

REVIEW

Faster Aspart: l'analogo ad azione ultrarapida che ottimizza il controllo glicemico

Faster Aspart: a fast-acting insulin analog for an optimal glycemetic control

C. Irace¹, I. Dicembrini²

¹ Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro.

² Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche "Mario Serio", Università degli Studi di Firenze.

Corresponding author: irace@unicz.it



OPEN
ACCESS



PEER-
REVIEWED

Citation C. Irace, I Dicembrini (2021). Faster Aspart: l'analogo ad azione ultrarapida che ottimizza il controllo glicemico. JAMD Vol. 24/3

DOI 10.36171/jamd21.24.3.5

Editor Luca Monge, Associazione Medici Diabetologi, Italy

Received July, 2021

Accepted September, 2021

Published October, 2021

Copyright © 2021 Irace et al. This is an open access article edited by [AMD](#), published by [Idelson Gnocchi](#), distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](#), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement All relevant data are within the paper and its supporting Information files.

Funding The Authors received no specific funding for this work.

Competing interest The Authors declare no competing interests.

Abstract

The basal-bolus insulin regimen in the management of diabetes is essential to achieve the recommended glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) to reduce the incidence or the progression of chronic complications. HbA_{1c} is influenced by either fasting plasma glucose and post-prandial hyperglycemia. Faster Aspart is an insulin Aspart with two additional excipients, L-arginine and niacinamide, which provide a faster subcutaneous absorption, the earlier onset of appearance, and consequently the optimization of post-prandial glucose control. Faster Aspart has been widely investigated in the "onset" clinical trials, which show better post-prandial glycemetic excursions and noninferiority compared to insulin Aspart with HbA_{1c} reduction. Clinical evidence demonstrates that faster Aspart is a therapeutic option able to provide clinical benefits over the current rapid-acting insulin analogs in terms of improved meal-related glycaemic control in subjects with diabetes.

KEY WORDS post-prandial hyperglycemia; cardiovascular disease; insulin treatment; faster-acting insulin; faster aspart.

Riassunto

La terapia insulinica basal-bolus nel diabete mira a sostituire la fisiologica secrezione di insulina e a raggiungere il target di emoglobina glicata (HbA_{1c}) a sua volta associato a riduzione dell'incidenza o rallentamento della progressione delle complicanze croniche. Il valore della HbA_{1c} è influenzato sia dal valore di glicemia a digiuno che dal valore di glicemia post-prandiale. Faster Aspart è una nuova formulazione di insulina Aspart che mediante due eccipienti aggiuntivi, L-arginina e niacinamide, presenta un assorbimento più rapido e una più rapida comparsa in circolo. Il vantaggio di Faster Aspart è quello di ottenere una più efficace riduzione dell'escursione glicemica post-prandiale senza

aumentare il rischio di episodi ipoglicemici. Faster Aspart è stata studiata in un ampio programma di studi clinici denominati “onset” in cui ha dimostrato il miglior controllo della glicemia post-prandiale e la non inferiorità rispetto ad Aspart in termini di riduzione di HbA_{1c}.

PAROLE CHIAVE iperglicemia post-prandiale; malattia cardiovascolare; terapia insulinica; insulina ultrarapida; Faster Aspart.

Le evidenze scientifiche sanciscono una stretta correlazione tra scarso controllo glicemico e sviluppo di complicanze diabete-correlate di tipo sia macro- sia micro-vascolare. Benché il profilo glicemico giornaliero rappresenti l'esposizione glicemica complessiva del soggetto, sia pre- sia post-prandiale, fino a qualche anno fa, la maggior parte delle raccomandazioni terapeutiche nella gestione del diabete focalizzava la propria attenzione sul raggiungimento di determinati target terapeutici in termini di emoglobina glicata (HbA_{1c}) e glicemia a digiuno. È per la prima volta nel 2001 che l'American Diabetes Association (ADA) avanza, in una propria Consensus Meeting⁽¹⁾, l'ipotesi di un contributo da parte della glicemia post-prandiale, sia per quanto riguarda il raggiungimento dei valori auspicabili di HbA_{1c} sia in termini di possibile impatto sullo sviluppo delle complicanze diabete-correlate. A definire l'inquadramento diagnostico-terapeutico delle escursioni post-prandiali della glicemia⁽²⁾ seguono nel 2014 le linee guida ad hoc della International Diabetes Federation.

Contemporaneamente, il sempre più diffuso utilizzo di sistemi di monitoraggio del glucosio interstiziale ha contribuito ad aumentare le nostre conoscenze sulle risposte glicemiche post-prandiali, così come lo sviluppo di analoghi ultra-rapidi dell'insulina e nuove classi di farmaci con attività glucosio-dipendente (per esempio agonisti recettoriali del GLP-1, inibitori della Dipeptidilpeptidasi-4 e SGLT-2 inibitori) hanno fornito opzioni terapeutiche efficaci e sicure nella gestione del controllo post-prandiale e quindi complessiva della glicemia.

Nel dicembre del 2018, un working panel di esperti diabetologi dell'Endocrine Society, ha raccolto le evidenze scientifiche disponibili in tema di iperglicemia post-prandiale ed ha fornito delle raccomandazioni terapeutiche⁽³⁾.

La glicemia post-prandiale

Per glicemia post-prandiale si intende l'area sotto la curva di escursione della glicemia al di sopra del

valore pre-prandiale per un intervallo temporale di 4 ore, tempo necessario all'idrolisi ed assorbimento dei carboidrati ingeriti con il pasto sia nei soggetti sani sia nei diabetici⁽²⁾.

Gli studi eseguiti con sistemi di monitoraggio del glucosio interstiziale in soggetti non diabetici mostrano che il picco post-prandiale della glicemia viene raggiunto tra 30 e 60 minuti dopo l'inizio del pasto senza superare un valore massimo di 140 g/dL. Malgrado ciò, nella pratica clinica corrente, la glicemia post-prandiale che viene ad essere più frequentemente misurata e utilizzata per gli aggiustamenti terapeutici è generalmente quella a 2 ore dall'inizio del pasto. Tale pratica deriva verosimilmente dai risultati degli studi eseguiti sulla curva da carico con glucosio (OGTT) come strumento per la diagnosi del diabete.

