

Menor Incidência de Hipoglicemia Noturna com o Uso de Insulina Lispro Comparada à Insulina Humana Regular no Tratamento de Pacientes com Diabetes do Tipo 1

artigo original

RESUMO

Insulina lispro é um análogo da insulina humana de ação e duração rápida, que mimetiza o perfil fisiológico da insulina após uma refeição. Avaliamos a segurança e eficácia da insulina lispro em comparação com a insulina humana regular em um estudo multicêntrico, randomizado e cruzado em 27 diabéticos tipo 1 em uso de insulina humana NPH e regular (idade mediana = 16 anos). Após uso de insulina lispro ou regular por 2 meses, fez-se a transferência para a outra insulina por mais 2 meses mantendo-se a insulina NPH basal. Não houve diferença em relação à excursão prandial da glicemia da hemoglobina glicosilada A1C, comparando-se os 2 grupos (lispro e regular). O decréscimo percentual relativo da glicemia foi significativamente maior com insulina lispro no período do almoço, na primeira fase do estudo ($p < 0,02$). O número total de episódios hipoglicêmicos não foi diferente, comparando os 2 grupos. Houve, porém, uma redução significativa na incidência de hipoglicemia noturna e na madrugada com o uso inicial de lispro ($p < 0,05$). Com o uso inicial de insulina regular, houve incremento na incidência de hipoglicemia noturna ($p = 0,038$), com redução posterior na incidência da hipoglicemia com insulina lispro ($p = 0,04$). Ao final do estudo, 68% dos pacientes referiram preferência e maior comodidade com insulina lispro em relação à insulina regular. A insulina lispro se mostrou uma opção segura e eficaz, com menor incidência de hipoglicemia noturna em diabéticos tipo 1. Uma otimização do regime de insulina basal é necessária para melhora do controle glicêmico, quando em uso de uma insulina de ação rápida. (Arq Bras Endocrinol Metab 2000;44/2: 133-8)

Unitermos: Diabetes tipo 1; Insulina lispro; Hipoglicemia; Tratamento diabetes

ABSTRACT

Insulin lispro is a human insulin analog of rapid onset of action and duration, which mimics the physiological insulin profile after a meal. We have evaluated the safety and efficacy of lispro insulin in comparison with human regular insulin in a crossover, multicenter, randomized trial in 25 type 1 diabetic patients in use of human NPH and regular insulin (median age = 16 years). After administration of lispro or regular insulin for 2 months, the patients were transferred for the other insulin for two more months, maintaining the basal NPH insulin regimen. There was no difference in the postprandial glucose excursion and glycated hemoglobin A1c comparing the 2 groups (lispro and regular). The relative percentage decrease in glycemia was significantly greater with lispro insulin after lunch, in the first phase of the study ($p < 0,02$). The total number of hypoglycemic episodes was not different comparing both groups. However, there was a significant difference in the nocturnal hypoglycemia incidence with initial administration of lispro ($p < 0,05$). With initial administration of regular insulin, there was an increase in the incidence of nocturnal hypoglycemia ($p = 0,038$), with a subsequent reduction of hypoglycemia with insulin lispro ($p = 0,04$). In the end of the study, 68% of the patients referred preference and better feeling with lispro, compared to regular insulin. Insulin lispro was a safe and efficacious option, with lower

Bernardo L. Wajchenberg
Antônio R. Chacra
Adriana C. Forti*
Sandra R.G. Ferreira
Odette de Oliveira
Carla F. Lopes
Antonio C. Lerário
Rita de Cássia Sena
Marcia J. Kayath

* pelo Grupo do Centro Integrado de Diabetes e Hipertensão, Universidade Federal do Ceará (Socorro S. Gomes, Margarida M. Oliveira, Adélia M.A. Bandeira, Marta T. Moreira, Vanesca F. Ribeiro)

Disciplina de Endocrinologia,
Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo (BLW,
CFL, ACL); Disciplina de
Endocrinologia e Metabologia,
Universidade Federal de São Paulo
(ARC, SRGF, OO); Centro Integrado
de Diabetes e Hipertensão,
Universidade Federal do Ceará
(ACF, RCS); Laboratório Eli Lilly do
Brasil (MJK)

