

Betegápoló Irgalmas Rend, Budai Irgalmasrendi Kórház, Belgyógyászati Centrum

A prandialis glükózkontroll elérése gyors aszpart inzulinnal

Kis János Tibor dr.

Összefoglalás

A prandialis glükósterhelés inzulinnal való kompenzálása során gyakran szembesülünk azzal, hogy a jelenlegi inzulinok nem elég gyorsak, sokszor találkozunk korai postprandialis vércukor-emelkedéssel. Ugyanakkor az alkalmazott inzulinok hatása lassan cseng le és a késői postprandialis időszakban hypoglykaemiát okoznak. A szerző összefoglalja a postprandialis glükóz fiziológiáját, a gyors aszpart inzulin gyorsító hatását kialakító segédanyagokat, az inzulin farmakokinetikai és farmakodinamiai tulajdonságait, illetve betekintést ad a gyors aszparttal végzett klinikai vizsgálatokba.

■ **Kulcsszavak:** gyors aszpart, postprandialis vércukor, farmakokinetika

Achieving prandial glucose control with rapid insulin aspart

Summary: When compensating for prandial glucose loading with insulin, we often face the fact that current insulins are not fast enough, and we often encounter early postprandial blood glucose elevations. However, the effect of the insulins used slowly subsides and causes hypoglycemia in the late postprandial period. The author summarizes the physiology of postprandial glucose, the additives that form the accelerating effect of fast insulin aspart, the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of insulin, and provides insight into clinical trials with fast aspart.

■ **Keywords:** fast aspart, postprandial blood glucose, pharmacokinetics

DIABETOLOGIA HUNGARICA 28 (Nº2) 85–89. 2020. június

DOI: 10.24121/dh.2020.8

Rövidítések

BB: bázis-bólus; **flAsp:** gyors aszpart inzulin (fast insulin aspart); **IAsp:** aszpart inzulin; **m-IAsp/m-flAsp:** étkezés előtti IAsp/flAsp (mealtime applied IAsp/flAsp); **p-IAsp/p-flAsp:** étkezés utáni IAsp/flAsp (postprandial applied IAsp/flAsp)

Az inzulinkezelés immár közel 100 éve elérhető a cukorbetegség számára. Az 1-es típusú (T1DM) cukorbetegség számára életmentő, de a 2-es típusú (T2DM) cukorbetegség kezelésében is a számos modern nem inzulin típusú antidiabetikum mellett megőrizte létjogosultságát.¹ Az inzulinkezelés elmúlt közel 100

évében számos mérföldkő jelentőségű fejlesztés történt. Ilyen volt a humán inzulinok megjelenése, az elnyújtott hatású bázisinzulinok kifejlesztése, majd a gyors hatású analógok segítettek betegeink kezelését.² Az elmúlt évtizedekben az analóg bázisinzulinok evolúciója volt az érdeklődés középpontjában, néhány éve már 2. generációs

Közlésre érkezett: 2020. április 21. • Közlésre elfogadva: 2020. április 29.

A levelezésért felelős szerző: Dr. Kis János Tibor

Betegápoló Irgalmas Rend, Budai Irgalmasrendi Kórház, Belgyógyászati Centrum

1027 Budapest, Frankel Leó u. 17–19.

E-mail: kis.janos@irgalmas.hu

bázisinzulinokat használunk.³ Ugyanakkor a gyors hatású analóg inzulinok megjelenése után az elmúlt közel 20 évben lényeges fejlődés nem történt. Betegeink étkezés után mért glükózértékei gyakran magasak, de előfordulnak hypoglykaemiás epizódok is. Különösen a folyamatos szöveti glükózszenzorok elterjedésével vált világossá, hogy az analóg prandialis inzulinok vércukorcsökkentő hatása nem alakul ki elég gyorsan, és néha tovább tart, mint az elfogyasztott táplálék vércukoremelő effektusa, így gyakran látunk a korai postprandialis időszakban hyper-, míg a késő étkezés utáni periódusban hypoglykaemiát.⁴ Míg a bázisinzulinok fejlesztése során a hatás elnyújtása, addig a gyors hatású inzulinok esetében a minél gyorsabb hatáskezdés és annak minél gyorsabb lecsengése a cél. Dolgozatomban a postprandialis glükóz fiziológiáját, a gyors aszpart inzulin (fast aspart inzulin – fIAsp) gyorsító hatását kialakító segédanyagokat, az inzulin tulajdonságait, illetve a befejezett klinikai vizsgálatokat elemzem.

