

INZULINI ZA ZDRAVLJENJE SLADKORNE BOLEZNI – NOVOSTI IN POSEBNOSTI

INSULINS FOR THE TREATMENT OF DIABETES – NOVELTIES AND SPECIAL FEATURES

AVTORICA / AUTHOR:

doc. dr. Alenka Kovačič, mag. farm., spec.

*Splošna bolnišnica Murska Sobota, Rakičan,
Ulica dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: alenka.kovacic@sb-ms.si

1 UVOD

Od odkritja in prve klinične uporabe v dvajsetih letih prejšnjega stoletja je inzulinska terapija spremenila zdravljenje in naravo poteka sladkorne bolezni tipa 1 in tipa 2 (1).

POVZETEK

Razvoj novih izboljšanih analogov inzulina s prilagojeno farmakokinetiko je v zadnjih letih izboljšal nadzor glikemije in predstavlja pomemben klinični napredek pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 1 in tipa 2. Novejši dolgodelujoči inzulinski analogi imajo zelo stabilen farmakokinetični profil delovanja in zmanjšujejo pojavnost hipoglikemije, zlasti nočne hipoglikemije. Z uporabo ultrakratkodelujočih inzulinskih analogov je mogoče znatno zmanjšati zvišanje koncentracije glukoze po obroku. Za zdravljenje sladkorne bolezni so trenutno na voljo številni kratko delujoči in dolgodelujoči analogi inzulina, ki v primerjavi s klasičnimi oblikami bistveno bolje posnemajo fiziološki profil izločanja inzulina. Pri predpisovanju novejših generacij inzulina je potrebno upoštevati omejitve predpisovanja.

KLJUČNE BESEDE:

aplikacija inzulina, aspart, degludek, glikemija, glulisin

ABSTRACT

The development of improved insulin analogues with modified pharmacokinetics has improved glucose control in recent years and represents significant clinical advances in the treatment of diabetes type 1 and type 2. Newer long-acting insulin analogues have a prolonged and flat time-action profile with reduced rate of hypoglycaemia, especially nocturnal hypoglycaemia. By using ultra-fast insulin analogues, postprandial glucose elevations can be significantly reduced. There are currently a number of short-acting and long-acting insulin analogues available for the treatment of diabetes that mimic the physiological secretion of insulin better than conventional insulins. Many new insulin analogues are available, but prescribing restrictions must be taken into account when prescribing newer generations.

KEY WORDS:

insulin administration, aspart, degludek, glycemia, glulisine

Zadnjih 20 let smo bili priča izjemnemu napredku pri zdravljenju z inzulinom, od začetnih surovih, a vendar življenjsko pomembnih izvlečkov živalskega inzulina do novih analogov



ALI STE VEDELI?

- V letu 2021 smo praznovali 100 let od odkritja inzulina. V tem času je inzulinska terapija rešila življenje več milijonov ljudi po vsem svetu.
- Ime inzulina izhaja iz latinske besede *insula*, ki pomeni otok. Nanaša se na Langerhansove celice, ki jim pravimo Langerhansovi ali pankreasni otočki. Le-ti so skupki celic v trebušni slinavki, ki izločajo hormone neposredno v krvni obtok. Celice beta v Langerhansovih otočkih izločajo inzulina, le teh je med 65 in 80 %. Ostalo so še celice alfa, ki proizvajajo glukagon, celice delta, ki proizvajajo somatostatin, celice PP, ki proizvajajo pankreatični polipeptid, in celice epsilon, ki proizvajajo grelin.
- Glavna prednost dolgodelujočih analogov inzulina v primerjavi s humanimi srednjedolgodelujočimi inzulini je manjše tveganje predvsem za nočne hipoglikemije ter manjši prirastek telesne mase.
- Prednost pri ultrakratkodelujočih inzulinih je, da čakanje z obrokom po aplikaciji ni potrebno (najboljši učinek na glikemijo imajo, če jih apliciramo 10 do 15 min pred obrokom), medtem ko je treba pri humanih kratkodelujočih inzulinih obrok odložiti za 30 do 45 minut. Ultrakratkodelujoči inzulini imajo prav tako boljši vpliv na postprandialno glikemijo in manjše tveganje postprandialnih hipoglikemij.

humanega inzulina (1). Razvoj novih analogov inzulina s prilagojenima farmakokinetiko in farmakodinamiko je v zadnjih letih izboljšal urejenost glikemije in predstavlja pomemben klinični napredek pri zdravljenju sladkorne bolezni tipa 1 in tipa 2 (1).