Recebido em 01/06/99
Revisado em 26/08/99
Aceito em 20/12/99

incidence of nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetics. An optimization of the basal insulin regimen is necessary to improve glucose control with the use of rapid-action insulin. (*Arq Bras Endocrinol Metab* 2000;44/2: 133-8)

Keywords: Type 1 diabetes; Insulin lispro; Hypoglycemia; Diabetes treatment

UM MELHOR CONTROLE METABÓLICO em diabéticos tipo 1 tem sido associado a uma menor incidência de complicações crônicas (1). Este objetivo é geralmente atingido com esquema de tratamento intensivo com insulina de longa duração, associada a insulinas de curta duração (1-4). Porém, o Estudo do Controle de Diabetes e suas Complicações (DCCT) claramente demonstra que à medida que o controle da glicemia melhora, o risco relativo de hipoglicemia aumenta (1).

Em geral a insulina humana regular é administrada 30 minutos antes das refeições, já que esta insulina tem início de ação lento (em 30 a 60 minutos) após uma injeção subcutânea. Este fato, aliado a um tempo de ação mais prolongado, pode resultar em hiperinsulinemia e hipoglicemia tardias (5). Para muitos pacientes este esquema não é conveniente e a insulina é administrada no momento da refeição, com prejuízo em sua ação e com risco de hipoglicemia tardia.

Insulina lispro é um análogo da insulina humana desenvolvida por engenharia genética pela inversão dos aminoácidos prolina e lisina nas posições 28 e 29 da cadeia beta, resultando em uma insulina com seqüência Lis(B28)Pro(B29) (6). Esta insulina tem menor tendência para auto-agregação no local de aplicação subcutânea, é absorvida mais rapidamente que a insulina humana regular, e mimetiza o perfil fisiológico da insulina em resposta a uma refeição (6). Como resultado, ela tem um início de ação rápido (15 minutos), atinge um pico de ação mais precocemente (1 hora) e possui uma duração de ação mais curta (4 horas) (6-12). Estudos clínicos demonstraram que esta insulina monomérica tem efeitos benéficos, como a redução da incidência de episódios hipoglicêmicos (12-16) e um melhor controle glicêmico pós-prandial (17-25). Além disso, a insulina lispro deve ser administrada imediatamente ou, se necessário, após a refeição, mantendo ação eficaz (26-29).

O objetivo primário deste estudo foi comparar o efeito da insulina lispro e insulina humana regular no controle glicêmico, particularmente pós-prandial. Outros parâmetros avaliados foram: dados de segurança da insulina lispro e da insulina regular; preferência dos pacientes por insulina lispro ou insulina humana regular;

controle glicêmico através da hemoglobina glicosilada A_{1C} (HbA_{1C}) e a incidência de episódios hipoglicêmicos nos dois esquemas terapêuticos.

PACIENTES E MÉTODOS

Este é um estudo multicêntrico, randomizado, cruzado, aberto, comparativo, envolvendo 27 pacientes (19 femininos, 8 masculinos) com diabetes tipo 1, com idade variando de 11 a 25 anos (mediana 16 anos). As instituições onde o estudo se realizou foram: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo/USP (11 pacientes); Universidade Federal de São Paulo/UNIFESP (8 pacientes); e Centro Integrado de Diabetes e Hipertensão/CIDH (8 pacientes). Todos os pacientes tinham diabetes tipo 1 (duração média 9,0±5,4 anos; variação 1,5 a 22,5 anos) e utilizavam insulina por pelo menos 12 meses. Os pacientes não tinham complicações crônicas do diabetes, exceto por 1 paciente que apresentava microalbuminúria. Pacientes com creatinina sérica maior que 3 mg/dl ou evidências de retinopatia rapidamente progressiva foram excluídos.