A postprandialis glükózérték

Nyilvánvaló, hogy étkezés után az elfogyasztott táplálék szénhidráttartalma, illetve annak glykaemiás indexe elsődleges szerepet játszik a postprandialis vércukorértékek kialakításában. Ugyanakkor nem csupán a szénhidráttartalom, hanem a magas fehérjetartalom is okozhat különösen elhúzódó hyperglykaemiát, aminek hátterében a glükoneogenezis áll.⁵ Az elfogyasztott ételen kívül a páciens gyomor-bél perisztaltikájának, felszívódási és metabolizáló kapacitásának jellegzetességei, illetve az ezt befolyásoló gyógyszerek szintén hatással vannak a postprandialis vércukorértékekre. Egy korai, kis esetszámú vizsgálatban csökkent glükóztoleranciájú (IGT) betegeknél a korai postprandialis vércukor-emelkedés hátterét vizsgálták.⁶ Mint számos más vizsgálatban,⁷ itt is megfigyelték a korai, gyors inzulinválasz csökkenését az IGT-s betegeknél. Az endogén (májeredetű) és az étkezéssel aktuálisan bevitt glükóz vércukoremelő hatásának elkülönítése céljából tríciummal (³H) jelölt glükózzal telítették a glikogénraktárt, majd ¹⁴C-izotóppal jelölt glükózt (200 gramm folyadékban) tartalmazó tesztételt adtak a betegnek. Érdekes módon

a korai postprandialis időszakban a glikogénraktárakból felszabaduló ³H-glükóz volt elsősorban felelős a szérumglükózsztint túlzott emelkedéséért. Eredményeik alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a korai gyors inzulinválasz a máj glükózprodukciónak leállítása révén a szervezetet az éhomi üzemmódból étkezési üzemmódba kapcsolja át. A megtartott első fázisú inzulinválasztás és a máj glükózkibocsátásának gyors leállítása elsődleges a korai postprandialis vércukor-emelkedés mérséklésében.⁶

Az aszpart inzulin gyorsítása

Az aszpart inzulin egy analóg gyors hatású inzulin, a humán inzulintól eltérő aminosavszekvenciája van: a B lánc 28. pozíciójában lévő prolint asparaginsavra cserélték. Ennek köszönhetően az önasszociációs képessége gyengült, ezért a szubkután beadott aszpart inzulin gyorsabban disszociál monomerré, és így gyorsabban is szívódik fel. A gyors aszpartformuláció az aszpart inzulin mellett nikotinamidot és L-arginint tartalmaz. A nikotinamid felelős a hatás gyorsításáért, az L-arginin szerepe a stabilitás megőrzésében van.⁸ (A nikotinamid a B₃-vitamin [niacin] egy „amidált” formája, húsból, halból, gombából található meg nagyobb mennyiségben, normál dózisban teljesen, még terhességben is biztonságos. A B₃-vitamin hiánya vezet pellagrához, amely gyulladt, hiperpigmentált bőrrel, hasmenéssel, demenciával jár.)⁹ A nikotinamid vagy más néven niacinamid több mechanizmuson keresztül gyorsítja az aszpart felszívódását. Az inzulinmolekulák egymással részben hidrofób kölcsönhatásokkal kapcsolódnak össze, így képeznek dimereket, hexamereket.⁸ A nikotinamidmolekula egyik fele hidrofób, másik hidrophil, így képes a vízben rosszul oldódó anyagok oldékonyságát fokozni, képes az inzulinhexamerek, -dimerek arányának rovására a könnyebben felszívódó monomerek arányát növelni. A monomer aránya mintegy 35%-kal nő a nikotinamid hatására.⁸ Az inzulin oldékonyságának fokozása mellett vazodilatátor hatású is, az értágító hatás dóziszfüggő, lokálisan adva jelentős, ugyanakkor szisztémás mellékhatás nem várható.¹⁰ Az erek permeabilitását is fokozza, vizsgálatok szerint az endothelsejtek permeabilitása 27%-kal nő.⁸

