

La terapia insulinica sostitutiva nel diabete di tipo 1. What's next?



G. Grassi
ggrassi@molinette.piemonte.it

SCDU Endocrinologia Diabetologia e Metabolismo, Città della Salute e della Scienza, Torino

Parole chiave: Analoghi dell'insulina, Farmacocinetica, Terapia "basal-bolus"

Key words: Insulin analogues, Pharmacokinetics, Basal-bolus therapy

Il Giornale di AMD, 2013;16:150-153

Riassunto

La terapia insulina ha rivoluzionato il trattamento e la storia naturale del diabete mellito. Dalla scoperta dell'insulina ad oggi la frontiera del trattamento è stata più volte superata. Gli analoghi dell'insulina, rapidi o basali, rappresentano attualmente strumenti importanti per superare le barriere di una terapia insulinica basal-bolus ottimizzata ma non abbiamo ancora ottenuto una piena soluzione del problema. Molte innovazioni ancora ci aspettano, dalla messa in campo di nuovi analoghi a modifiche non strutturali della molecola insulinica, potenzialmente in grado di ottenere sia effetti di emulazione dell'insulinizzazione basale che di risposta rapida all'iperglicemia. Viene presentata una rassegna delle principali novità in questo campo.

Summary

Insulin therapy has revolutionized the treatment and natural history of diabetes mellitus. Since the discovery of insulin to now the frontier of treatment has often been exceeded. Insulin analogues, as rapid acting or basal analogues, currently represent important tools to overcome the barriers of a basal-bolus insulin therapy improved but we have not yet attained a full solution to the problem. Many innovations still lie ahead in the field of new analogues or non-structural changes of the molecules potentially able to obtain emulation of basal and rapid insulin response to hyperglycemia. In the review is presented an overview of the main innovations in this field.

La frontiera (e le barriere) della terapia insulinica

La terapia insulinica ha rivoluzionato il trattamento e la storia naturale del diabete in tutte le sue forme. La storia dell'insulina dal 1922 ad oggi è la storia di una frontiera superata e poi rinnovata un passo più avanti nella ricerca di un rimpiazzo fisiologico dell'insulina endogena ed è anche la storia di molte barriere

L'insulina può essere una componente del trattamento per ogni forma di Diabete Mellito, essenziale nel tipo 1 e con uno spazio sempre più preciso anche per il diabete tipo 2. L'opportunità e la necessità della terapia con insulina derivano dal bilanciamento tra capacità secretiva endogena residua e insulino-resistenza con

dipendenza assoluta nel diabete tipo 1, insulino-privo e più complessa nel diabete tipo 2 che non raggiunge un controllo glicemico adeguato con il trattamento ipoglicemizzante non-insulinico. La secrezione insulinica nel soggetto non diabetico è modulata dalla risposta al carico glucidico dei pasti e dal fabbisogno basale e questo si traduce in una terapia tradizionalmente divisa in insulina prandiale ed insulina basale.

Dalla scoperta dell'insulina in avanti l'incessante ricerca in campo farmacologico ha sviluppato formulazioni diverse per soddisfare queste esigenze ed oggi abbiamo a disposizione diversi analoghi dell'insulina (rapidi: *lispro*, *aspart*, *glulisine*; basali: *glargine*, *detemir*) con farmacocinetica e farmacodinamica adatte sia a mimare quanto più possibile il picco ormonale post-prandiale che una insulinizzazione basale costante⁽¹⁾.

Di fatto disponiamo di insuline che si avvicinano ma non raggiungono sempre e per tutti i pazienti l'obiettivo di sostituire in modo completo la secrezione endogena e questo per alcuni limiti intrinseci alla modalità di somministrazione sottocutanea e, in particolare nel diabetico tipo 2, per l'associarsi di insulino-resistenza che aggiunge una ulteriore variabile alle molte presenti.