Le Linee guida nazionali⁽⁴⁾ e le principali linee guida internazionali (American Diabetes Association⁽⁵⁾ e International Diabetes Federation⁽²⁾) concordano nel suggerire la misura della glicemia capillare post-prandiale 1-2 ore dall'inizio del pasto, non trovando tuttavia accordo sull'obiettivo terapeutico da perseguire (160 vs 180 vs 140 mg/dl).

Verosimilmente, il sempre più diffuso utilizzo di sistemi di monitoraggio del glucosio interstiziale nei pazienti diabetici in regime insulinico intensivo, contribuirà nel prossimo immediato futuro ad abbandonare la necessità di definire un valore soglia “statico” per la glicemia post-prandiale, per passare ad un obiettivo “dinamico” espresso come escursione glicemica postprandiale o area sotto la curva della glicemia al di sopra del valore pre-prandiale.

I fattori che controllano la glicemia post-prandiale

Nel soggetto senza diabete i fattori che regolano la glicemia post-prandiale sono rappresentati dalla secrezione insulinica, dalla stimolazione mediata dall'insulina dell'uptake di glucosio con contemporanea soppressione della produzione di glucosio, dall'inibizione della secrezione di glucagone, dall'efficacia del glucosio stesso nello stimolare il proprio uptake e infine dallo svuotamento gastrico unitamente al sistema incretinico. Un'alterazione a carico di uno tra questi fattori è in grado di determinare la comparsa di iperglicemia post-prandiale, alterata tolleranza glicidica e diabete (Figura 1). Farmaci come i corticosteroidi possono causare il peggioramento della glicemia post-prandiale.

Nel paziente affetto da diabete, sul controllo dell'escursione glicemica post-prandiale intervengono

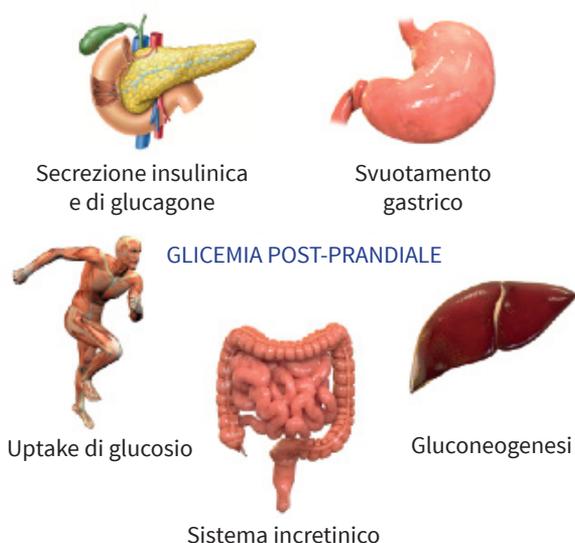


Figura 1 | Fattori che regolano la glicemia post-prandiale.

altri fattori, quali la composizione del pasto, i valori glicemici pre-prandiali, la presenza di comorbidità, la durata e il tipo di diabete⁽⁶⁾.

La diversità ed il numero dei fattori coinvolti nella regolazione della glicemia post-prandiale, rende ragione del riconoscimento, da parte dell'intera comunità scientifica diabetologica, della complessità del fenomeno e della sua gestione terapeutica.

Nelle fasi iniziali della malattia diabetica è soprattutto la perdita della risposta secretiva acuta della prima fase dell'insulina a correlare con l'entità dell'iperglicemia post-prandiale⁽⁷⁾.

Il contributo del controllo glicemico post-prandiale al compenso glicometabolico è stato stimato per la prima volta da Monnier et al.⁽⁸⁾ che, analizzando circa 300 pazienti con età pari a 60 anni, ha dimostrato come l'iperglicemia post-prandiale assumesse un ruolo progressivamente più rilevante per valori di HbA_{1c} progressivamente inferiori a 9% e superiori a 7%. In una successiva analisi multicentrica condotta su circa 1.700 pazienti diabetici con non adeguato compenso glicemico ed in attesa di intensificazione della terapia, il contributo relativo della glicemia pre-prandiale è stato stimato pari all'80% all'inizio dello studio per ridursi al 40%, a netto vantaggio del contributo della glicemia post-prandiale, in seguito ad introduzione di insulina basale⁽⁹⁾.

I dati recentemente pubblicati negli annali dell'Associazione dei Medici Diabetologi (AMD) mostrano come, relativamente alla popolazione dei soggetti con diabete 1 seguiti presso centro specialistici, la

percentuale dei pazienti con valori di HbA_{1c} compresi tra 7 e 8 % e quindi con una verosimile prevalente necessità di ottimizzare il controllo post-prandiale, si attesti intorno a un terzo dell'intero campione nazionale⁽¹⁰⁾.

Dall'altra parte, dobbiamo precisare che considerando il diverso contributo della glicemia pre- e post-prandiale al compenso glicemico di pazienti con diabete tipo 2, non in terapia insulinica e con valori di HbA_{1c} ≥ 6,5%, indipendentemente dal valore stesso della HbA_{1c}, l'impatto delle escursioni post-prandiali potesse essere quantificato in 1 punto percentuale di glicata⁽¹¹⁾.

Ruolo della glicemia post-prandiale nello sviluppo delle complicanze

L'ossido nitrico è il principale vasodilatatore endogeno e svolge pertanto un ruolo fondamentale nel controllo dell'omeostasi vascolare del nostro organismo. Svolge azioni anti-aterogene e stabilizzanti la placca aterosclerotica agendo principalmente sul processo coagulativo e fibrinolitico, ma con attività di controllo anche sul tono vascolare e sulla crescita cellulare, oltre che sull'adesione leucocitaria e piastrinica. La sua azione è in stretto equilibrio, in condizioni di salute, con quella di altri vasodilatatori e anche vasoconstrictori (endotelina, prostanoide e angiotensina II). La presenza di obesità, abitudine tabagica o diabete si associano ad un marcato incremento dei livelli di stress ossidativo⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Lo stress ossidativo risulta associato ad una serie di meccanismi fisiopatologici che possono contribuire a determinare un quadro di disfunzione endoteliale a livello vascolare. Le attuali evidenze mostrano che lo stress ossidativo appare stimolato sia da condizioni di cronica iperglicemia sia da escursioni iperglicemiche transitorie come quelle post-prandiali⁽¹⁵⁾. L'iperglicemia post-prandiale, inducendo un aumento dei livelli di stress ossidativo e conseguentemente riducendo i livelli di ossido nitrico, determina un quadro di disfunzione endoteliale a livello vascolare.