Os pacientes receberam insulina humana regular (Humulin R, Laboratório Lilly, IN, USA) e insulina humana NPH (Humulin N, Laboratório Lilly, IN, USA) por um período introdutório de 15 dias a 2 meses. Durante este período, insulina humana regular foi administrada antes das refeições e insulina humana NPH 1 a 2 vezes por dia, com o objetivo de otimizar o controle glicêmico do paciente. Os pacientes foram então randomizados para uso de insulina humana regular ou insulina lispro (Humalog, Laboratório Lilly, IN, USA) por 2 meses e depois transferidos para a outra insulina por mais 2 meses. As insulinas regular ou lispro foram administradas antes das refeições (insulina humana regular, 30 minutos antes e insulina lispro imediatamente antes). A insulina humana NPH foi mantida com a mesma frequência e horário do período introdutório. O esquema do estudo está representado na figura 1. O estudo foi aberto porque insulina regular é geralmente recomendada 30 minutos antes das refeições, enquanto insulina lispro é melhor administrada imediatamente antes das refeições, devido a seu início rápido de ação. Hipoglicemia foi definida como uma glicemia abaixo de 54mg/dl. A excursão de glicemia foi calculada subtraindo os valores de glicemias pós-prandiais dos valores pré-prandiais das refeições correspondentes. O decréscimo percentual relativo da glicemia foi calculado pela seguinte fórmula: decréscimo percentual = glicemia pós-prandial - glicemia pré-prandial/glicemia pré-prandial x 100.

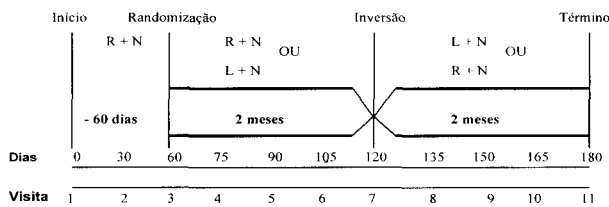


Figura 1 - Representação esquemática do estudo clínico. Após um período de aproximadamente 2 meses, os pacientes eram transferidos para o outro tratamento. R + N = insulina regular + insulina NPH
L + N = insulina lispro + insulina NPH

O objetivo do estudo era atingir glicemias pré-prandiais entre 70-140mg/dl, glicemias pós-prandiais de 2 horas menores que 180mg/dl e glicemias das 3 horas da madrugada maiores que 65mg/dl. Os pacientes realizaram um perfil da medida de glicemia capilar de 8 pontos, usando um glicosímetro por 2 dias não consecutivos, na semana anterior às visitas 3, 7 e 11. Durante estes 2 dias, em que um deveria ser de fim-de-semana, os valores de glicemia eram obtidos às 3 da madrugada, imediatamente antes e 2 horas depois das refeições da manhã, almoço, jantar e ao deitar. Hemoglobina glicosilada A_{1C} (HbA_{1C}) (UNIFESP) ou hemoglobina glicada total (HbG total) (USP e CIDH) foram dosadas pelo método de cromatografia por troca iônica normatizada para fração C, conforme a fórmula desenvolvida por um dos autores (BLW, dados não publicados): HbA_{1C} = 1,66 + 0,59 HbG total (curva de regressão com r = 0,9). Apenas pacientes com HbA_{1C} até 2 vezes o valor superior da normalidade foram selecionados para o estudo. A HbA_{1C} foi dosada em 4 ocasiões durante o estudo (visitas 1, 3, 7 e 11). Um questionário ao final do estudo foi administrado pelo investigador para avaliar a preferência dos pacientes pela insulina regular ou insulina lispro. Todos os pacientes assinaram consentimento pós-informado e o estudo foi aprovado pelos comitês de ética das instituições.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

A comparação entre variáveis quantitativas foi realizada pelos testes não paramétricos como descritos a seguir: teste de Wilcoxon entre duas visitas; teste de Friedman para mais de duas visitas e Mann-Whitney para comparação de grupos. Comparação entre as porcentagens foi realizada através do teste do chi-quadrado. Todos os valores estão expressos como média ± desvios-padrões a não ser que indicado de outra forma. O nível de significância adotado foi um p<0,05.