Inzulina je človeški peptidni hormon, ki so ga odkrili leta 1921. Uravnava anabolno-katabolne poti ogljikovih hidratov, beljakovin in maščob (2). Za namen zdravljenja je inzulina lahko živalskega izvora – pridobljen iz prašičje ali goveje trebušne slinavke, human – izdelan s tehnologijo rekombinantne DNA, kemijsko modificiran živalski inzulina ali pa gre za analoge inzulina s spremenjenim aminokislinskim zaporedjem (2).

Poznamo različne vrste inzulinov, ki se med seboj razlikujejo glede na 1) čas začetka delovanja inzulina v telesu, t. i. čas, ki je potreben, da inzulina z mesta aplikacije prispe v kri in začne delovati, 2) čas največjega delovanja inzulina v telesu, t. i. čas, ko inzulina v telesu doseže največji učinek, in 3) čas trajanja delovanja inzulina, ki opisuje časovno obdobje, v katerem posamezni inzulina vpliva na zniževanje

krvnega sladkorja (3). Z različnimi tehnološkimi pristopi je možno spremeniti farmakokinetično-farmakodinamski profil delovanja inzulina, npr. prilagoditi čas delovanja inzulina ali hitrost nastopa učinka (3).

2 VRSTE INZULINOV

Najprej so razvili kratko-, navadno-, srednje- in dolgodelujoče inzuline posamezno ali v zmesih, ki delno posnemajo fiziološko farmakokinetiko endogenega inzulina in ohranjajo normoglikemijo skozi daljši čas. Preglednica 1 prikazuje posamezne vrste inzulinov glede na čas začetka delovanja inzulina (4, 5).

Inzulini so lahko enokomponentni ali dvokomponentni oz. mešani, ki jim pravimo tudi dvofazni. Pri dvofaznih inzulinih sta v istem peresniku ali vložku, v vnaprej določenem razmerju, združena kratkodelujoči inzulina in srednjedolgodelujoči inzulina. Delež kratkodelujočega inzulina v posameznem peresniku je lahko 25 %, 30 % ali 50 %. Prednosti uporabe dvofaznega inzulina sta predvsem enostavnejši odmerna shema in uporaba, saj je potrebno manjše število aplikacij. Posledično je tudi možnost za napake pri odmerjanju manjša. Slabost uporabe dvofaznega inzulina pa je predvsem v tem, da ne omogoča najoptimalnejšega načina zniževanja glukoze v krvi kot npr. uporaba ločenih oblik inzulina (3, 4).

Slabosti običajnega humanega inzulina sta predvsem prepočasen nastop učinka in predolg čas delovanja. To pomeni, da zgodnji postprandialni hiperglikemiji sledi povečano tveganje za hipoglikemijo že pred naslednjim obrokom. Podobno srednjedolgo- in dolgodelujoči inzulini ne morejo vzdrževati stabilne plazemske koncentracije inzulina skozi daljši čas (2). Zato so v zadnjih letih razvijali predvsem analoge inzulina, pri čemer naj bi eni imeli hiter nastop delovanja, drugi pa predvsem dolg čas delovanja z minimalnim nihanjem v koncentraciji inzulina skozi daljši čas. To dvoje zagotavlja, da je koncentracija glukoze v krvi čim daljši čas dneva v normalnem območju (2).