Farmakokinetika, farmakodinámia

Az fIAsp egyedi adalékanyagainak köszönhetően gyorsabban szívódik fel, hamarabb jelenik meg a keringésben glükózcsökkentő mértékű mennyiségben, hatása hamarabb lecseng. A gyors aszpart 6 klinikai farmakológiai vizsgálatának összesített adatai alapján kétszer gyorsabban, közel 5 perccel korábban (4,9 perc [5,3–4,4], $p < 0,001$) megjelenik a keringésben, mint a hagyományos aszpart.¹¹ Az inzulínexpozíciót a görbe alatti területtel (AUC – area under the curve) kifejezve: az első 15 percben ez az érték közel négyszer nagyobb (3,83-szor [3,41–4,29]; $p < 0,001$), mint a hagyományos aszpart esetében, az első 30 percben kétszer nagyobb (2,01-szer [1,87–2,17], $p < 0,001$).¹¹ A vércukorcsökkentő hatás az első 30 percben 74%-kal nagyobb (1,74-szer [1,47–2,10]), az első egy órában 34%-kal kifejezettebb (1,34-szer, [1,25–1,43]).¹¹ A gyorsabban felszívódó inzulín hatékonyan szorítja vissza az endogén glükózprodukción is. Az első 30 percben a gyors aszpart kétszer nagyobb (1,96-szor [1,13–4,43], $p = 0,017$) mértékben csökkenti a glükózprodukción.¹²

Klinikai vizsgálatok

A gyors aszpart klinikai fejlesztése során elvégzett vizsgálatokat ONSET programnak nevezték el.¹³ Az ONSET 1, 4, 5, 7, 8 tanulmányokat T1DM-es betegeken, az ONSET 2, 3, 9 vizsgálatokat T2DM-es betegek körében végezték. Az ONSET 7 programba gyermekeket és kamaszokat, a többibe felnőtteket vontak be. A vizsgálatok 3-as fázisúak, „treat to target” típusúak, az aktív komparátor többnyire a hagyományos aszpart (IAsp) volt.

Az ONSET 1 vizsgálat is multicentrikus, „treat to target”, 3-as fázisú tanulmány, amely T1DM-betegen hasonlította össze a hagyományos aszpart (IAsp) és a gyors hatású aszpart (fIAsp) hatékonyságát és biztonságosságát. Egy 8 hetes bevezető szakasz után 3 ágra (étkezés előtti/mealtime: m-fIAsp [n=381] és m-IAsp [n=380], illetve étkezés utáni/poszt: p-fIAsp [n=382]) randomizálták a betegeket, az elsődleges végpont a HbA_{1c} változása volt a 26. hét után, a bázisinzulin a detemir volt. A HbA_{1c} mindhárom ágon csökkent, a csökkenés mértékét tekintve az fIAsp a beadás időzítésétől függetlenül „non-inferior” volt az m-IAsp-hoz

képest. A tesztétkezés utáni (PPG) 1 órás vércukorérték az m-fIAsp ágon 1,18 mmol/l-rel (–1,65 – –0,71; $p < 0,0001$), a 2 órás PPG 0,67 mmol/l-rel (–1,29 – –0,04) volt alacsonyabb az m-IAsp-hoz képest. A súlyos és vércukorméréssel megerősített hypoglykaemiák tekintetében nem volt különbség a vizsgálati ágak között.¹⁴