Il percorso verso l'ottimizzazione della "Basal Bolus therapy" (Figura 1) passa attraverso alcune sfide: miglior

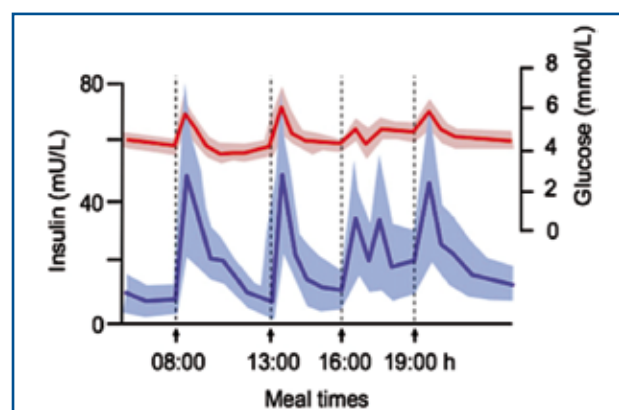


Figura 1. Profili 24-h di glicemia e insulinemia di 12 soggetti normali. Valori medi con 95% CI. Adattato da voce bibliografica 36.

Basato su una relazione tenuta in occasione del VI Congresso Nazionale del Centro Studi e Ricerche di AMD, svoltosi a Napoli dal 18 al 20 ottobre 2012.

controllo dell'iperglicemia post-prandiale, miglior controllo della glicemia al risveglio e lontano dai pasti come espressione di minor variabilità glicemica, riduzione delle ipoglicemie totali/notturne, controllo del peso corporeo, maneggevolezza (ritmi di vita, sport) e sicurezza nel rispetto del rapporto costo/efficacia. Nell'affrontare queste sfide le attuali frontiere relative all'insulina basale vedono affacciarsi due nuove molecole: *Degludec*, recentemente registrata in Europa e *Ly26055141*, oltre alla nuova formulazione della *Glargine*. Queste insuline basali hanno delle chiare aspirazioni: durata d'azione prolungata (>24h in tutti i pazienti), variabilità minima dell'azione, efficacia e sicurezza della molecola, potenziale di combinazione con insuline a rapida durata d'azione. Possiamo concordare con l'affermazione che 90 anni dopo la scoperta e l'utilizzo nell'uomo dell'insulina, siamo ancora alla ricerca di una terapia sostitutiva "fisiologica"⁽²⁾ e che questo miglioramento delle cure passa attraverso la tecnologia⁽³⁾. Ma alle frontiere che la ricerca farmacologica affronta si affiancano le barriere cliniche che quotidianamente nei Servizi di Diabetologia creano ostacoli e resistenze alla applicazioni di modelli intensivi di terapia insulinica. Un'intervista condotta su pazienti con diabete tipo 1 e tipo 2 ha messo in evidenza la "Paura dell'ipoglicemia" ovvero che: 1/3 degli intervistati dichiara di aver maggior paura dell'ipoglicemia dopo un episodio lieve/moderato mentre 2/3 dei portatori di DMT1 e l'80% dei portatori di DMT2 dopo ipoglicemia severa sviluppavano paura, così che l'atteggiamento più frequente di risposta a queste paure è l'autoriduzione della dose di insulina⁽⁴⁾. È nota la relazione esistente tra rischio ipoglicemico e livello di emoglobina glicosilata raggiunto, anche se non è sempre facile reperire dagli studi dati relativi all'ipoglicemia, dato che la maggioranza dei trial sono disegnati per studiare i cambiamenti nel controllo glicemico e, con minor precisione, dati relativi agli eventi ipoglicemici. La rassegna condotta da Little⁽⁵⁾ ha raccolto dati derivanti dai trial di confronto di *Glargine* e *detemir* rispetto a *NPH*, terapia con microinfusore insulinico in diabetici tipo 1 e 2 ed anche dati da studi di confronto diretto *Glargine* versus *Detemir*. Appare chiaro come l'uso degli analoghi basali riduca il rischio ipoglicemico, sebbene molti studi abbiano escluso soggetti con alterata sensibilità per l'ipoglicemia o precedenti episodi ipoglicemici maggiori. Sulla base di questi elementi sarebbe opportuno avviare studi disegnati specificatamente per mettere in luce il reale impatto degli analoghi basali dell'insulina sul rischio ipoglicemico in cluster di popolazione selezionati per durata di malattia e di terapia insulinica⁽⁵⁾.