Novosti v zadnjih letih so tako predvsem ultradolgodelujoči inzulini in kratkodelujoči inzulini (oz. ultrakratkodelujoči inzulini). Slika 1 prikazuje koncentracijski profil različnih inzulinov v plazmi od vbrizganja in čez dan (3, 6–8).

Nekateri izmed inzulinov imajo v Sloveniji omejitve predpisovanja. Izven teh omejitev lahko zdravnik določen inzulina predpiše le, kadar iz zdravstvenih razlogov enakovredno

Preglednica 1: Vrste inzulinov.

Table 1: Types of insulins.

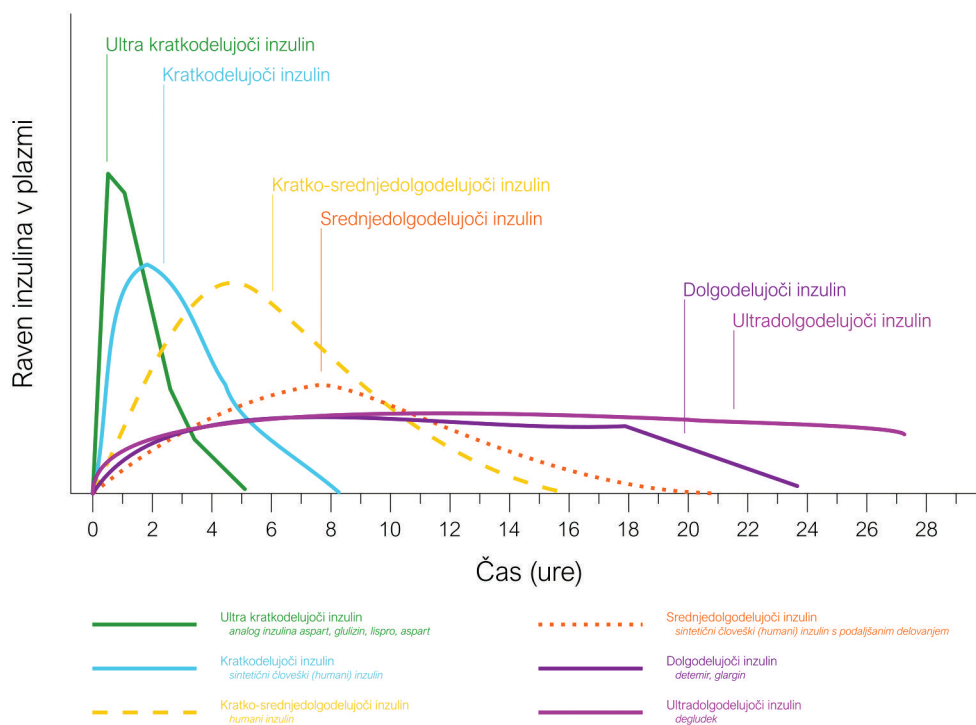
Vrsta inzulina (atc)	Učinkovina <i>delovanje, kombinacija</i>	Čas delovanja začetek/vrh/trajanje
Inzulini s hitrim delovanjem (A10AB)	humani inzulin <i>kratkodelujoči</i>	30 min/1–4 ure/do 9ur
	inzulin lispro <i>ultrakratkodelujoči (lispro)</i>	15 min/0,5–2 ure/2-5 ur
	inzulin aspart <i>ultrakratkodelujoči (aspart)</i>	15 min/1–3 ure/3-5 ur
	inzulin glulisin <i>ultrakratkodelujoči</i>	15 min/1 ura/2–3 ure
Inzulini s srednje dolгим delovanjem (A10AC)	humani inzulin <i>srednjedolgodelujoči</i>	1–1,5 ure/2–6 ur (4–12)/do 20 (24) ur
	inzulin lispro <i>dvofazni (lispro + lispro-protamin)</i>	15 min/0,5–12 ur/do 18 ur
Inzulini z dolgotrajnim delovanjem, s takojšnjim učinkom (A10AD)	humani inzulin <i>dvofazni (30 % inzulin + 70 % inzulin izofan)</i>	30 min/2–8 ur/do 24 ur
	inzulin lispro <i>dvofazni (25 % lispro + 75 % lispro-protamin)</i> <i>dvofazni (50 % lispro +50 % lispro-protamin)</i>	15 min/0,5–1,5 ur/do 18 ur
	Inzulin aspart <i>dvofazni (30 % aspart+70 % aspart-protamin)</i> inzulin aspart <i>dvofazni (50 % aspart+50 % aspart-protamin)</i>	15 min/1–4 ur/do 24 ur
Inzulini z dolgotrajnim delovanjem (A10AE)	Inzulin glargin <i>dolgodelujoči</i>	1 ura/brez vrha/do 24 ur
	Inzulin detemir <i>dolgodelujoči</i>	1 ura/brez vrha/do 24 ur
	Inzulin glargin U300 <i>ultradolgodelujoči</i>	1 ura/brez vrha/do 36 ur
	Inzulin degludek <i>ultradolgodelujoči</i>	1 ura/brez vrha/več kot 42 ur