A livello vascolare i sistemi enzimatici responsabili dell'aumento dei livelli di stress ossidativo sono diversi e vedono il coinvolgimento dei mitocondri, degli enzimi pro-infiammatori e dell'ossido nitrico sintetasi costitutiva (eNOS). L'aumento dello stress ossidativo riduce l'attività della eNOS determinando l'ossidazione del suo cofattore da BH4 a BH2 e riducendo anche la disponibilità di arginina necessaria come substrato insieme all'ossigeno. Al tempo stesso la stimolazione della degradazione di arginina

verso vie alternative determina l'inibizione competitiva di eNOS e un freno alla sua stessa degradazione enzimatica⁽¹⁵⁾.

Iperglicemia post-prandiale e rischio cardiovascolare: evidenze epidemiologiche

Numerosi studi epidemiologici hanno analizzato il legame tra rischio cardiovascolare e iperglicemia post-prandiale anche per valori non diagnostici per diabete. Una metaregressione su 20 studi epidemiologici con una popolazione complessiva superiore a 90.000 soggetti prevalentemente non diabetici, per un periodo di follow-up medio di circa 12 anni e mediante l'osservazione di circa 3700 eventi cardiovascolari, ha stabilito un contributo sostanzialmente equivalente tra glicemia a digiuno e valore glicemico post-prandiale sul profilo di rischio cardiovascolare⁽¹⁶⁾. Tali risultati sono stati in parte confermati anche da una metanalisi successiva condotta su 38 studi prospettici che ha individuato una relazione lineare tra glicemia a digiuno ed eventi cardiovascolari con un effetto soglia a 99 mg/dL. La relazione lineare e l'effetto soglia non sono stati individuati per la glicemia post-prandiale⁽¹⁷⁾.

I risultati degli studi osservazionali svolti successivamente hanno dato risultati non concordi, con la maggior parte degli studi che hanno individuato nella glicemia post-prandiale un importante predittore di eventi cardiovascolari e mortalità per tutte le cause^(18,19), in particolare nelle donne⁽²⁰⁾ e altri che non hanno confermato questi risultati⁽²¹⁾.

Per quanto concerne gli studi di intervento finalizzati a verificare se il trattamento della glicemia post-prandiale sia in grado di ridurre gli eventi cardiovascolari, va ricordata la metanalisi di Hanefeld et al.⁽²²⁾ finalizzata a valutare i benefici cardiovascolari del trattamento con acarbiosio nei pazienti con diabete tipo 2. Questo farmaco, che riduce specificamente le escursioni post-prandiali della glicemia, è risultato associato a una riduzione statisticamente significativa del rischio di infarto del miocardio e altri eventi cardiovascolari. Tali risultati sono stati confermati anche dallo studio STOP-NIDDM⁽²³⁾ che ha dimostrato una significativa diminuzione degli eventi cardiovascolari nei soggetti con ridotta tolleranza ai carboidrati trattati con acarbiosio, rispetto al placebo.

Il Kumamoto Study⁽²⁴⁾ ha mostrato come nei pazienti nel gruppo in trattamento intensivo, che modificavano la terapia in relazione non solo ai livelli di HbA_{1c} e glicemia a digiuno ma anche di quella post-prandiale, si otteneva un trend verso la significatività

nella riduzione (pari a circa il 50%) degli eventi cardiovascolari, suggerendo un potenziale beneficio vascolare anche per il controllo della glicemia post-prandiale. Sempre in questo studio è emerso un rapporto lineare fra retinopatia, microalbuminuria, e controllo della glicemia sia a digiuno che a 2 ore dopo i pasti con una mancata progressione dello stadio di retinopatia e nefropatia per valori di glicemia a digiuno inferiori a 110 mg/dl e di glicemia post-prandiale inferiori a 180 mg/dl.

L'iperglicemia post-prandiale è risultata associata anche al rischio di sviluppare il tumore del pancreas. Un ampio studio prospettico di coorte ha mostrato che il rischio relativo di sviluppare il cancro del pancreas è di due volte superiore nelle persone che hanno livelli plasmatici post-carico orale di glucosio superiore a 200 mg/dl rispetto ai soggetti con valori inferiori a 121 mg/dL⁽²⁵⁾. Tale associazione è risultata più forte per gli uomini che per le donne, ed è risultata confermata da altri studi^(26,27). L'iperglicemia post-prandiale sembra anche influire negativamente sulle funzioni cognitive degli anziani affetti da diabete di tipo 2⁽²⁸⁾.

Ostacoli e necessità nell'ottimizzazione del controllo dell'iperglicemia post-prandiale

Il controllo della glicemia post-prandiale nel paziente con diabete in trattamento insulinico presenta ancora delle criticità legate in parte alla mancata insulinizzazione precoce in risposta ad un pasto. I meccanismi che regolano la digestione e l'assorbimento degli alimenti, come già detto, sono complessi e finemente regolati da numerosi ormoni. In condizioni fisiologiche, il pancreas secerne un primo picco di insulina già durante la masticazione e, più in generale, nei primi 10 minuti dall'assunzione di un pasto affinché sia soppressa la produzione epatica di glucosio glucagone-mediata⁽²⁹⁻³¹⁾ (Figura 2). La mancata riproduzione di questo picco precoce con l'insulina esogena può causare un incremento inaspettato della glicemia post-prandiale rilevabile soprattutto alla prima ora dal pasto.