Az ONSET 2 vizsgálatban két ágra randomizálták a T2DM-betegeket: m-fIAsp (n=345) és m-IAsp (n=344), a bázisinzulin a glargin U100 volt, mellette a betegek metformint is kaptak. A HbA_{1c} mindkét ágon 6,6%-ra csökkent, a két ág között nem volt különbség. Az egyórás PPG a tesztétkezés után 0,59 mmol/l-rel (–1,09 – –0,09; $p = 0,0198$) volt alacsonyabb a m-fIAsp ágon, a 2–4 órás PPG értékek esetében nem volt különbség. A testsúlyváltozás, az éhomi vércukor, az összes, a nappali vagy éjszakai súlyos vagy megerősített hypoglykaemia tekintetében nem volt különbség, de az fIAsp ágon az étkezés utáni 0–2 órában a hypoglykaemia-ráta/betegév 1,6-szor (1,13–2,27; $p = 0,0082$) nagyobb volt.¹⁵

Az ONSET 3 nyílt tanulmányba nem kellően kontrollált (HbA_{1c}: $7,9 \pm 0,7\%$) T2DM-es betegeket vontak be, majd a betegeket két ágra randomizálták: bázis-bólus (BB) kezelésbe, ahol a bólus m-fIAsp volt (n=116), vagy a másik ágra, ahol egyszeri bázisinzulint kaptak (n=120). Metformint mindkét ágon adtak. A HbA_{1c} 7,9%-ról 6,8%-ra csökkent a BB ágon, és csupán 7,9%-ról 7,7%-ra mérséklődött a bázisinzulin ágon. A két csoport közötti különbség szignifikáns volt –0,94% (–1,17 – –0,72; $p < 0,0001$). Természetesen a kétórás PPG, és az összes pp. vércukor-emelkedés jobban csökkent a BB ágon, ($p < 0,0001$). Ugyanakkor a súlyos és megerősített hypoglykaemiák rátája nagyobb volt a BB oldalon (12,8 vs. 2,0 esemény/betegév), a teljes inzulin dózis (1,2 vs. 0,6 E/kg) és a testsúlygyarapodás (1,8 vs. 0,2 kg) is nagyobb volt a BB ágon.¹⁶

Az ONSET 4 vizsgálatba inzulinpumpával kezelt betegeket randomizáltak. A MiniMed Paradigm pumpa tartályát fIAsp (n=25) vagy IAsp (n=12) inzulinnal töltötték fel. A primer végpont az infúziós szerelék mikroszkópos vizsgálattal megerősített elzáródása volt, a tanulmány 6 hetes volt. Az infúziós szerelék mikroszkópos vizsgálattal megerősített elzáródása egyik ágon sem volt kimutatható.¹⁷

Az ONSET 5 16 hetes vizsgálatba szintén inzulinpumpás betegeket vontak be, egyenlő arányban

az fIAsp (n=236) és az IAsp (n=236) ágakba. Az elsődleges végpont a HbA_{1c} változása volt, másodlagos végpontként minden lehetséges (90 db) klinikai szempontot megvizsgáltak. Az fIAsp „non-inferior”-nak bizonyult a HbA_{1c} tekintetében az IAsp-hoz képest. A tesztétel elfogyasztása után a 30, 60 és 120 perces pp. vércukor-emelkedés tekintetében az fIAsp előnyösebb volt (sorrendben $-0,66$, $-0,91$, $-0,90$ mmol/l; $p<0,001$, $p=0,001$, $p=0,01$). A vércukorméréssel megerősített vagy súlyos hypoglykaemiák rátája szignifikánsan nem különbözött.¹⁸

Az ONSET 7 tanulmányba egy 12 hetes bevezető időszak után 1–18 év közötti, T1DM-es pácienseket randomizáltak 3 ágra: m-fIAsp (n=260), m-IAsp (n=258), p-fIAsp (n=259). A primer végpont a HbA_{1c} változása volt 26 hét kezelés után. A p-fIAsp „non-inferior”-nak bizonyult az m-IAsp-hoz képest, ugyanakkor az m-fIAsp minimálisan, de statisztikailag értékelhető módon a HbA_{1c} szempontjából előnyösebb volt, mint az m-IAsp ($-0,17\%$ [$-0,30$ – $-0,03$]; $p=0,014$). Az 1 órás PPG jobban csökkent m-fIAsp után, mint m-IAsp esetében, reggeli, vacsora és az összes étkezést egyszerre vizsgálva ($p<0,01$). A súlyos vagy igazolt hypoglykaemiák számában nem volt különbség, a napi összes inzulinigény $0,92$ E/kg volt m-fIAsp és p-fIAsp mellett, illetve $0,88$ E/kg volt az m-IAsp ágon.¹⁹