Nuove insuline basali

Nel panorama delle nuove insuline basali è attuale l'arrivo dell'insulina *Degludec*, su cui abbiamo molti studi pubblicati: molecolari, di farmacocinetica e farmacodinamica.

Si tratta di un'insulina basale ultra-long, il cui meccanismo di protrazione si basa sulla formazione di multiesameri solubili, una volta iniettata nel sottocute. Il peculi-

re profilo ultra-lento di *Degludec* deriva dalla sua struttura appositamente progettata tramite tecniche di ingegneria molecolare⁽⁶⁾. La molecola di *Degludec* presenta la stessa sequenza amminoacidica dell'insulina umana tranne che per alcune modifiche sulla catena B, come l'eliminazione di Thr^{B30} e l'aggiunta in posizione 29 (Lys^{B29}) di un catena di acido grasso di 16 atomi di carbonio, collegato attraverso un acido glutammico spaziatore⁽⁶⁾. Tali modifiche permettono la formazione di multiesameri, responsabili del meccanismo di protrazione⁽⁶⁾.

In soluzione iniettabile, *Degludec* si trova sotto forma di di-esameri solubili e stabili, ognuno di questi è costituito da due strutture esameriche composte a loro volta da sei monomeri singoli⁽⁷⁾. Dopo iniezione sottocutanea, gli eccipienti si disperdono e i diesameri si assemblano per formare multiesameri stabili e solubili, creando così un deposito di insulina nel tessuto sottocutaneo⁽⁷⁾. La formazione dei multiesameri è stata chiaramente dimostrata in vitro ed è Zinco-dipendente⁽⁸⁾. Gradualmente ogni singola molecola d'insulina si stacca dal multiesamero di appartenenza e lentamente e continuamente passa dal deposito sottocutaneo al circolo ematico⁽⁶⁾. Nel flusso sanguigno, i monomeri si legano fortemente ma reversibilmente all'albumina e arrivano ai principali tessuti bersaglio, dove si legano e attivano i recettori dell'insulina⁽⁶⁾.

Studi di legame al recettore insulinico e studi in vitro indicano che *Degludec* ha una bassa affinità per il recettore di IGF-1 umano (paragonabile a quella dell'insulina umana) e presenta un basso rapporto potenza mitogenica / potenza metabolica⁽⁶⁾.

Grazie a questi multi-esameri *Degludec* ha un profilo d'azione di più di 24 h ($t_{1/2}$) rimanendo in circolo per almeno 96 ore dopo l'iniezione⁽⁷⁾. Gli studi disponibili di farmacocinetica (PK) e farmacodinamica (PD) hanno evidenziato per *Degludec* ha una ridotta variabilità intra-soggetto rispetto a *Glargine*⁽⁸⁾. L'effetto metabolico inoltre era esattamente equivalente sia nelle prime 12h che nelle seconde⁽⁹⁾. I risultati di diversi studi mostrano una tendenza verso un minor tasso di ipoglicemie confermate con *Degludec* rispetto a *Glargine* (0,6 eventi per paziente/anno vs 1,1 eventi per paziente/anno) e una riduzione degli eventi ipoglicemici notturni^(10,11).