RESULTADOS

Quinze pacientes foram randomizados para uso inicial de insulina regular e 12 pacientes iniciaram o estudo com insulina lispro. As características dos 2 grupos de pacientes no início do estudo não foram significativamente diferentes e estão representadas na tabela 1.

A dose de insulina NPH foi progressivamente aumentada no período pré-randomização do estudo (46,7±14 U/dia na visita 1 vs. 50±15 U/dia na visita 3; p=0,02). Durante todo o estudo houve uma tendência de aumento da dose da insulina NPH em ambos os grupos, sendo significativo durante o período inicial do estudo com o grupo em uso inicial de lispro (p=0,03). A dose de insulina lispro ou regular não variou no grupo que iniciou o estudo com insulina regular, enquanto a dose de insulina lispro foi progressivamente aumentada no grupo que iniciou o estudo com insulina lispro (tabela 2). A dose de insulina regular se manteve estável

Tabela 1 - Características dos 2 grupos de pacientes na randomização do estudo[#].

	Grupo 1	Grupo 2
Idade (anos)*	16,8	15
IMC (kg/m ²)	22 ± 2,5	22 ± 3,0
Tempo de diabetes (anos)	10,5 ± 6,6	7,6 ± 3,6
Nº de episódios hipoglicêmicos	4,6 ± 6,7	4,4 ± 5,0
Dose de insulina humana N (U/dia)	51,8 ± 16,5	49 ± 13
Dose de insulina humana R (U/dia)	13,5 ± 9,0	14,5 ± 8,7
HbA _{1C}	6,05% ± 1,3%	6,7% ± 1,4%
(variação)	(4,1% - 8,1%)	(4,6% - 9,9%)

O grupo 1 iniciou o estudo com insulina regular e o grupo 2 com insulina lispro.

* A idade está representada como mediana.

Não houve diferenças significantes em todos os parâmetros avaliados entre os grupos.

Tabela 2 - Doses médias de insulina regular e lispro utilizadas durante o decorrer do estudo nos 2 grupos de estudo.

	Grupo 1	Grupo 2
<i>Dose da insulina regular (U/dia)</i>		
Início	14,5 ± 8,7	13,5 ± 13
Final	15,5 ± 8,0	18,0 ± 8,0
<i>Dose da insulina lispro (U/dia)</i>		
Início	15,4 ± 8,7	13,5 ± 9,0*
Final	15,0 ± 8,0	17,4 ± 10

*p = 0,004 em relação ao início do período.

Não houve diferença significativa das doses de insulina regular ou lispro empregadas, quando os dois grupos foram comparados.

Grupo 1 = uso inicial de insulina regular.

Grupo 2 = uso inicial de insulina lispro.

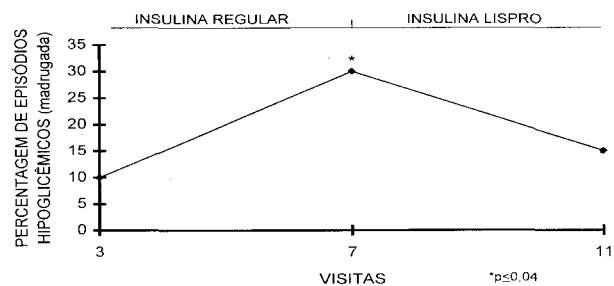
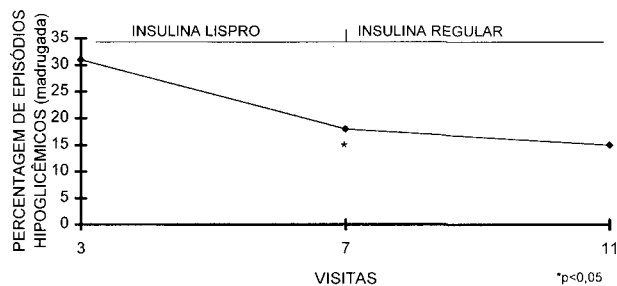


Figura 2 - Percentagem de episódios hipoglicêmicos no período da madrugada em pacientes em uso inicial de insulina lispro (A) ou insulina regular (B). A incidência de hipoglicemia na madrugada foi significativamente menor na fase do estudo em uso de insulina lispro.

neste grupo. A dose de insulina lispro ou regular não foi diferente comparando os 2 grupos. A frequência de aplicação de insulina NPH durante todo o estudo foi de 1 a 2 vezes por dia; as insulinas regular e lispro foram aplicadas 2 a 3 vezes por dia.