zdravljenje ni mogoče z drugim zdravilom, ki omejitve predpisovanja nima (9). Dolgodelujoči inzulin glargin je tako na voljo le za bolnike s sladkorno boleznijo, ki imajo pogoste hipoglikemije ob zdravljenju z bazalnim humanim inzulinom ali detemirom. Za inzulin detemir velja omejitve predpisovanja le za bolnike s sladkorno boleznijo, ki imajo pogoste hipoglikemije ob zdravljenju z bazalnim humanim inzulinom ali glarginom. Ultradolgodelujoči inzulin degludek se lahko

predpiše le za bolnike s sladkorno boleznijo tipa 1 in tipa 2, ki imajo pogoste hipoglikemije kljub zdravljenju z inzulinom NPH (nevtralni protaminski Hagedorn, izofanski inzulin), glarginom in detemirom (4).

V Sloveniji sta dostopni tudi dve kombinaciji agonista GLP-1 (glukagonu podoben peptid-1) z inzulinom, in sicer liraglutid z inzulinom degludek in liksisenatid z inzulinom glargin. Kombinacije inzulina in agonista GLP-1 imajo v Sloveniji





Slika 1: Koncentracijski profili različnih vrst inzulinov v plazmi (3, 6–8).

Figure 1: Concentration profile of different type of insulins in plasma (3, 6–8).

omejitev predpisovanja, in sicer le za zdravljenje odraslih bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, ki imajo indeks telesne mase enak ali višji od 30 kg/m^2 , pri katerih raven glukoze v krvi ni zadostno nadzorovana s kombinacijo peroralnih antihiperглиkemičnih zdravil in agonistov receptorjev GLP-1 ali s kombinacijo peroralnih antihiperглиkemičnih zdravil in inzulina (4).

3 DELOVANJE RAZLIČNIH INZULINOV

Proizvodnja inzulina v trebušni slinavki sledi osnovnemu vzorcu, kjer se bazalne ravni inzulina izločajo v obdobjih na tešče ali pa s prandialnim zvišanjem inzulina, ki je povezano z zaužitjem hrane. Cilj inzulinske terapije pri bolnikih s sladkorno boleznijo je čim bolj posnemati endogeni vzorec izločanja inzulina, ne da bi pri tem povzročali hipoglikemijo (10).

Na doseganje tega cilja vpliva več lastnosti dolgodelujočih bazalnih inzulinov, pri čemer sta predvsem pomembni ena-

komerna koncentracija učinkovine s čim manj nihanji (»od-sotnost vrhov«) ter trajanje delovanja ≥ 24 ur. Dolgodelujoči bazalni inzulini so temeljna terapija bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 1 in napredovalo obliko sladkorne bolezni tipa 2. Uveljavljeni dolgodelujoči bazalni inzulini, ki so na voljo v Združenih državah in Evropi, vključujejo inzulin glargin 100 enot/mL in inzulin detemir, ki imata podoben vpliv na urejenost glikemije kot srednjedelujoči nevtralni protaminski inzulin izofan, vendar z manjšo pogostostjo hipoglikemij (10).