Az ONSET 8 vizsgálatba T1DM-betgeket vontak be, akiket 8 hetes „run-in” szakasz után 3 ágra randomizáltak: m-fIAsp (n=342), m-IAsp (n=342) és p-fIAsp (n=341). A vizsgálat primer végpontja a 26. hét utáni HbA_{1c} -változás volt. Mind az m-fIAsp-, mind a p-fIAsp-kezelés „non-inferior”-nak bizonyult a HbA_{1c} -változás tekintetében az m-IAsp-kezeléshez képest. A tesztétel elfogyasztása után az m-fIAsp az 1 órás PPG emelkedés tekintetében superior volt az m-IAsp-hoz képest, klinikailag is értékelhető, szignifikáns mértékben $-0,9$ mmol/l-rel alacsonyabb értéket ért el ($-1,36$ – $-0,45$; $p<0,001$). A betegek által mért vércukor szintén az m-fIAsp-nak kedvezett reggeli után mérve ($-0,58$ mmol/l [$-0,99$ – $-0,17$]; $p=0,006$) és az összes étkezést elemezve ($-0,48$ mmol/l [$-0,74$ – $-0,21$]; $p<0,001$). A súlyos és az igazolt hypoglykaemiák között összességében nem volt különbség, de a PPG 3-4 órás értékei között az m-fIAsp esetén szignifikánsan kevesebb hypoglykaemia volt, mint m-IAsp mellett

($0,72$ [$0,54$ – $0,96$]; $p=0,024$). A betegek testsúly-változásában nem volt szignifikáns különbség.²⁰

Az ONSET 9 tanulmányba T2DM-betgeket vontak be, akiket 12 hetes bevezető időszak után randomizáltak két ágra: fIAsp (n=546) és IAsp (n=545). Az aktív szakasz 16 hétig tartott. A korábbi vizsgálatokhoz hasonlóan a 16. héten elemezték a HbA_{1c} változását, a tesztétel utáni PPG emelkedést és a hypoglykaemia-rátát. A HbA_{1c} tekintetében nem volt különbség a két ág között. A tesztétkezést követően az 1 órás PPG $0,4$ mmol/l értékkel, szignifikánsan alacsonyabb volt az fIAsp adása után ($-0,88$ – $0,14$). A súlyos vagy igazolt hypoglykaemiákat a pp. időszakban óránként lebontva is elemezték. Míg az első 1-2 órában nem volt különbség a két vizsgálati ág között, addig a késői, 2–4. vagy 3–4. óra közötti időszakban szignifikánsan kevesebb hypoglykaemia volt az fIAsp mellett, a hypoglykaemia-rizikó sorrendben 28 ($0,57$ – $0,91$), illetve 30%-kal ($0,55$ – $0,90$) volt kisebb.²¹

Összefoglalás

Az étkezés során bekövetkező glykaemiás terhelés kompenzálására a gyors hatású humán inzulinokhoz képest az analóg gyors hatású inzulinok előrelépést jelentettek, azonban még mindig nem elég gyorsak. Gyakran látunk korai postprandialis vércukor-emelkedést és késői postprandialis vércukoresést, ezért az inzulinfelszívódás további gyorsítása szükséges. Az fIAsp gyorsabban szívódik fel, mint az IAsp, a beadás utáni első 15–30 percben lényegesen nagyobb széruminzulinszintet eredményez, ami miatt vércukorcsökkentő hatása is hamarabb kialakul. Gyorsabban állítja le a máj glükózkibocsátását, megakadályozza a korai pp. vércukor-emelkedést. Ugyanakkor hatása hamarabb is lecseng, ennek köszönhetően a késői pp. hypoglykaemia rizikóját csökkenti. Az ONSET klinikai program tanulságai alátámasztották a farmakokinetikai és farmakodinámiai eredményeket. Az fIAsp mind T1DM-, mind T2DM-betgek körében a HbA_{1c} szempontjából „non-inferior” az IAsp-hoz képest, és a korai postprandialis időszakban jobban csökkenti a vércukorértékeket, ugyanakkor a késő postprandialis periódusban alacsonyabb a hypoglykaemia-kockázat. Az ONSET 1 és 8 vizsgálat metanalízise alapján T1DM-betgeket