L'analogo rapido dell'insulina, nonostante abbia migliorato considerevolmente il controllo della glicemia post-prandiale rispetto all'insulina umana, ha una cinetica ancora lenta rispetto all'insulina endogena⁽³²⁻³⁴⁾. Da qui sono messe in atto nella pratica clinica varie strategie per cercare di contrastare la mancata rapidità d'azione dell'analogo rapido tra cui:

- i. anticipazione del bolo di 20 minuti o più;
- ii. suddivisione del bolo in due somministrazioni (*split bolus*);

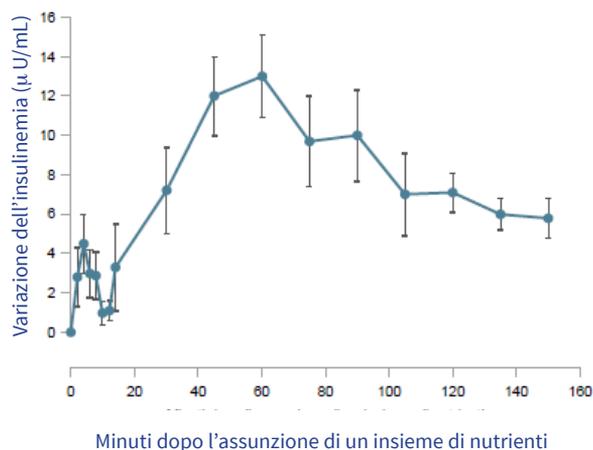


Figura 2 | Prima fase della secrezione insulinica.

iii. Inizio del pasto con le fibre piuttosto che con i carboidrati.

Queste strategie purtroppo non esitano sempre nei benefici sperati e soprattutto possono compromettere la sicurezza del paziente e peggiorare la qualità di vita. Infatti, anticipare la somministrazione del bolo prandiale può aumentare il rischio di ipoglicemia se il valore di glicemia pre-prandiale è in target o se vi è un'inaspettata attività fisica. Inoltre, anticipare il bolo può non essere agevole in caso di pasto a mensa o al ristorante e in caso di orari di lavoro poco flessibili o pause di lavoro brevi. La conseguenza è l'insoddisfacente controllo dell'iperglicemia post-prandiale che è responsabile a sua volta della scarsa aderenza al trattamento insulinico⁽³⁵⁾.

Altre situazioni in cui si manifesta la scarsa flessibilità dell'analogo rapido sono: nausea, difficoltà a stimare in anticipo la quantità di carboidrati assunti come accade per esempio durante l'ospedalizzazione e nei bambini. In tutte queste situazioni i pazienti o somministrano il bolo prandiale dopo il pasto o riducono la dose prevista con conseguente iperglicemia post-prandiale.

È infine opportuno un commento sull'utilizzo dell'insulina ad azione rapida come bolo correttivo. Il bolo correttivo dovrebbe essere somministrato in occasione di una iperglicemia lontano da un pasto. Tale evenienza si manifesta per esempio in concomitanza di infezioni intercorrenti, febbre per qualsiasi motivo, periodo premestruale, stress emotivo. Spesso il bolo correttivo non viene praticato per il timore dell'ipoglicemia quale conseguenza del "fenomeno dello stacking" o accumulo dell'insulina. In altre parole, i pazienti temono le iniezioni di in-

sulina ad azione rapida nel corso della giornata in aggiunta a quelle stabilite per i pasti. Il fenomeno dello stacking è un fenomeno descritto in letteratura⁽³⁶⁾, sicuramente meno evidente dall'introduzione dell'analogo lento di seconda generazione, ma ancora presente per la durata d'azione dell'analogo rapido dell'insulina.

Insulina Faster Aspart: il nuovo analogo ad azione ultrarapida per il controllo della glicemia post-prandiale

La Faster Aspart è una nuova formulazione di insulina Aspart che contiene due nuovi eccipienti, la niacinamide o Vitamina B3 e la L-arginina. La niacinamide accelera la formazione dei monomeri una volta che l'insulina sia stata iniettata nel sottocute e ne favorisce un più rapido transito attraverso l'endotelio. La L-arginina stabilizza i monomeri dell'insulina agevolando anch'essa l'assorbimento^(37,38). La Faster Aspart rappresenta l'evoluzione delle caratteristiche farmacologiche dell'insulina ad azione rapida. Infatti, i tre analoghi tradizionali furono sintetizzati con l'obiettivo di anticipare l'azione rispetto all'insulina umana. In particolare gli studi di farmacocinetica e farmacodinamica della glulisina evidenziarono un'insorgenza di effetto leggermente più rapida nei primi 30-60 minuti rispetto agli altri due analoghi lispro e aspart⁽³⁹⁾. Tale effetto, riferibile alla assenza di zinco nella formulazione, non fu tuttavia provato e confermato da successivi studi clinici.

La farmacocinetica e la farmacodinamica dell'insulina Faster Aspart sono state ampiamente studiate attraverso la tecnica del clamp euglicemico iperinsulinemico nel diabete di tipo 1 e tipo 2 sia dopo iniezione sottocute che attraverso il microinfusore. I risultati dell'analisi aggregata degli studi preclinici ha dimostrato sostanzialmente che la Faster Aspart compare in circolo in media 5 minuti prima rispetto alla Aspart e la metà della concentrazione massima si raggiunge circa 10 minuti prima. L'esposizione alla dose somministrata, misurata come area sotto la curva in un intervallo di 15, 30 minuti, 1 e 2 ore dalla somministrazione, è sempre maggiore con la Faster Aspart rispetto alla Aspart⁽⁴⁰⁾.

La maggiore rapidità di comparsa (*early onset*) in circolo della Faster Aspart e la maggiore disponibilità di insulina, nello stesso intervallo di tempo, si traduce in un maggiore potere ipoglicemizzante. In particolare, nel tipo 1 il consumo di glucosio nei primi 30 minuti dalla somministrazione di un bolo di insulina Faster Aspart è del 74% maggiore rispetto alla Aspart mentre nel tipo 2 è addirittura ≈ 3 volte

maggiore. Nelle ore successive alla somministrazione, il poter ipoglicemizzante con Faster Aspart è ancora maggiore verso Aspart, rispettivamente del 34% e 48% nel tipo 1 e tipo 2 dopo la prima ora e del 19% e 25% dopo la seconda ora.