Una recente meta-analisi degli studi di confronto tra *Glargine* e *Degludec* riporta in sintesi che l'endpoint HbA1c raggiunto è stato simile mentre la glicemia a digiuno è risultata significativamente più bassa con *Degludec*. Il numero di ipoglicemie totali e notturne era minore sia negli studi sul diabete tipo 1 che negli studi sul diabete tipo 2. Non si sono osservate differenze negli eventi cardiovascolari e per le neoplasie⁽¹²⁾.

Il panorama delle nuove insuline basali è ricco ed è importante seguire il percorso di un nuovo analogo basale in fase di avanzata ricerca: *LY2605541*. Questa insulina rappresenta uno sviluppo del principio farmaceutico del legame con PEG (Glicole polietilenico)⁽¹³⁾. La PEGilazione proteica aumenta sostanzialmente le proprietà idrodina-

miche della molecola rallentando, nel caso dell'insulina, principalmente l'assorbimento dal sottocutaneo ed anche rallentando la clearance renale⁽¹⁴⁾. La molecola di PEG è legata alla Lys^{B28} e questa nuova insulina è caratterizzata anch'essa da una durata d'azione prolungata rispetto alla Glargine con una ridotta variabilità intra-individuale⁽¹⁵⁾. I dati preliminari indicherebbero che il trattamento con LY2605541 si associa ad un modesto calo ponderale, al contrario delle comuni terapie insuliniche⁽¹⁵⁾. I dati sono limitati ma nel primo studio pubblicato di fase 2 si evidenzia un migliorato controllo glicemico con incremento delle ipoglicemie totali ma riduzione delle ipoglicemie notturne⁽¹⁶⁾. È ipotizzata, sebbene con meccanismo non completamente chiarito, una maggior epatoselettività⁽¹⁷⁾.

Analoghi rapidi

Gli analoghi ad azioni rapida attualmente disponibili presentano un profilo farmacocinetico con buone caratteristiche in termini di rapidità d'inizio dell'azione ma non ancora ottimale per una gestione ancora più maneggevole che limiti, ad esempio, la necessità di un timing attento del bolo insulinico pre-prandiale⁽¹⁸⁾, che riduca il rischio di ipoglicemia post-prandiale tardiva e che sia ideale per l'utilizzo nei sistemi ad ansa-chiusa in fase di sperimentazione⁽¹⁹⁾. La ricerca per migliorare la performance degli analoghi rapidi è vivace e molti trial, sebbene di piccole dimensioni, o studi preclinici sfruttano diverse ed innovative strategie. Un strada semplice è quella di *device* che riscaldano la sede di iniezione dell'insulina, aumentando la vasodilatazione e favorendone il rapido assorbimento⁽²⁰⁻²²⁾. L'utilizzo di questo sistema ha permesso anche in diabetici tipo 2 di ridurre l'escursione glicemica post-prandiale⁽²³⁾. Una tecnica che presenta una elevata semplicità e l'iniezione congiunta dell'enzima ialuronidasi per aumentare la permeabilità del connettivo sottocutaneo. In questo caso gli studi sono stati condotti sia iniettando preliminarmente la ialuronidasi nel sito di iniezione e poi di applicazione del set da infusione per la terapia con microinfusore, sia premiscelando la ialuronidasi con insulina *Lispro* per la multi iniettiva^(24,25). Un altro filone di ricerca per favorire la rapidità di assorbimento procede attraverso l'uso di microaghi che iniettando l'insulina alla giunzione dermo-epidermica favorendone l'assorbimento^(26,27) o l'uso di iniettori senza ago⁽²⁸⁾. Appare anche promettente l'accoppiamento della molecole con eccipienti che accelerano la dissoluzione degli esameri. In una formulazione, l'EDTA è utilizzato come chelante dello zinco e la presenza di acido citrico maschera le cariche di superficie facilitando la rapida monomerizzazione e l'assorbimento dal sottocute^(29,30).