körében az éjszakai hypoglykaemia-ráta is csökkent 16%-kal (0,72–0,98).²² Ez valószínűleg a vacsora előtt beadott fIAsp hatásának gyorsabb lecsengésével magyarázható. Véleményem szerint az analóg gyors hatású inzulinok hatásának további gyorsítása, az fIAsp inzulin megjelenése újabb mérföldkövet jelent, hiszen egyedi

tulajdonságai eredményesebbé teszik a betegek kezelését, segítségével tovább csökkenthetjük a korai pp. vércukor-emelkedést, mérsékelhetjük a késői pp. hypoglykaemiák számát. Talán a betegek számára is kényelmesebbé tehetjük a prandialis inzulinkezelést, az elfogyasztott szénhidrát gyakran gyors vércukoremelő hatását jobban kompenzálhatjuk.

Irodalom

1. Gaál Zs, Gerő L, Hidvégi T, Jermendy Gy, Kempler P, Winkler G, et al.: Egészségügyi szakmai irányelv – A diabetes mellitus kórszemeséről, a cukorbetegség antihyperglykaemias kezeléséről és gondozásáról felnőttkorban (szerk.: Jermendy Gy.). Diabetologia Hungarica 2017; 25 (1): 3-77. DOI: 10.24121/dg.2017.1
2. Káplár M, Paragh Gy: Az inzulinkezelés fejlődése az inzulin felfedezésétől az analóg inzulinokig. LAM 2011; 21 (8-9): 519-524.
3. Phillis-Tsimikas A, Klonoff DC, Khunti K, Bajaj HS, Leiter LA, Hansen MV, et al.: Risk of hypoglycaemia with insulin degludec vs. insulin glargine U300 in insulin-treated patients with type 2 diabetes: the randomised, head-to-head CONCLUDE trial. Diabetologia 2020; 63(4): 698-710. DOI: 10.1007/s00125-019-05080-9
4. Reddy M, Jugnee N, El Laboudi A, Spanudakis E, Anantharaja S, Oliver N: A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with Type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. Diabet Med 2018; 35(4): 483-490. DOI: 10.1111/dme.13561
5. H Nagy K, Soltész Gy: Hogyan befolyásolja a táplálék zsír- és/vagy fehérjetartalma a postprandialis hyperglykaemiát? Prandialis inzulinból algoritmusok pumpakezelésben részesülő 1-es típusú diabeteses gyermekekben. Diabetologia Hungarica 2019; 27(3): 147-154. DOI: 10.24121/dh.2019.10
6. Mitakou A, Kelley D, Mookan M, Veneman T, Pangburn T, Reilly J, et al.: Role of reduced suppression of glucose production and diminished early insulin release in impaired glucose tolerance: N Engl J Med 1992; 326(1): 22-29. DOI: 10.1056/NEJM199201023260104
7. Weiss R, Santoro N, Giannini C, Galderisi A, Umano GR, Caprio S: Prediabetes in youth – mechanisms and biomarkers. Lancet Child Adolesc Health 2017; 1(3): 240-248. DOI: 10.1016/S2352-4642(17)30044-5
8. Kildegard J, Buckley ST, Nielsen RH, Povlsen GK, Seested T, Ribøl U, et al.: Elucidating the mechanism of absorption of fast-acting insulin Aspart: The role of Niacinamide. Pharm Res 2019; 36(3): 49. DOI: 10.1007/s11095-019-2578-7
9. Desai NK, Gable BP: Dermatitis as one of the 3 Ds of pellagra. Mayo Clin Proc 2012; 87(12): e113. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.08.018
10. Hirst DG, Kennovin GD, Flitney FW: The radiosensitizer nicotinamide inhibits arterial vasoconstriction. Br J Radiol 1994; 67(800): 795-799. DOI: 10.1259/0007-1285-67-800-795
11. Heise T, Pieber TR, Danne T, Erichsen L, Haahr H: A pooled analysis of clinical pharmacology trials investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fast-acting insulin Aspart in adults with type 1 Diabetes. Clinical Pharmacokinetics 2017; 56(5): 551-559. DOI: 10.1007/s40262-017-0514-8