Novejši inzulinski pripravki, ki so na voljo, vključujejo inzulin glargin 300 enot/mL in ultradolgodelujoči inzulin degludek. V razvoju pa je še nov bazalni inzulin peglispro. Ti novi inzulini kažejo različne farmakokinetično-farmakodinamične profile, skupno vsem pa je daljše trajanje delovanja (> 24 h) v primerjavi z insulinom glarginom 100 enot/mL ali detemirjem, kar lahko vodi do pričakovanih koristi (10). Izboljšane farmakokinetične in farmakodinamične lastnosti novejših dolgo- in ultradolgodelujočih bazalnih inzulinov se klinično izražajo pri bolnikih predvsem z bolj konstantno ravno inzulina v krvi v 24 urah z minimalnimi nihanji, z zmanjšanim tveganjem za nočne hipoglikemije in z večjo prilagodljivostjo pri odmerjanju. Vse

to je pomembno upoštevati pri izbiri odmerjanja bazalnega inzulina (11).

4 POSEBNOSTI PRI DAJANJU INZULINOV

Inzulin je potrebno aplicirati subkutano (izjema so hospitalizirani bolniki na intravenski parenteralni prehrani). V povzetkih glavnih značilnosti zdravila (SmPC) pri inzulinih je najpogosteje navedeno, da odmerjanje določi zdravnik glede na potrebe bolnika. Načeloma srednjedolgo-, dolgo- in ultradolgodelujoče inzuline odmerjamo enkrat na dan, in sicer kadar koli, vendar vsak dan ob istem času. Hitro delujoče inzuline odmerjamo večkrat dnevno, za najoptimalnejše delovanje jih svetujemo do pol ure pred obrokom (12). Farmacevtske oblike z inzulinom vsebujejo večinoma ali nevtrarno raztopino ali suspenzijo inzulina s cinkom pri koncentraciji približno 100 enot/mL (2). Posledično je v vseh osnovna enota heksamerni inzulin (2). Po subkutanem injiciranju običajnega inzulina se heksameri disociirajo na dimere in monomere, ki se absorbirajo (12).

Podaljšano sproščanje inzulina dosegamo na različne načine, npr. z dodajanjem protamina, dodajanjem cinkovih ionov k raztopini heksamerov itd. (2). Pri samem delovanju inzulina je predvsem zaradi heksamerne oblike zakasnen dvig koncentracij inzulina v krvnem obtoku, kar povzroči potrebo po injiciranju vsaj 30 minut pred obrokom, da najbolje pokrijemo glikemične spremembe po obroku. Ta čas injiciranja pred obrokom je težaven za mnoge posameznike s sladkorno boleznijo. Poleg tega trajanje delovanja običajnega inzulina presega trajanje postprandialnega dviga glukoze, opaženega po večini obrokov, zlasti obrokov, ki ne vsebujejo veliko ogljikovih hidratov in maščob. To lahko povzroči hipoglikemijo nekaj ur po jedi, kar lahko preprečimo s prigrizkom (12).

Inzulin injiciramo subkutano v trebušno steno, stegno, nadlaket, deltoidni ali glutealni predel. Znotraj istega predela je treba mesta injiciranja vedno menjavati, da zmanjšamo tveganje za lipodistrofijo in kožno amiloidozo (4). Za injiciranje bolnik uporabi postopek, ki ga je svetoval zdravnik ali medicinska sestra in kot je opisan v priročniku injekcijskega peresnika. Igla mora ostati pod kožo vsaj šest sekund (bolniku povemo, da naj šteje počasi do šest). Bolnik po vbodu drži potisni gumb povsem pritisnjen, dokler igle ne izvleče iz kože. To zagotovi pravilno odmerjanje in zmanjša možnost, da kri preide v iglo ali rezervoar z inzu-

linom. Po vsakem injiciranju mora bolnik iglo odstraniti in zavreči, zdravilo pa shraniti brez nameščene igle. V nasprotnem primeru lahko tekočina izteka, to pa lahko povzroči netočno odmerjanje (4).