Il beneficio clinico legato alla precoce insulinizzazione deriva dalla maggiore inibizione della produzione epatica del glucosio e dal miglior controllo del picco glicemico post-prandiale, che come già detto si manifesta tra la prima e la seconda ora dall'assunzione di un pasto^(41,42).

Le caratteristiche farmacologiche della nuova molecola sono state studiate anche nei pazienti in trattamento insulinico con microinfusore sempre con la tecnica del clamp. In linea con quanto già descritto con l'iniezione sottocute, la Faster Aspart, in occasione del bolo, compare più precocemente in circolo rispetto all'insulina Aspart con un'esposizione doppia nei primi 30 minuti e con un potere ipoglicemizzante ≈100% in più nei primi 30 minuti⁽⁴³⁾.

La più rapida comparsa in circolo della Faster Aspart si riflette, in maniera speculare, in una più rapida scomparsa (*early offset*) intorno alla seconda ora dalla somministrazione, sebbene l'esposizione totale in un intervallo di 6 ore delle due formulazioni di Aspart sia sovrapponibile. La metà della concentrazione massima di insulina disponibile prima della scomparsa dal circolo si ha in media 12 minuti prima nel tipo 1 e 36 minuti prima nel tipo 2 rispetto alla Aspart⁽³⁷⁾.

L'insulina Faster Aspart può essere usata in gravidanza, durante l'allattamento, in pompa, per infusione endovenosa, negli anziani e nei bambini con più di 1 anno. Può essere somministrata in sicurezza subito prima o subito dopo un pasto. L'insulina ultrarapida può offrire dunque delle opportunità per tutte le situazioni precedentemente elencate che limitano il buon controllo della iperglicemia post-prandiale.

Insulina Faster Aspart: studi registrativi

L'efficacia e la sicurezza della Faster Aspart è stata valutata in pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2, in adulti e bambini negli studi clinici *onset* (Tabella 1). Una recente meta-analisi, che ha raccolto i risultati di alcuni degli studi registrativi, ha mostrato che nei pazienti con diabete di tipo 1 la Faster Aspart si associa ad una riduzione statisticamente significativa, anche se clinicamente di modesta entità (da -0,14% a -0,02%) della HbA_{1c} rispetto ad Aspart in un intervallo di 26-52 settimane, mentre nei pazienti con diabete di tipo 2 l'efficacia è sovrapponibile⁽⁴⁴⁾. Negli studi *onset 1*⁽⁴⁵⁾ e *onset 8*⁽⁴⁶⁾ un braccio di tratta-

mento prevedeva la somministrazione del bolo con Faster Aspart entro 20 minuti dall'assunzione del pasto. I pazienti randomizzati in questo braccio ottenevano una riduzione della HbA_{1c} sovrapponibile alla Aspart e nessun incremento delle ipoglicemie.

Per quanto riguarda l'iperglicemia post-prandiale, la Faster Aspart mediamente si associa ad una significativa riduzione della glicemia a 1 ora (riduzione media: - 11 mg/dL, intervallo: - 14 mg/dL a -7 mg/dL) e a 2 ore (riduzione media: - 6 mg/dL) dall'assunzione del pasto rispetto ad Aspart⁽⁴⁴⁾.

Nessuna differenza nella prevalenza di eventi ipoglicemici, notturni, gravi e documentati è emersa dal confronto delle due formulazioni di Aspart. Tuttavia, l'analisi che ha incluso solo pazienti con diabete di tipo 1 non asiatici ha dimostrato una significativa riduzione degli eventi ipoglicemici notturni (-16%) con l'insulina Faster Aspart rispetto alla Aspart⁽⁴⁷⁾.

L'insulina Faster Aspart è efficace e sicura anche quando utilizzata in pompa. Essa si associa infatti ad una significativa riduzione della glicemia post-prandiale (riduzione media -16 mg/dL; da -21 mg/dL a -7 mg/dL) ad 1 ora dal pasto senza alcun aumento delle ipoglicemie totali⁽⁴³⁾.

L'incidenza degli eventi ipoglicemici tra la prima e la seconda ora dall'assunzione del pasto sebbene maggiore con Faster Aspart rispetto ad Aspart non è clinicamente rilevante. Infatti, nel diabete di tipo 1 si sono avuti 1,5 episodi ipoglicemici per paziente per anno con Faster Aspart e 1,0 episodi con Aspart con la somministrazione sottocute e 1,3 e 0,7 episodi con la somministrazione mediante pompa. Nel diabete di tipo 2 si sono avuti in media 2,3 e 1,5 episodi per anno per paziente con Faster Aspart e Aspart. L'insulina Aspart, al contrario, causava un numero significativamente maggiore di eventi ipoglicemici rispetto alla Faster Aspart alla terza e quarta ora dall'assunzione del pasto (8,2 episodi per persona per anno verso 4,0⁽⁴⁴⁾).

Possibili limiti della Faster Aspart

La Faster Aspart potrebbe risultare troppo rapida in caso di pasti ricchi di grassi e nel rallentato svuotamento gastrico⁽³⁴⁾. In questi casi possono essere messe in atto le stesse strategie che si usano con la Aspart quali ritardare la somministrazione del bolo o dividere in due il bolo (*split bolus*) con il vantaggio tuttavia della sicurezza, efficacia e flessibilità della Faster Aspart.

La ipoinsulinizzazione tardiva non sembra essere un problema nel controllo della glicemia post-prandiale come dimostrato dagli studi clinici in cui il

Tabella 1 | Studi Onset.

