 2^ο, 4^ο, 6^ο και 8^ο μήνα πριν από τον τοκετό) προέκυπτε ικανοποιητική ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη καθόλη τη διάρκεια της κύησης.

Ο τοκετός έγινε με καισαρική τομή υπό συνείδηση ενδοφλέβια έγχυση ινσουλίνης ταχείας δράσης ανθρώπινου τύπου με παράλληλη χορήγηση γλυκόζης 5% και δεν παρουσιάστηκαν επιπλοκές. Το νεογνό ήταν υγιές, είχε βάρος 3450 γραμμάρια και το Apgar score ήταν 9-10. Η ασθενής εξήλθε από το Νοσοκομείο με σχήμα τεσσάρων ενέσεων ανθρώπινου τύπου ινσουλίνης.

Συζήτηση

Η εγκυμοσύνη σε γυναίκες με σακχαρώδη διαβήτη κατατάσσεται στην κατηγορία κύσεων υψηλού κινδύνου, καθώς κατά την περίοδο αυτή παρατηρείται αυξημένη συχνότητα εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών, περιγεννητικού θανάτου και προεκλαμψίας⁵. Κύριος παράγοντας, ο οποίος ενοχοποιήθηκε για τις επιπλοκές αυτές ήταν η κακή ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη⁶. Η διαπίστωση αυτή είχε ως συνέπεια να επικεντρωθεί η προσπάθεια των ιατρών στην επίτευξη άριστου γλυκαιμικού ελέγχου κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης. Για το σκοπό αυτό εφαρμόστηκαν διάφορα θεραπευτικά σχήματα εντατικοποιημένης ινσουλinoθεραπείας, με πολλαπλές ενέσεις ή αντλία.

Η ινσουλίνη Lispro στη θεραπευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 1 χορηγήθηκε με βάση τις αναφορές, σύμφωνα με τις οποίες πρόσφερε καλύτερη ρύθμιση μεταγενετικής υπεργλυκαιμίας, λιγότερες υπογλυκαιμίες και μεγαλύτερο δείκτη ικανοποίησης των ασθενών⁷. Η έλλειψη όμως πληροφοριών για την ασφάλεια της ινσουλίνης Lispro κατά την περίοδο της κύησης δεν επέτρεψε τη χρησιμοποίησή της σε έγκυες διαβητικές ασθενείς, εκτός από τις περιπτώσεις όπου αυτή χορηγήθηκε κατά λάθος.

Οι μελέτες στις οποίες συγκρίθηκαν η ινσουλίνη Lispro με τη διαλυτή ινσουλίνη έδειξαν, ότι η

πρώτη έχει ταχύτερη έναρξη δράσης, κάνει γρηγορότερα αιχμή, συνήθως διάρκειας 30-70 λεπτά και έχει μικρότερη διάρκεια δράσης. Χάρη στην ιδιότητα αυτή μπορεί να χορηγηθεί αμέσως πριν από το γεύμα και μιμείται περισσότερο τη φυσιολογική δράση της ενδογενούς ινσουλίνης. Σε πρόσφατες δημοσιεύσεις μεμονωμένων περιστατικών οι Kitzmiller και συν.⁸ παρατήρησαν ταχύτερη εξέλιξη της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε έγκυες γυναίκες με ινσουλίνη Lispro. Ωστόσο, δεν μπορεί να αποκλειστεί η περίπτωση εμφάνισης ή χειροτέρευσης της αμφιβληστροειδοπάθειας λόγω απότομης βελτίωσης της ρύθμισης. Οι Diamond και συν.⁹ παρατήρησαν σε δύο περιπτώσεις εμφάνιση σοβαρών συγγενών ανωμαλιών. Για τη δράση αυτή ενοχοποιήθηκε η μεγάλη ομοιότητα που παρουσιάζει η ινσουλίνη Lispro με τον παράγοντα IGF-1, με συνέπεια η ινσουλίνη αυτή να παρουσιάζει αυξημένη συγγένεια προς τον υποδοχέα του IGF-1. Ικανός αριθμός υποδοχέων αυτών βρίσκονται στον πλακούντα και όταν διεγερθούν από την ινσουλίνη Lispro, παρουσιάζουν μιτογόνο δράση. Με τον τρόπο αυτό εξηγούνται οι συγγενείς ανωμαλίες και η αυξητική επίδραση πάνω στο έμβρυο, καθώς και η εμφάνιση της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας σε γυναίκες που θεραπεύταν κατά την κύηση με ινσουλίνη Lispro. Πολλοί ερευνητές όμως διαφωνούν με την άποψη αυτή, καθώς επισημαίνουν, ότι η συγγένεια της ινσουλίνης Lispro ως προς τον υποδοχέα IGF-1 δεν είναι τόσο μεγάλη, ώστε να μπορεί να αποδοθεί στο γεγονός αυτό η επιτάχυνση της εξέλιξης της διαβητικής αμφιβληστροειδοπάθειας¹⁰

Το ερώτημα που τίθεται είναι, αν με τα δεδομένα αυτά έχουμε το δικαίωμα να χορηγήσουμε σε εγκυμονούσα διαβητική γυναίκα την ινσουλίνη Lispro με σκοπό να επιτύχουμε καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο.

Στην δική μας περίπτωση η χορήγηση της ινσουλίνης Lispro έγινε σε επαρχιακό Κέντρο Υγείας από την αρχή της κύησης συνειδητά, καθώς ο θεράπων ιατρός αποφάσισε να αλλάξει το προηγούμενο σχήμα ινσουλίνης λόγω των συχνών επεισοδίων υπογλυκαιμίας.