V navodilih za uporabo posameznega inzulina je večinoma slikovno in po korakih bolnikom primerno obrazloženo pravilno injiciranje. To je zelo pomembno, saj v diabetološki ambulanti, kjer poteka edukacija bolnikov, bolniki še ne vedo, kaj vprašati. Veliko vprašanj in nejasnosti se pojavi kasneje doma, ob prvi samostojni uporabi inzulina.

5 NOVOSTI PRI ZDRAVLJENJU Z INZULINI

Cilj pri novih formulacijah inzulina za obvladovanja sladkorne bolezni ostaja še vedno boljše obvladovanje glikemije, vendar je treba ob tem hkrati zagotavljati klinično varnost in učinkovitost. Široka dostopnost kontinuiranega merjenja ravnih krvnega sladkorja že sedaj omogoča podrobnejšo analizo učinkov inzulina. To omogoča boljšo oceno, ali novi inzulini res dosegajo bolj optimalen nadzor nad glikemijo, poleg nižjih vrednosti HbA1c (glikiran hemoglobin), ki je še vedno eden glavnih kazalnikov urejenosti glikemije tako v znanstvenih raziskavah kot v regulativi (13).

Hkrati smo priča hitremu razvoju na področju medicinskih pripomočkov, kot je razvidno iz primera odobritve hibridne zaprte zanke (npr. MiniMed 670G, Medtronic) pri ameriški Agenciji za hrano in zdravila (FDA) septembra 2016, ki je farmakološki napredek, ki naj bi omogočil razvoj sistemov črpalk z zaprto zanko (t. i. umetna trebušna slinavka). Sistem sestavljajo inzulinska črpalka, senzor za merjenje glukoze v medceličnini in algoritem za določanje dovajanja inzulina na podlagi izmerjenih ravnih glukoze v podkožnem tkivu. Tako sistem v »samodejnem načinu« prevzame nadzor nad dovajanjem inzulina s t. i. »mikrobolusi«, ki nadomestijo prejšnje klasične bazalne odmerke. Hkrati inzulini morda ne bo več edino odobreno zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 1, saj je sotagliflozin (Lexicon®, Sanofi), ki je novo peroralno antidiabetično zdravilo, dosegel uspeh v več kliničnih preskušanih faze III. Sotagliflozin naj bi bil namenjen za dopolnilno zdravljenje sladkorne bolezni tipa 1 po vsem svetu, kar bi lahko pomembno vplivalo na način zdravljenja sladkorne bolezni tipa 1 v prihodnosti (13).

Tudi v Sloveniji je prišel na trg prvi prandialni inzulini novejša generacije, in sicer hitro delujoči inzulini aspart (Fiasp®, No-



voNordisk). Potem ko so regulatorni organi v začetku leta 2017 odobrili ultrahitrodelujoči inzulin aspart, so ga aprila uvedli v Kanadi, Nemčiji in Združenem kraljestvu in kmalu po tem je bil dostopen v večini evropskih držav. Kar zadeva dolgodelujoče analoge, so bili v zadnjih letih predstavljeni dokazi o njihovi učinkovitosti pri zmanjševanju tveganja za nastanek hipoglikemije z ultradolgodelujočima inzulinoma Toujeo® (Sanofi) in Tresiba® (NovoNordisk) (14). Novejši dolgodelujoči inzulinski analogi imajo zelo stabilen farmakokinetični profil in zmanjšujejo pojavnost hipoglikemije, zlasti nočne hipoglikemije, celo bolj kot dolgodelujoči inzulinski analogi prve generacije (14). Z uporabo ultrahitrih inzulinskih analogov pa je mogoče znatno zmanjšati zvišanje glukoze po obroku, kar vodi v boljši nadzor glikemije pri pacientih po obrokih. Prihodnji razvoj se osredotoča na nadaljnje skrajšanje nastopa učinka prandialnih inzulinov s hkratnim krajšanjem časa delovanja ter na drugi strani še bolj podaljšanim delovanjem dolgodelujočih analogov inzulina (14).