ONSET 1 ^[45]		
Popolazione in Studio	Disegno dello Studio	Risultati Principali
Pazienti con diabete di tipo 1 in trattamento basal bolus e HbA _{1c} 7-9%.	Studio doppio cieco, 3 braccia di trattamento di cui 1 open label (post-meal): 1. Faster Aspart (meal-time)+Detemir 2. Faster Aspart (post-meal)+Detemir 3. Aspart (meal-time)+Detemir Durata dello studio 52 settimane, 26 settimane con i 3 bracci + 26 settimane senza il braccio di trattamento Faster Aspart (post-meal)+Detemir	<ul style="list-style-type: none"> - Faster Aspart meal-time o post-meal non è inferiore rispetto ad Aspart nel ridurre la HbA_{1c}; - Faster Aspart meal-time si associa ad una maggiore riduzione della HbA_{1c} rispetto a Aspart; - Faster Aspart si associa ad una maggiore riduzione della glicemia postprandiale dopo 1 e 2 ore rispetto alla Aspart al meal test; - La significativa riduzione della HbA_{1c} ottenuta con Faster Aspart rispetto ad Aspart, è mantenuta durante tutta la durata dello studio - Profilo di sicurezza sovrapponibile (numero totale di ipoglicemie).
ONSET 2 ^[48]		
Pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con insulina basale, metformina±altri ipoglicemizzanti orali e HbA _{1c} 7-9,5%.	Studio doppio cieco, 2 braccia di trattamento: 1. Faster Aspart (meal-time)+Glargine+Metformina 2. Aspart (meal-time)+Glargine+Metformina Durata dello studio 26 settimane.	<ul style="list-style-type: none"> - Faster Aspart meal-time non è inferiore rispetto ad Aspart nel ridurre la HbA_{1c}; - Faster Aspart si associa ad una maggiore riduzione della glicemia postprandiale dopo 1 ora rispetto alla Aspart al meal test; - Profilo di sicurezza sovrapponibile (numero totale di ipoglicemie).
ONSET 3 ^[51]		
Pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento con insulina basale, metformina±altri ipoglicemizzanti orali e HbA _{1c} 7,5-9,5%.	Studio doppio cieco, 2 braccia di trattamento: 1. Faster Aspart (meal-time)+Glargine+Metformina 2. Glargine+Metformina Durata dello studio 18 settimane.	<ul style="list-style-type: none"> - Faster Aspart meal-time si associa ad una maggiore riduzione della HbA_{1c} rispetto a Glargine; - Faster Aspart meal-time si associa ad una maggiore riduzione delle glicemie domiciliari; - Faster Aspart+Glargine si associa ad un atteso maggior numero di eventi ipoglicemici rispetto alla sola Glargine.
ONSET 4 ^[52]		
Pazienti con diabete di tipo 1 in trattamento con CSII e HbA _{1c} ≤ 9%.	Studio doppio cieco, 2 braccia di trattamento: 1. Faster Aspart 2. Aspart Durata dello studio 6 settimane	<ul style="list-style-type: none"> - Non sono stati osservati episodi microscopicamente confermati di occlusione del set di infusione - Faster Aspart come Aspart ha fornito un efficace controllo glicemico.

profilo glicemico giornaliero a 7 e 9 punti (glicemia pre-prandiale, 1 ora e 2 ore dopo il pasto) ed il monitoraggio in continuo della glicemia hanno mostrato un maggior controllo della glicemia post-prandiale rispetto alla Aspart nel diabete di tipo 1 e tipo 2, negli adulti e negli adolescenti, con la somministrazione sottocute e con la pompa^(43,48,49).

Analisi di costo-efficacia

Basandosi sui risultati dello studio onset 1, un'analisi di impatto condotta su esiti clinici a lungo termine quali complicanze croniche correlate al diabete ha evidenziato una riduzione del rischio in particolare di ulcere e complicanze neuropatiche, retinopatia e nefropatia diabetica già a partire dal primo anno di trattamento con miglioramento dell'aspettativa di vita e della qualità di vita e conseguente riduzione dei costi diretti con

Faster Aspart versus Aspart in pazienti con diabete tipo 1⁽⁵⁰⁾.

Conclusioni

L'iperglicemia post-prandiale si associa allo sviluppo delle complicanze croniche del diabete ed è un predittore di eventi cardiovascolari e mortalità per tutte le cause. Essa va pertanto monitorata attentamente, tra la prima e la seconda ora dopo l'assunzione di un pasto. I fattori che determinano il valore della glicemia post-prandiale sono la disponibilità di insulina, l'uptake periferico del glucosio, la soppressione della produzione epatico di glucosio, l'inibizione del glucagone, e lo svuotamento gastrico. Il valore ottimale è compreso tra 140-180 mg/dL. La cinetica dell'insulina esogena non riproduce la fisiologica secrezione dell'insulina dopo un pasto.

Tabella 1 | Segue.

ONSET 5 ^[43]		
Pazienti con diabete di tipo 1 in trattamento con CSII e HbA _{1c} 7-9%.	Studio doppio cieco, 2 braccia di trattamento: 1. Faster Aspart 2. Aspart Durata dello studio 16 settimane	<ul style="list-style-type: none"> - Faster Aspart non è inferiore rispetto ad Aspart nel ridurre la HbA_{1c} - Faster Aspart si associa ad una maggiore riduzione della glicemia postprandiale dopo 30 minuti, 1 ora e 2 ore rispetto alla Aspart al meal test - Profilo di sicurezza sovrapponibile (numero totale di ipoglicemie)
ONSET 7 ^[49]		
Pazienti con diabete di tipo 1 (bambini e adolescenti) in trattamento basal bolus e HbA _{1c} ≤9,5%.	Studio doppio cieco, 3 braccia di trattamento di cui 1 open label (post – meal): 1. Faster Aspart (meal-time)+ Degludec 2. Aspart (meal-time)+Degludec 3. Faster Aspart (post-meal)+Degludec Durata dello studio 26 settimane	<ul style="list-style-type: none"> - Faster Aspart meal-time è superiore ad Aspart nel ridurre la HbA_{1c} - Faster Aspart post-meal non è inferiore rispetto ad Aspart nel ridurre la HbA_{1c} - Faster Aspart meal-time si associa ad una maggiore riduzione della glicemia postprandiale dopo 1 ora, dopo tutti i pasti, rispetto ad Aspart (glicemie domiciliari) - Profilo di sicurezza sovrapponibile (numero totale di ipoglicemie)
ONSET 8 ^[46]		
Pazienti con diabete di tipo 1 in trattamento basal bolus e HbA _{1c} 7-9,5%.	Studio doppio cieco, 3 braccia di trattamento di cui 1 open label (post – meal): 1. Faster Aspart (meal-time)+Degludec 2. Faster Aspart (post-meal)+Degludec 3. Aspart (meal-time)+Degludec Durata dello studio 26 settimane.	<ul style="list-style-type: none"> - Faster Aspart meal-time o post-meal non è inferiore rispetto ad Aspart nel ridurre la HbA_{1c}; - Faster Aspart meal-time si associa ad una maggiore riduzione della glicemia postprandiale dopo 30 min e 1 ora rispetto alla Aspart al meal test; - Profilo di sicurezza sovrapponibile (numero totale di ipoglicemie).
ONSET 9 ^[53]		
Pazienti con diabete di tipo 2 in trattamento basal bolus±altri ipoglicemizzanti orali e HbA _{1c} 7-10%.	Studio doppio cieco, 2 braccia di trattamento: 1. Faster Aspart (meal-time)+Degludec ± metformina 2. Aspart (meal-time)+Degludec ± met Durata dello studio 16 settimane	<ul style="list-style-type: none"> - Faster Aspart non è inferiore rispetto ad Aspart nel ridurre la HbA_{1c}; - Faster Aspart si associa ad una maggiore riduzione della glicemia postprandiale dopo 1 ora rispetto alla Aspart al meal test - Faster Aspart si associa a una diminuzione significativa di eventi ipoglicemici (numero totale di ipoglicemie) rispetto ad Aspart