Não houve variação na excursão de glicose no decorrer de todo o estudo em qualquer dos grupos. O decréscimo percentual relativo da glicemia foi significativamente maior com insulina lispro no período do almoço na primeira fase do estudo ($p < 0,02$), não havendo diferença significativa entre os grupos na segunda fase do estudo. Não houve variação da HbA_{1C} ao longo do estudo em qualquer dos grupos de tratamento (HbA_{1C} inicial = $6,7\% \pm 1,4\%$ vs. HbA_{1C} final = $6,6\% \pm 1,5\%$ no grupo 1 - uso inicial de insulina lispro e HbA_{1C} inicial = $6,05\% \pm 1,3\%$ vs. HbA_{1C} final = $6,45\% \pm 1,1\%$ no grupo 2 - uso inicial de insulina regular).

O número total de episódios hipoglicêmicos no decorrer de todo o estudo não foi diferente, comparando-se os grupos em uso de insulina lispro ou insulina regular. Entretanto, pacientes que iniciaram tratamento com insulina lispro apresentaram uma redução significativa na frequência de episódios hipoglicêmicos nos períodos da noite e madrugada ($p < 0,05$), quando comparados com o período pré-randomização (Figura 2A). No grupo que iniciou com insulina regular houve incremento da frequência de hipoglicemia na madrugada ($p = 0,038$) na primeira fase do estudo, com redução dos episódios hipoglicêmicos na segunda fase do estudo com insulina lispro ($p = 0,04$; Figura 2B).

DADOS DE SEGURANÇA

Houve um incremento significativo no peso corporal dos pacientes na primeira fase do estudo, independente do grupo de tratamento alocado, não havendo diferença entre os 2 grupos (ganho médio de peso de 1,5kg nos 2 grupos; $p < 0,02$). Este parâmetro se manteve estável na segunda fase do estudo. Não houve

diferença em relação aos sinais vitais (frequência cardíaca e níveis de pressão arterial) durante o estudo.

Ao final do estudo, os pacientes foram questionados a respeito do esquema terapêutico de sua preferência, e 68% dos pacientes preferiram o uso de insulina lispro em comparação à insulina regular, referindo maior comodidade de uso.

DISCUSSÃO

O objetivo primário deste estudo foi comparar o efeito da insulina lispro e insulina humana regular no controle glicêmico, particularmente pós-prandial e na HbA_{1C} . Não conseguimos detectar neste estudo diferença entre os grupos em relação aos resultados de excursão da glicose ou HbA_{1C} . Na primeira fase do estudo, o decréscimo percentual relativo da glicemia foi significativamente maior no grupo que estava em uso de lispro quando comparado com o grupo em uso de insulina regular. Na segunda fase do estudo se perdeu esta diferença, provavelmente devido a não adequação da dose da insulina lispro e/ou insulina basal.

Vários estudos prévios demonstraram que o uso de insulina lispro leva a uma redução significativa da glicemia pós-prandial quando comparado a insulina regular (17-25), e alguns estudos também mostraram uma redução significativa da HbA_{1C} em uso de insulina lispro (30-33). Estes estudos sugerem que, quando os pacientes são transferidos para insulina lispro, a estratégia de tratamento deve ser de ajustar tanto os esquemas de insulinização pré-prandiais quanto o esquema de doses e frequência da insulina basal (31-34). Esta estratégia melhoraria o controle glicêmico global sem aumentar o risco de hipoglicemia (31). Em nosso estudo, é possível que não tenhamos evidenciado uma mudança significativa no controle glicêmico, provavelmente por insuficiência de dose e frequência do esquema de insulina basal, que foi mantida constante. Além disso, em nosso estudo as variações dos

valores de glicemia foram muito amplas, tornando difícil se obter uma diferença estatística absoluta significativa. O número de pacientes também pode ter sido insuficiente para se mostrar diferenças.