6 SKLEP

Inzulinska terapija je zgodovinsko spremenila zdravljenje sladkorne bolezni in pri sladkorni bolezni tipa 1 ter napredovali sladkorni bolezni tipa 2 še vedno ostaja temelj zdravljenja. Za zdravljenje sladkorne bolezni so trenutno na voljo številni kratkodelujoči in dolgodelujoči analogi inzulina, ki bolje posnemajo fiziološko izločanje inzulina kot običajni inzulini. Težava inzulina je, da okoli njega ostaja veliko mitov, ovir in strahov. Terapija z inzulinom je bolj zapletena kot z večino drugih zdravil, posledično znova in znova iščejo oblike inzulinov, ki bi olajšale uporabo inzulina pacientom, s tem pa omogočile tudi dobro urejenost glikemije. V zadnjih letih je torej področje novih inzulinov in inzulinske terapije še vedno predmet številnih raziskav, vendar moramo ta potencialni napredek spremljati tudi z vidika zagotavljanja širše dostopnosti in cenovne sprejemljivosti.

7 LITERATURA

1. Borgono CA, Zinman B. *Insulins: past, present, and future.* *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012 Mar;41(1):1-24.

2. Kristl J. Inzulini. In: Štrukelj B, Kos J, editors. *Biološka zdravila: od gena do učinkovine.* 1st ed. Ljubljana: Slovensko farmacevtsko društvo; 2007. p. 338-65.
3. Lunder M. Vrste inzulinov. [Cited 2022 Feb 20]. Available from: <https://sladkorna.si/inzulin-in-zdravila/vrste-inzulinov/>
4. Povzetki glavnih značilnosti zdravil. Centralna baza zdravil. [Cited 2022 Mar 5]. Available from: <http://www.cbz.si/>
5. Roselli JL, Archer SN, Lindley NK, Butler LM. U300 Insulin Glargine. *J Pharm Technol.* 2015 Oct; 31(5): 234–242.
5. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med.* 2005 Jan 13;352(2):174-83.
6. Flood TM. Appropriate use of insulin analogs in an increasingly complex type 2 diabetes mellitus (T2DM) landscape. *J Fam Pract.* 2007 Jan;56(1 Suppl):S1-S10; quiz S11-2.
7. Becker RHA, Dahmen R, Bergmann K, Lehmann A, Jax T, Heise T. New insulin glargine 300 Units · mL⁻¹ provides a more even activity profile and prolonged glycemic control at steady state compared with insulin glargine 100 Units · mL⁻¹. *Diabetes Care.* 2015 Apr;38(4):637-43.
8. Zdravila in živila za posebne zdravstvene namene na recept. [Cited 2022 Mar 6]. Available from: https://partner.zzzs.si/wps/portal/portal/aizv/zdravila_in_zivila_z_a_posebne_zdravstvene_namene/predpisovanje_in_izdajanje/zdravila_in_zivila_na_recept
9. Pettus J, Santos Cavaioia T, Tamborlane WV, Edelman S. The past, present, and future of basal insulines. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 Sep;32(6):478-96.
10. Goldman J, Kapitza C, Pettu J, Heise T. Understanding how pharmacokinetic and pharmacodynamic differences of basal analog insulins influence clinical practice. *Curr Med Res Opin.* 2017 Oct;33(10):1821-1831.
11. Weinstock RS. General principles of insulin therapy in diabetes mellitus. UpToDate. [Cited 2022 Mar 6]. Available from: <https://www.uptodate.com/>
12. Danne T, Heinemann L, Bolinder J. New Insulins, Biosimilars, And Insulin Therapy. *Diabetes Technology & Therapeutics.* Vol 20, Supplement 1, 2018.
13. Ehren M, Klein H. Insulin therapy – new insulin analogues. *Internist (Berl).* 2019 Sep;60(9):887-894.