12. Basu A, Pieber TR, Hansen AK, Sach-Friedl S, Erichsen L, Basu R, et al.: Greater early postprandial suppression of endogenous glucose production and higher initial glucose disappearance is achieved with fast-acting insulin aspart compared with insulin aspart. Diabetes Obes Metab 2018; 20(7): 1615-1622. DOI: 10.1111/dom.13270
13. Haahr H, Heise T: Fast-Acting Insulin Aspart: A review of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and the clinical consequences. Clinical Pharmacokinetics 2020; 59(2): 155-172. DOI: 10.1007/s40262-019-00834-5
14. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, Franek E, Heller SR, Mathieu C, et al.: Fast-acting insulin Aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: Results of a 26-Week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). Diabetes Care 2017; 40(7): 943-950. DOI: 10.2337/dc16-1771
15. Bowering K, Case C, Harvey J, Reeves M, Sampson M, Strzinek R, et al.: Faster Aspart vs. insulin Aspart as part of a basal-bolus regimen in inadequately controlled type 2 diabetes: The onset 2 trial. Diabetes Care 2017; 40(7): 951-957. DOI: 10.2337/dc16-1770
16. Rodbard HW, Tripathy D, Vidrio Velizquez M, Demissie M, Tamer SC, Piletiz M. Adding fast-acting insulin aspart to basal insulin significantly improved glycaemic control in patients with type 2 diabetes: A randomized, 18-week, open-label, phase 3 trial (onset 3). Diabetes Obes Metab 2017(10): 1389-1396. DOI: 10.1111/dom
17. Zijlstra E, Demissie M, Graungaard T, Heise T, Nosek L, Bode B: Investigation of pump compatibility of fast-acting insulin Aspart in subjects with type 1 diabetes. J Diabetes Sci Technol 2018; 12(1): 145-151. DOI: 10.1177/1932296817730375
18. Klonoff DC, Evans ML, Lane W, Kempe HP, Renard E, DeVries JH, et al.: A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). Diabetes Obes Metab 2019; 21(4): 961-967. DOI: 10.1111/dom.13610
19. Bode BW, Iotova V, Kovarenko M, Laffel LM, Rao PV, Deenadayalan S, et al.: Efficacy and safety of fast-acting insulin Aspart compared with insulin Aspart, Both in combination with insulin Degludec, in children and adolescents with type 1 diabetes: The onset 7 trial. Diabetes Care 2019; 42(7): 1255-1262. DOI: 10.2337/dc19-0009
20. Buse JB, Carlson AL, Komatsu M, Mosenzon O, Rose L, Liang B, et al.: Fast-acting insulin aspart vs. insulin aspart in the setting of insulin degludec-treated type 1 diabetes: Efficacy and safety from a randomized double-blind trial. Diabetes Obes Metab 2018; 20(12): 2885-2893. DOI: 10.1111/dom.13545
21. Lane WS, Favaro E, Rathor N, Jang HC, Kjaersgaard MIS, Oviedo A, et al.: A randomized trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin Aspart compared with insulin Aspart, both in combination with insulin Degludec with or without Metformin, in adults with type 2 diabetes (Onset 9). Diabetes Care 2020; pii: dc192232. DOI: 10.2337/dc19-2232
22. Block CD, Carlson A, Rose L, Gondolf T, Gorst-Rasmussen A, Lane W: Hypoglycemia with mealtime fast-acting insulin Aspart vs. insulin Aspart across two large type 1 diabetes Trials. Diabetes 2018; 67(Suppl. 1): 96-LB. DOI: 10.2337/db18-96-LB