L'attenzione per queste metodiche non correlate alle caratteristiche strutturali della molecola ha il vantaggio di non aumentare le criticità legate ad una manipolazione ulteriore delle molecole, sebbene l'ingegneria proteica si spinge ben oltre, ipotizzando la produzione di "nuovi" aminoacidi che potrebbero aumentare le possibilità di modificare ulteriormente l'assorbimento sottocutaneo⁽³¹⁾. Esistono poi, ed

è importante ricordare, le barriere legate alla lipodistrofia da insulina. È noto che errori nella tecnica di iniezione dell'insulina possono causare un'aumentata variabilità glicemica con rischio ipoglicemico e l'aumento delle dosi di insulina utilizzate, non correlato al reale fabbisogno. La letteratura non è univoca a questo riguardo, in quanto esistono alcune voci limitate ma discordi sul ruolo che i noduli lipoipertrofici esercitano sulla farmacodinamica dell'insulina. In un numero limitato di casi emergeva una riduzione del 25% della C_{max} dell'insulina plasmatica⁽³²⁾ mentre in una osservazione basata sulla registrazione continua della glicemia non emergeva un pattern glicemico particolarmente compromesso dall'iniezione in zone lipodistrofiche, sebbene in presenza di ampia variabilità delle curve glicemiche⁽³³⁾. Viceversa, il controllo glicemico medio in una popolazione di bambini con diabete tipo 1 correla sostanzialmente con il grado di lipodistrofia⁽³⁴⁾. È evidente che per prevenire queste criticità è indispensabile, rivedere l'organizzazione degli interventi di educazione ed addestramento, prevedendo dei controlli programmati di verifica delle competenze degli pazienti e monitorando con scadenze predefinite i siti di iniezione e le tecniche adottate dai pazienti.

Il futuro prossimo dei biosimilari dell'insulina

L'utilizzo degli analoghi basali ed in generale degli analoghi dell'insulina presenta un costo sicuramente superiore a quello delle insuline convenzionali. Ciò rappresenta indubbiamente una criticità per un sistema sanitario che vede lievitare globalmente i costi e nuove insuline con costi superiori potrebbero per questo motivo non essere la prima scelta. Quando i farmaci biosimilari si affaceranno anche sul mercato dell'insulina⁽³⁵⁾ il loro minore costo potrebbe rappresentare un elemento di pressione interessante per la riduzione della spesa farmaceutica dei nuovi analoghi. Resta comunque critico il percorso registrativo per i biosimilari.

Una terapia ottimizzata insulinica richiede la conoscenza e comprensione della farmacocinetica e farmacodinamica delle insuline. Questo significa conoscere e valutare con attenzione: le preparazioni insuliniche, dimensioni e caratteristiche del deposito sottocutaneo, tecnica di iniezione, siti di iniezione, ruolo del flusso vascolare sottocutaneo. Per il successo della terapia insulinica è indispensabile un'attenta gestione dell'interazione esistente tra terapia insulinica e stile di vita, tra insulina ed alimentazione, tra insulina ed attività fisica, senza dimenticare come l'autocontrollo sia parte integrante dell'attuale modello di terapia.

La ricerca in campo farmacologico per l'insulina non cessa di avanzare e di affrontare nuove sfide. Il presente con uno sguardo attento per l'innovazione è una responsabilità stimolante e di primaria importanza per garantire una cura attenta della malattia diabetica.

Conflitto di interessi: nessuno.