Alguns estudos sugerem que o conteúdo da refeição também possa ser importante no resultado final do controle glicêmico com insulina lispro (35-37). Os pacientes em nosso estudo fizeram uso de insulina lispro imediatamente antes das refeições e este horário de administração tem se mostrado mais eficaz do que qualquer esquema de insulina regular humana em controlar a glicemia pós-prandial, não estando associado a eventos hipoglicêmicos precoces ou tardios (28).

Avaliamos também a segurança do uso de insulina lispro, particularmente referente à taxa de hipoglicemia. A hipoglicemia é evento adverso comum da terapêutica insulínica, especialmente quando se adota o esquema de terapia intensiva, que pode resultar em um aumento na incidência de hipoglicemia severa (2-4). O medo de apresentar hipoglicemia noturna também pode interferir com a aderência do paciente ao tratamento (2). Quando se analisou o período inteiro do estudo, não encontramos diferença entre os 2 grupos de pacientes em relação ao número total de episódios hipoglicêmicos. Entretanto, quando os grupos foram analisados individualmente, a incidência de hipoglicemia no período da madrugada foi menor quando os pacientes estavam em uso de insulina lispro, quando comparado a insulina regular. No grupo que iniciou com insulina regular, houve um incremento na frequência de episódios hipoglicêmicos noturnos, provavelmente devido a uma tentativa de otimizar o controle glicêmico, conforme o desenho do protocolo. No grupo que iniciou com insulina lispro, apesar de ter havido um aumento significativo da dose desta insulina de ação rápida na primeira fase do estudo, houve uma redução significativa na frequência de episódios hipoglicêmicos noturnos.

Estudos prévios demonstraram uma incidência menor de episódios hipoglicêmicos em pacientes em uso de insulina lispro, particularmente episódios noturnos (12-16). A redução da taxa de hipoglicemia noturna tem sido observada tanto em pacientes diabéticos tipo 1 (13-16) quanto em pacientes diabéticos tipo 2 (20). Em uma meta-análise de hipoglicemia severa em diabéticos tipo 1, a frequência de hipoglicemia severa foi significativamente menor em pacientes em uso de insulina lispro, do que naqueles em uso de insulina regular (17).

Não houve também diferença significativa entre tratamentos em relação a descontinuações ou eventos adversos. A maioria dos pacientes relatou preferência pelo uso de insulina lispro, quando comparado à insulina regular. Estudos prévios com insulina lispro também

demonstraram preferência dos pacientes por insulina lispro, quando comparada à insulina humana regular e referem melhora da qualidade de vida dos pacientes (38,39).

A insulina lispro se mostrou uma opção segura, mais fisiológica e conveniente para o paciente. Um controle adequado e ótimo do controle glicêmico deve ser atingido com insulina lispro através de otimização da dose e frequência de administração, não só da insulina lispro como também da insulina basal. Além disso, o teor da refeição também pode ser importante para se atingir um controle glicêmico ideal.