Οι κλινικές μελέτες στις οποίες έγινε σύγκριση της ινσουλίνης Lispro με τη διαλυτή ινσουλίνη δεν κατάφεραν να αποδείξουν καλύτερη ρύθμιση του Σακχαρώδη Διαβήτη με την ινσουλίνη Lispro. Αντιθέτως, με την ινσουλίνη Lispro παρατηρήθηκαν υψηλότερες τιμές σακχάρου πριν από τα γεύματα, καθώς η διάρκεια της δράσης της είναι μι-

κρότερη από εκείνη της διαλυτής ινσουλίνης¹¹. Η μόνη περίπτωση, όπου η ινσουλίνη Lispro μπορεί να καλύψει τις ανάγκες σε ινσουλίνη όλο το 24ωρο είναι η χορήγησή της με αντλία.

Μερικοί ερευνητές είναι ένθερμοι οπαδοί της χρήσης των αντλιών ινσουλίνης κατά τη διάρκεια της κύησης, με στόχο την καλύτερη ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη. Παρόλο που η ινσουλίνη Lispro έχει άριστη συμπεριφορά ως προς τον μη σχηματισμό κρυστάλλων, χρήση της ινσουλίνης Lispro στην κύηση δεν φαίνεται να δικαιολογείται.

Οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν και αυτό αποτελεί μέχρι στιγμής πάγια τακτική και στο δικό μας Διαβητολογικό Κέντρο, να χρησιμοποιείται στις αντλίες σε περίπτωση κύησης μόνο διαλυτή ανθρώπινη ινσουλίνη. Η ινσουλίνη Lispro σε αναδρομική μελέτη κύσεων δεν φάνηκε να προκαλέσει αύξηση περιπτώσεων συγγενών ανωμαλιών¹². Επειδή τα μέχρι στιγμής δεδομένα είναι αριθμητικά περιορισμένα ως προς την ασφάλεια αυτής της ινσουλίνης, προς το παρόν δεν χρησιμοποιούμε ινσουλίνη Lispro ούτε άλλο ανάλογο ινσουλίνης στη διάρκεια της κύησης.

Abstract

Sabanis Ch, Didagelos T, Tsitsou N, Rizopoulou D, Semertzidis P, Karamitsos D. Insulin Lispro in pregnancy. Hellen Diabetol Chron 2003; 2: 149-152.

The use of insulin Lispro in pregnancy has not been investigated sufficiently despite its increasing use. We present the case of a pregnant woman 25-year old, who was treated with insulin Lispro during pregnancy. There were no complications during pregnancy and she gave birth to a 3450 gr. baby by Caesarean section at 37th week. Control of the diabetes mellitus during pregnancy was very good, without hypoglycemia, while values of the glycated hemoglobin were within the normal range. Although it is difficult to make safe conclusions from a single case, the case presented contributes to the data collection regarding the safety of insulin Lispro during diabetic pregnancy.

Βιβλιογραφία

1. Holleman F, Hoekstra J. Insulin Lispro. N Engl J Med 1997; 337: 176-183.
2. Casson IF, Clarke CA, Howard CV, et al. Outcomes in pregnancy in insulin dependent diabetic women: results of a five years population cohort study. BMJ 1997; 315: 275-278.
3. Scherbaum WA, Lonkisch MR, Pawlowski B, Somville T. Insulin Lispro in pregnancy – retrospective analysis of 33 cases and matched controls. Exp Clin Endocrinol

- Diabetes 2002; 110: 6-9.
4. *Boskovic R, Feig DS, Derewlany L, et al.* Transfer of Insulin Lispro Across the Human Placenta. *Diabetes Care* 2003; 26: 1390-1394.
 5. Σακχαρώδης διαβήτης και κύηση. Δ. Καραμήτσος, Μ. Μαμόπουλος σε «Διαβητολογία» Δ. Καραμήτσου. Ιατρικές Εκδόσεις Σιώκης 2000: 333-353.
 6. *Karlsson K, Kjellmer I.* The outcome of diabetic pregnancies in relation to the mother's blood sugar level. *Am J Obstet Gynaecol* 1972; 112: 213-220.
 7. *Andersson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA et al.* Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment: Multicenter Insulin Lispro Group. *Diabetes* 1997; 46: 265-270.
 8. *Kitzmiller JL, Main E, Ward B, Theiss T, Peterson DL.* Insulin Lispro and the development of proliferative diabetic retinopathy during pregnancy. *Diabetes Care* 1999; 22: 874-875.
 9. *Diamond T, Kormas.* Possible adverse fetal effect of insulin lispro. *N Engl J Med* 1987; 337: 1009-1010.
 10. *Kurtzhals P, Shaffer L, Sorensen A, et al.* Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes* 2000; 49: 999-1005.
 11. *Schmitt H, Symanowski SM, Holleman S, Rees A, Rottiers R, Anderson JH.* Comparison of pre-meal therapy with insulin lispro and regular insulin in patients with IDDM. *Diabetologia* 1996; 39: Suppl 1: A 221. abstract
 12. *Masson EA, Patmore JE, Brash PD, et al.* Pregnancy outcome in Type 1 diabetes mellitus treated with insulin lispro (Humalog) *Diabetes UK, Diabetic Medicine* 2003; 20: 46-50.

Λέξεις κλειδιά:
Ινσουλίνη Lispro
Κύηση

Key words:
Insulin Lispro
Pregnancy