BIBLIOGRAFIA

- Klein O, Lyngge J, Endahl L, Damholt B, Nosek L, Heise T. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diab Obes Metab*; 9(3), 290-299, 2007.
- Zinman B. Insulin pump therapy and rapid acting insulin: what have we learned? *Int J Clin Pract*; 123:47-50, 2001.
- Tamborlane WV, Bonfig W, Boland E. Recent advances in treatment of youth with Type 1 diabetes: better care through technology. *Diabetic Med*; 18(11):864-70, 2001.
- Nicolucci A. Ipoglicemie: aspetti clinici e impatto sociale ed economico. *Il Giornale di AMD*; 15; Suppl 3:15-18, 2012.
- Little S, Shaw J, Home P. Hypoglycemia rates with basal insulin analogs. *Diabetes Technol Ther*; 13, Suppl 1:S53-64, 2011.
- Simon, ACR, De Vries J, Jun H. The future of basal insulin supplementation. *Diabetes Technology & Therapeutics*; 13 (S1), S-103-S-108, 2011.
- Jonassen I, Havelund S, Ribel U et al 2010. Insulin degludec is a new generation ultra-long acting basal insulin with a unique mechanism of protraction based on multihexamer formation [abstract]. *Diabete*; 59 (Suppl 1):A11, 2010.
- Kurtzhals P, Heise T, Strauss HM, Bottcher SG, Granhall C, Haahr H, Jonassen I. Multihexamer formation is the underlying mechanism behind the ultra-long glucose-lowering effect of insulin degludec. *Diabetes*; 60 (Suppl 1), Abstract 42-LB, 2011.
- Heise T, Hermanski L, Nosek L, Feldmann A, Rasmussen S, Stryhn TK, Haahr H. Insulin degludec: less pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady state conditions. *Diabetologia*; 53(Suppl 1):S387, 2010.
- Birkeland KI, Home PD, Wendisch U et al. Insulin degludec in type 1 diabetes: a randomized controlled trial of a new-generation ultra-long-acting insulin compared with insulin glargine. *Diab Care*; 34(3), 661-665, 2011.
- Heise T, Tack C J, Cuddihy R et al. A new-generation ultra-long-acting basal insulin with a bolus boost compared with insulin glargine in insulin-naïve people with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Diab Care*; 34 (3), 669-674, 2011.
- Monami M, Mannucci E. Efficacy and safety of degludec insulin. A meta-analysis of randomised trials. *Curr Med Res Opin*. 2013 Feb 13. [Epub ahead of print] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23368895>.
- Webster R, Didier E, Harris P, Siegel N, Stadler J, Tilbury L, et al. PEGylated proteins: evaluation of their safety in the absence of definitive metabolism studies. *Drug Metabol Dispos*; 35:9-16, 2007.
- Hansen RJ, Cutler JGB, Vick A, Koester A, Li S, Siesky AM, et al. LY2605541: Leveraging hydrodynamic size to develop a novel basal insulin 896-P. American Diabetes Association 72nd Edizione. Philadelphia, PA Poster 2012.
- Bergental RM, Rosenstock J, Arakaki RF et al. A randomized, controlled study of once-daily LY2605541, a novel long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diab Care*; 35(11): 2140-7, 2012.
- Rosenstock J, Bergental RM, Blevins TC, Morrow LA, Prince MJ, Qu Y, Sinha VP, Howey DC, Jacobson SJ. Better Glycemic control and weight loss with the novel long-acting basal insulin LY2605541 compared with insulin glargine in Type 1 Diabetes: a randomized, crossover study. *Diabetes Care*; 36(3):522-8, 2013.
- Moore MC, Smith MS, Mace KF et al. Novel PEGylated basal Insulin LY2605541 has a preferential hepatic effect on glucose metabolism American. Diabetes Association 72esima Edizione. Philadelphia, PA Poster 2012.
- Scaramuzza AE, Iafusco D, Santoro L, Bosetti A, De Palma A, Spiri D, Mameli C, Zuccotti GV. Timing of bolus in children with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion (TiBoDiStudy). *Diabetes Technol Ther*; 12(2):149-52, 2010.