AGRADECIMENTOS

Este estudo foi patrocinado pelo Laboratório Eli Lilly do Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. **N Engl J Med** 1993;329:977-86.
2. Reichard P. A risk-benefit assessment of conventional versus intensive therapy. **Drug Saf** 1994;10:196-202.
3. Hansen KF, Dahl-Jorgensen K, Lauritzen T, Feldt-Rasmussen B, Brichmann-Hanssen O, Deckert T. Diabetic control and microvascular complications: the near normoglycemic experience. **Diabetologia** 1986;29:677-85.
4. Reichard P, Nilsson B-Y, Rosenqvist U. The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. **N Engl J Med** 1993;329:304-9.
5. Davey P, Grainger D, Macmillan J, Rajan N, Aristides M, Gliksmann M. Clinical Outcomes with insulin lispro compared with human regular insulin: a meta-analysis. **Clin Therap** 1997;19:656-74.
6. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, Woodworth JR. (Lys(B28), Pro(B29)) -human insulin: a rapidly absorbed analog of human regular insulin. **Diabetes** 1994;43:396-402.
7. Wilde MI, McTavish D. Insulin lispro. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of diabetes mellitus. **Drugs** 1997;54:597-614.
8. Torlone E, Fanelli C, Rambotti AM, Kassi G, Modarelli F, Di Vincenzo et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and glucose counterregulation following subcutaneous injection of the monomeric insulin analogue (Lys(B28), Pro(B29)) in IDDM. **Diabetologia** 1994;37:713-20.
9. ter Braak EW, Bianchi R, Erkelens DW. Faster, shorter and more profound action of (Lys(B28), Pro(B29)) human regular insulin analogue compared to regular insulin irrespective of the injection site (Abstract). **Diabetes** 1993;42:207A.
10. Heinemann L, Starke AAR, Heding L, Jensen I, Berger M. Action profiles of fast insulin analogues. **Diabetologia** 1990;33:384-6.
11. Holleman F, Hoekstra JBL. Insulin lispro. **N Engl J Med** 1997;337:176-83.