L'insulina Faster Aspart offre il vantaggio rispetto alla Aspart della rapidità d'azione e maggiore potere ipoglicemizzante soprattutto nella prima ora dall'assunzione del pasto. È la prima insulina ad azione rapida che sia stata utilizzata in studi clinici entro 20 minuti dall'assunzione di un pasto e che abbia dimostrato come la flessibilità si può associare ad efficacia e sicurezza. Più in dettaglio possiamo affermare in base alle evidenze scientifiche che:

- nel diabete di tipo 1 l'insulina Faster Aspart non è inferiore alla insulina Aspart nel ridurre la HbA_{1c} ed è superiore nel controllare la glicemia post-prandiale. Nell'*onset 1* è stata dimostrata una differenza di HbA_{1c}, statisticamente significativa, di 0,15% a favore della Faster Aspart sovrapponibile alla differenza precedentemente dimostrata tra la Aspart e l'insulina umana;
- nel diabete di tipo 2 l'insulina Faster Aspart non è inferiore alla insulina Aspart nel ridurre la HbA_{1c} ed è superiore nel controllare la glicemia post-prandiale;
- la Faster Aspart si associa ad un miglior controllo della glicemia post-prandiale ad 1 ora in tutti gli studi clinici;
- il numero totale di eventi ipoglicemici non è risultato differente tra Faster Aspart e Aspart. Una lieve differenza statisticamente significativa è stata riscontrata nell'incidenza degli eventi ipoglicemici postprandiali: maggiore a 1-2 ore con la Faster Aspart e maggiore a 3-4 ore con la Aspart. Nel diabete di tipo 1 vi è una minore prevalenza di eventi ipoglicemici notturni con Faster Aspart rispetto ad Aspart;
- gli studi clinici hanno dimostrato come sia possibile somministrare, in sicurezza e con lo stesso beneficio, l'insulina Faster Aspart dopo l'assun-

- zione di un pasto quando necessario (soggetti anziani, difficoltà a stimare la quantità di carboidrati che si assumeranno, abitudini di vita o esigenza lavorativa);
- la Faster Aspart sembra essere una valida alternativa per la gestione dell'iperglicemia post-prandiale.

Bibliografia

1. American Diabetes Association. Postprandial blood glucose. *Diabetes Care* 24:775–778, 2001.
2. International Diabetes Federation Guideline Development Group. Guideline for management of postmeal glucose in diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 103:256–268, 2014.
3. Akturk HK, Rewers A, Joseph H, Schneider N et al. Possible ways to improve postprandial glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 20:S224–S232, 2018.
4. SID-AMD - Standard italiani per la cura del diabete mellito 2018. <https://aemmedi.it/wp-content/uploads/2009/06/AMD-Standard-unico1.pdf>, accesso del 16 maggio 2021.
5. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 44: S73–S84, 2021.
6. Ceriello A. The glucose triad and its role in comprehensive glycaemic control: current status, future management. *Int J Clin Pract* 64:1705–1711, 2010.
7. Coates PA, Ollerton RL, Luzio SD, Ismail I et al. A glimpse of the 'natural history' of established type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus from the spectrum of metabolic and hormonal responses to a mixed meal at the time of diagnosis. *Diabetes Res Clin Pract* 26:177–187, 1994.
8. Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA(1c). *Diabetes Care* 26:881–5, 2003.
9. Riddle M, Umpierrez G, DiGenio A, Zhou R et al. Contributions of basal and postprandial hyperglycemia over a wide range of A1C levels before and after treatment intensification in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 34:2508–14, 2011.
10. Annali AMD 2020 – Diabete 1. https://www.diabete.com/wp-content/uploads/2020/10/Annali-nuova-versione-2020_2-ok_DT1-min.pdf, accesso il 16 maggio 2021.
11. Monnier L, Colette C, Owens D. Postprandial and basal glucose in type 2 diabetes: assessment and respective impacts. *Diabetes Technol Ther* 13:S25–S32, 2011.
12. Kato T, Inoue T, Morooka T, Yoshimoto N et al. Short-term passive smoking causes endothelial dysfunction via oxidative stress in nonsmokers. *Can J Physiol Pharmacol* 84:523–29, 2006.
13. Keane JF Jr, Larson MG, Vasan RS, Wilson PW et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:434–39, 2003.
14. Stephens JW, Khanolkar MP, Bain SC. The biological relevance and measurement of plasma markers of oxidative stress in diabetes and cardiovascular disease. *Atherosclerosis* 202:321–29, 2009.
15. Mah E, Bruno RS. Postprandial hyperglycemia on vascular endothelial function: mechanisms and consequences. *Nutr Res* 32:727–40, 2012.
16. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A meta-regression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 22:233–40, 1999.
17. Levitan EB, Song Y, Ford ES, Liu S. Is nondiabetic hyperglycemia a risk factor for cardiovascular disease? A meta-analysis of prospective studies. *Arch Intern Med* 164:2147–55, 2004.
18. Sorokin JD, Muller DC, Fleg JL, Andres R. The relation of fasting and 2-h postchallenge plasma glucose concentrations to mortality: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging with a critical review of the literature. *Diabetes Care* 28:2626–32, 2005.
19. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: Comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch Intern Med* 161:397–405, 2001.
20. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, Di Martino L et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care* 34:2237–43, 2011.
21. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E, Gao P, Khan H et al. Glycated hemoglobin measurement and prediction of cardiovascular disease. *JAMA* 311:1225–33, 2014.
22. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 25:10–16, 2004.
23. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M et al. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 290:486–94, 2003.
24. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 28:103–17, 1995.
25. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, Liu K et al. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA* 283:2552–58, 2000.
26. Larsson SC, Bergkvist L, Wolke A. Consumption of sugar and sugar-sweetened foods and the risk of pancreatic cancer in a prospective study. *Am J Clin Nutr* 84:1171–76, 2006.
27. Michaud DS, Liu S, Giovannucci E, Willett WC et al. Dietary sugar, glycemic load, and pancreatic cancer risk in a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 94:1293–300, 2002.
28. Abbatecola AM, Rizzo MR, Barbieri M, Grella R et al. Postprandial plasma glucose excursions and cognitive functioning in aged type 2 diabetics. *Neurology* 67:235–40, 2006.
29. Teff K. Nutritional implications of the cephalic-phase reflexes: endocrine responses. *Appetite* 34:206–13, 2000.
30. Power ML, Schulkin J. Anticipatory physiological regulation in feeding biology: cephalic phase responses. *Appetite* 50:194–206, 2008.
31. Saad A, Dalla Man C, Nandy DK, Levine JA, et al. Diurnal pattern to insulin secretion and insulin action in healthy individuals. *Diabetes* 61:2691–700, 2012.