- Elleri D, Dunger DB, Hovorka R. Closed-loop insulin delivery for treatment of type 1 diabetes. *BMC Med*; 9:120, 2011.
- Raz I, Weiss R, Yegorchikov Y, Bitton G, Nagar R, Pesach B. Effect of a local heating device on insulin and glucose pharmacokinetic profiles in an open-label, randomized, two-period, one-way crossover study in patients with type 1 diabetes using continuous subcutaneous insulin infusion. *Clin Ther*; 31:980-7, 2009.
- Jakobsen LA, Jensen A, Larsen LE, Sorensen MR, Hoeck HC, Arendt-Nielsen L, et al. Effect of cutaneous blood flow on absorption of insulin: a methodological study in healthy male volunteers. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*; 3:257-65, 2011.
- Freckmann G, Pleus S, Westhoff A, Krinkel LG, Buhr A, Jendrike N, Haug C. Clinical performance of a device that applies local heat to the insulin infusion site: a crossover study. *J Diabetes Sci Technol*; 6(2):320-7, 2012.
- Freckmann G, Pleus S, Haug C, Bitton G, Nagar R. Increasing local blood flow by warming the application site: beneficial effects on postprandial glycemic excursions. *J Diabetes Sci Technol*; 6(4):780-5, 2012.
- Vaughn DE, Muchmore DB. Use of recombinant human hyaluronidase to accelerate rapid insulin analogue absorption: experience with subcutaneous skin injection and continuous infusion. *Endocr Pract*; 17:914-21, 2011.
- Skyler JS, Garg S., Hirsch IB, Blevins T, Vaughn DE, Muchmore DB Human hyaluronidase + rapid analogue insulin (RAI) improve postprandial glycaemic control in type 1 diabetes compared to insulin lispro alone. EASD 2012 oral presentation.
- Nordquist L, Roxhed N, Griss P, Stemme G. Novel microneedle patches for active insulin delivery are efficient in maintaining glycaemic control: an initial comparison with subcutaneous administration. *Pharm Res*; 24:1381-8, 2007.
- Pettis RJ, Ginsberg B, Hirsch L, Sutter D, Keith S, McVey E, et al. Intradermal microneedle delivery of insulin lispro achieves faster insulin absorption and insulin action than subcutaneous injection. *Diabetes Technol Ther*; 13:435-42, 2011.
- Engwerda EE, Abbink EJ, Tack CJ, de Galan BE. Improved pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of rapid-acting insulin using needle-free jet injection technology. *Diab Care*; 34:1804-8, 2011.
- Hompesch M, McManus L, Pohl R, Simms P, Pfutzner A, Bulow E, et al. Intra-individual variability of the metabolic effect of a novel rapid-acting insulin (VIAject) in comparison to regular human insulin. *J Diabetes Sci Technol*; 2:568-71, 2008.
- Heinemann L, Nosek L, Flacke F, et al. U-100, pH-Neutral formulation of VIAject (R): faster onset of action than insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diab Obes Metab*; 14:222-227, 2011.
- Young TS, Schultz PG. Beyond the canonical 20 amino acids: expanding the genetic lexicon. *J Biol Chem*; 285(15):11039-44, 2010.
- Johansson UB, Amsberg S, Hannerz L, Wredling R, Adamson U, Arnqvist HJ, Lins PE. Impaired absorption of insulin aspart from lipohypertrophic injection sites. *Diab Care*; 28(8):2025-7, 2005.
- Overland J, Molyneaux L, Tewari S, Fatouros R, Melville P, Foote D, Wu T, Yue DK. Lipohypertrophy: does it matter in daily life? A study using a continuous glucose monitoring system. *Diab Obes Metab*; 11(5):460-3, 2009.
- Alemzadeh R, Loppnow C, Parton E, Kirby M. Glucose sensor evaluation of glycemic instability in pediatric type 1 diabetes mellitus. *Diab Technol Ther*; 5(2):167-73, 2003.
- Heinemann L. Biosimilar insulins. *Expert Opin Biol Ther*; 12(8):1009-16, 2012.
- Owens DR, Zinman B, Bolli GB. Insulins today and beyond. *Lancet*; 358:739-46, 2001.