12. Anderson JH, Brunelle RL, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, DiMarchi R, et al. Improved mealtime treatment of diabetes mellitus using an insulin analogue. **Clin Therap** 1997;19:62-72.
13. Anderson JH, Brunelle RL, Koivisto VA, Putzner A, Trautmann ME, Vignati L Jr, et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin analogue treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. **Diabetes** 1997;46:265-70.
14. Holleman F, Schmitt H, Rottiers R, Rees A, Symanowski S, Anderon JH for the Benelux-UK insulin lispro study group. Reduced frequency of severe hypoglycemia and coma in well-controlled IDDM patients treated with insulin lispro. **Diabetes Care** 1997;20:1827-32.
15. Pfitzner A, Kustner E, Forst T, Schulze-Schleppinghoff B, Trautmann M, Haslbeck M, et al. On behalf of the German Insulin Lispro/IDDM study group: Intensive insulin therapy with insulin lispro in patients with type 1 diabetes reduces the frequency of hypoglycemic episodes. **Exp Clin Endocrinol** 1996;104:25-30.
16. Brunelle RL, Llewelyn J, Anderson JH, Gale EAM, Koivisto VA. Meta-analysis of the effect of insulin lispro on severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. **Diabetes Care** 1998;21:1726-31.
17. Vignati L, Anderson JH, Iversen PW - Multicenter Insulin Lispro Study Group. Efficacy of insulin lispro in combination with NPH human insulin twice per day in patients with insulin-dependent or non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Clin Therap** 1997;19:1408-21.
18. Jacobs MAJM, Keulen ETP, Kanc K, Casteleijn S, Scheffer P, Devillé W, et al. Metabolic efficacy of preprandial administration of Lys(B28), Pro(B29) human insulin analog in IDDM patients. A comparison with human regular insulin during a three-meal test period. **Diabetes Care** 1997;20:1279-86.
19. Campbell RK, Campbell LK, White JR. Insulin lispro: its role in the treatment of diabetes mellitus. **Ann Pharmacother** 1996;30:1263-71.
20. Anderson JH, Brunelle RL, Keohane P, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L, et al. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. **Arch Inter Med** 1997;157:1249-55.
21. Garg SK, Carmain JA, Braddy KC, Anderson JH, Vignati L, Jennings MK, et al. Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs. Humulin® insulin treatment in young subjects with type 1 diabetes. **Diabetic Med** 1996;13:47-52.
22. Pampanelli S, Torlone E, Lalli C, Sindaco PD, Ciofetta M, Lepore M. Improved postprandial metabolic control after subcutaneous injection of a short-acting insulin analog in IDDM of short duration with residual pancreatic β -cell function. **Diabetes Care** 1995;18:1452-9.
23. Feiglos MN, Thacker CH, English J, Bethel MA, Lane JD. Modification of postprandial hyperglycemia with insulin lispro improves glucose control in patients with type 2 diabetes. **Diabetes Care** 1997;20:1539-42.
24. Torlone E, Pampanelli S, Lalli C, Del Sindaco P, Di Vincenzo A, Rambotti AM, et al. Effects of the short-acting insulin analog (Lys (B28), Pro(B29)) on postprandial blood glucose control in IDDM. **Diabetes Care** 1996;19:945-52.
25. Jansson P-A, Ebeling P, Smith U, Conget I, Coves MJ, Gomis R. Improved glycemic control can be better maintained with insulin lispro than with regular insulin. **Diab Nutr Metab** 1998;11:194-9.
26. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, Rowe HM, Santa PF, Downing-Shelton J. (Lys(B28), Pro(B29))-human insulin: effect of injection time on postprandial glycemia. **Clin Pharmacol Ther** 1995;58:459-69.
27. Rutledge KS, Chase P, Klingensmith GJ, Walravens PA, Slover RH, Garg SK. Effectiveness of postprandial humalog in toddlers with diabetes. **Pediatrics** 1997;100:968-72.
28. Schernthaner G, Wein W, Sandholzer K, Equiluz-Bruck S, Bates P, Birkett MA. Postprandial insulin lispro. A new therapeutic option for type 1 diabetic patients. **Diabetes Care** 1998;21:570-3.
29. Rami B, Schober E. Postprandial glycaemia after regular and lispro insulin in children and adolescents with diabetes. **Eur J Pediatr** 1997;156:838-40.
30. Melki V, Renard E, Lassmann-Vague V, Boivin S, Guerci B, Hanairé-Broutin H. Improvement of HbA_{1c} and blood glucose stability in IDDM patients treated with lispro insulin analog in external pumps. **Diabetes Care** 1998;21:977-82.
31. Ebeling P, Jansson PA, Smith U, Lalli C, Bolli GB, Koivisto VA. Strategies toward improved control during insulin lispro therapy in IDDM. Importance of basal insulin. **Diabetes Care** 1997;20:1287-9.
32. Ahmed AB, Mallias J, Home PD. Optimization of evening insulin dose in patients using the short-acting insulin analog lispro. **Diabetes Care** 1998;21:1162-6.
33. Ahmed ABE, Home PD. Optimal provision of daytime NPH insulin in patients using the insulin analog lispro. **Diabetes Care** 1998;21:1707-13.
34. Sindaco PD, Ciofetta M, Lalli C, Perriello, Pampanelli, Torlone E, et al. Use of the short-acting insulin analogue lispro in intensive treatment of type 1 diabetes mellitus: importance of appropriate replacement of basal insulin and time-interval injection-meal. **Diabet Medicine** 1998;15:592-600.
35. Burge MR, Castillo KR, Schade DS. Meal composition is a determinant of lispro-induced hypoglycemia in IDDM. **Diabetes Care** 1997;20:152-5.
36. Ronnema T, Viikari J. Reducing snacks when switching from conventional soluble to lispro insulin treatment: effects on glycaemic control and hypoglycemia. **Diabet Med** 1998;15:601-7.
37. Strachan MWJ, Frier BM. Optimal time of administration of insulin lispro. Importance of meal composition. **Diabetes Care** 1998;21:26-31.
38. Kotsanos JG, Vignati L, Huster W, Andrejasic C, Boggs MB, Jacobson AM, et al. Health-related quality-of-life results from multinational clinical trials of insulin lispro. **Diabetes Care** 1997;20:948-58.
39. Reviriego J, Millan M. Health-related quality of life and insulin lispro. A naturalistic approach. **Diabetes Care** 1998;21:1203-4.

Endereço para correspondência:

Marcia Jeha Kayath
Eli Lilly do Brasil
Av. Morumbi 8264
04703-002 São Paulo, SP
e-mail: kayath_marcia_jeha@lilly.com