32. Heinemann L, Weyer C, Rave K, Stiefelhagen O, et al. Comparison of the time-action profiles of U40- and U100-regular human insulin and the rapid-acting insulin analogue B28 Asp. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 105:140-44, 1997.
33. Home PD, Lindholm A, Riis A; European Insulin Aspart Study Group. Insulin Aspart vs. human insulin in the management of long-term blood glucose control in Type 1 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Diabet Med* 17:762-70, 2000.
34. Slattery D, Amiel SA, Choudhary P. Optimal prandial timing of bolus insulin in diabetes management: a review. *Diabet Med* 35:306-16, 2018.
35. Schaper NC, Nikolajsen A, Sandberg A, Buchs S, et al. Timing of Insulin Injections, Adherence, and Glycemic Control in a Multi-national Sample of People with Type 2 Diabetes: A Cross-Sectional Analysis. *Diabetes Ther* 8:1319-29, 2017.
36. Heise T, Meneghini LF. Insulin stacking versus therapeutic accumulation: understanding the differences. *Endocr Pract* 20:75-83, 2014.
37. Heise T, Hövelmann U, Brøndsted L, Adrian CL et al. Faster-acting insulin Aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin Aspart. *Diabetes Obes Metab* 1:682-88, 2015.
38. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, Franek E 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* 40:943-50, 2017.
39. Home PD. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin analogues and their clinical consequences. *Diabetes Obes Metab* 14:780-88, 2012.
40. Haahr H, Heise T. Fast-Acting Insulin Aspart: A Review of its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties and the Clinical Consequences. *Clin Pharmacokinet* 59:155-72, 2020.
41. Daenen S, Sola-Gazagnes A, M'Bemba J, Dorange-Breillard C, et al. Peak-time determination of post-meal glucose excursions in insulin-treated diabetic patients. *Diabetes Metab* 36:165-69, 2010.
42. Basu A, Pieber TR, Hansen AK, Sach-Friedl S 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* 20:1615-22, 2018.
43. Klonoff DC, Evans ML, Lane W, Kempe HP 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* 21:961-67, 2019.
44. Pal R, Banerjee M, Bhadada SK. Glycaemic efficacy and safety of mealtime faster acting insulin Aspart administered by injection as compared to insulin Aspart in people with diabetes mellitus: A meta analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med* 38:e14515, 2021.
45. Mathieu C, Bode BW, Franek E, Philis-Tsimikas A et al. Efficacy and safety of fast-acting insulin Aspart in comparison with insulin Aspart in type 1 diabetes (onset 1): A 52-week, randomized, treat-to-target, phase III trial. *Diabetes Obes Metab* 20:1148-55, 2018.
46. Buse JB, Carlson AL, Komatsu M, Mosenzon O et al. Fast-acting insulin Aspart versus insulin Aspart in the setting of insulin degludec-treated type 1 diabetes: Efficacy and safety from a randomized double-blind trial. *Diabetes Obes Metab* 20:2885-93, 2018.
47. De Block C, Carlson A, Rose L, Gandolf T, et al. Hypoglycemia with Mealtime Fast-Acting Insulin Aspart vs. Insulin Aspart Across Two Large Type 1 Diabetes Trials. *Diabetes* 67, 2018.
48. Bowering K, Case C, Harvey J, Reeves M et al. Faster Aspart Versus Insulin Aspart as Part of a Basal-Bolus Regimen in Inadequately Controlled Type 2 Diabetes: The onset 2 Trial. *Diabetes Care* 40:951-57, 2017.
49. Bode BW, Iotova V, Kovarenko M, Laffel LM 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* 42:1255-62, 2019.
50. Russell-Jones D, Heller SR, Buchs S, Sandberg A, et al. Projected long-term outcomes in patients with type 1 diabetes treated with fast-acting insulin aspart vs conventional insulin aspart in the UK setting. *Diabetes Obes Metab* 19:1773-80, 2017.
51. Rodbard H, Tripathy D, Vidrio Velázquez M, et al. 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* 19:1389-96, 2017.
52. Zijlstra E, Demissie M, Graungaard T, Heise T, et al. Investigation of Pump Compatibility of Fast-Acting Insulin Aspart in Subjects with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 12:145-51, 2018.
53. Lane WS, Favaro E, Rathor N, Jang HC, 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* 43:1710-16, 2020.