



AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/diabetologia



ACTUALIZACIÓN SOBRE EL USO DE INSULINA ASPART EN PACIENTES CON DIABETES: VENTAJAS ADICIONALES EN DIFERENTES CONTEXTOS CLÍNICOS

Insulina aspart en terapia con perfusión subcutánea continua de insulina

Raquel Barrio Castellanos* y María Martín Frías

Unidad de Diabetes Pediátrica, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

PALABRAS CLAVE

Insulina aspart;
Insulina lispro;
Insulina glulisina;
Oclusión del catéter;
Viabilidad;
Farmacocinética de la insulina;
Farmacodinamia de la insulina;
Tratamiento con bomba de insulina

KEYWORDS

Insulin aspart;
Insulin lispro;
Insulin glulisine;
Catheter occlusion;
Bioavailability;
Insulin pharmacodynamics;
Insulin pharmacokinetics;
Insulin pump therapy

Resumen

Los análogos de insulina de absorción rápida (AIAR) son los que mejor remedan la respuesta fisiológica de la insulina y son los de elección en el tratamiento con ISCI. Hay 3 tipos de AIAR (lispro, aspart y glulisina) con similares propiedades farmacocinéticas, perfiles farmacodinámicos y efectos sobre el control de la glucemia. Sólo se han observado diferencias sutiles entre ellos. La precipitación, fibrilización y oclusión del catéter determinan la compatibilidad para su uso en ISCI. Las oclusiones en las primeras 72 h son poco frecuentes e independientes del tipo de AIAR. Después de las 72 h, el riesgo de oclusión difiere entre los distintos AIAR, siendo mayor con la insulina glulisina. Se ha demostrado que la insulina aspart tiene resistencia a la precipitación isoelectrónica con baja frecuencia de fibrilización y oclusión en las bombas de insulina en comparación con las insulinas lispro y glulisina. Estas características la hacen buena candidata para su uso en ISCI.

© 2012 Sociedad Española de Diabetes. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Insulin aspart for continuous subcutaneous insulin infusion

Abstract

Rapid-acting insulin analogues (RAIA) closely mimic the physiological insulin response to meals and are the drugs of choice in continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). The three analogues—insulin lispro (lispro), insulin aspart (aspart) and insulin glulisine (glulisine)—show substantial similarities in terms of absorption and clinical efficacy as evaluated by glycemic control, and only subtle differences have been reported. Compatibility for CSII pump use is determined by precipitation, fibrillation, and occlusion. During CSII, early catheter occlusions (within 72 hours) are rare and are independent of the insulin analogue used. After 72 hours, the risk of occlusion differs among insulin analogues, occlusions being more common with glulisine. Insulin aspart has been shown to have greater resistance to isoelectric precipitation and low rates of fibrillation and occlusion in insulin pump compared with lispro or glulisine. These qualities make aspart insulin a good candidate for use in CSII therapy.

© 2012 Sociedad Española de Diabetes. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rbarrio.hrc@salud.madrid.org (R. Barrio Castellanos).

Introducción

El objetivo del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) es reproducir, lo más fielmente posible, la secreción fisiológica de insulina para conseguir, en todo momento, unas glucemias próximas a la normalidad y, así, prevenir o retrasar la aparición de las complicaciones micro y macrovasculares^{1,2}. Todo ello, sin incrementar el riesgo de hipoglucemia y manteniendo una buena calidad de vida.

El tratamiento de la DM1, como muchas áreas de la medicina, ha sufrido modificaciones importantes en los últimos años como resultado de los avances tecnológicos. Los sistemas de administración subcutánea continua de insulina (ISCI) han tenido gran expansión en la última década gracias a la mejoría en la tecnología de las bombas, que las han hecho más seguras y fáciles de utilizar, y al uso de insulinas con mejores perfiles de absorción y acción.

La modificación de la estructura molecular de la insulina humana llevó a la obtención de los análogos de insulina de acción rápida (AIAR) con características farmacocinéticas que reproducen mejor que la insulina regular la respuesta fisiológica de la insulina ante la ingesta, lo que consigue un mejor control de la glucemia posprandial con un menor riesgo de hipoglucemia³⁻⁷. Los cambios realizados en la molécula de insulina afectan a los lugares implicados en la autoasociación permitiendo que los AIAR se disocien más rápidamente que la insulina regular; estas modificaciones no afectan a la unión de la insulina con su receptor, por lo que los AIAR y la insulina regular son equipotentes. En la actualidad contamos con 3 tipos de AIAR: la insulina lispro (Humalog®), la insulina aspart (Novorapid®) y la insulina glulisina (Apidra®). Tienen características farmacocinéticas, farmacodinámicas y efecto sobre la glucosa semejantes⁸, aunque algunos estudios han encontrado diferencias sutiles⁹.

En el tratamiento con ISCI, la precipitación y la fibrilización de la insulina y, secundariamente, la oclusión del catéter son las principales interferencias y determinan la compatibilidad de cada tipo de insulina para su uso en ISCI.

Los AIAR se obtienen tras realizar pequeñas sustituciones de aminoácidos en la molécula de insulina regular humana a la que se añade un estabilizador (amortiguador de fosfato) que aumenta la estabilidad física de la molécula para, sobre todo, prevenir su fibrilización (formación de fibrillas); esto ayuda, pero no elimina, el riesgo de oclusión del catéter¹⁰. A la insulina aspart y lispro se les ha añadido una molécula de cinc para que actúe como estabilizador de los hexámeros, previniendo la autoagregación de la insulina y favoreciendo la formación de monómeros para evitar la fibrilización. A la insulina glulisina, por el contrario, no se le añade cinc sino el surfactante polisorbato 20 para prevenir la interacción entre la insulina y las superficies hidrofóbicas de la bomba¹¹.

Los cambios químicos que afectan a la estructura primaria de una solución de insulina pueden causar descomposición durante el almacenamiento, manipulación y uso de la insulina y, por ello, disminuir su potencia a lo largo de los días que está siendo utilizada en la bomba. La precipitación, la fibrilización y la oclusión son factores a tener en cuenta para valorar la compatibilidad de una insulina para su uso en la bomba. Así, por ejemplo, una formación menor de fibrillas es importante en la ISCI para disminuir la frecuencia de oclusión del catéter.

La eficacia de cualquier preparación de insulina depende de cuán estable sea esta insulina en la bomba. La estabilidad de la insulina se puede ver comprometida por el incremento de la temperatura, el cambio en el pH, la agitación o el contacto con superficies hidrofóbicas. Si su estabilidad está comprometida, se producen cambios estructurales en la molécula de insulina que alteran su funcionalidad.

La terapia con ISCI es la que mejor simula el patrón natural de secreción de insulina, sobre todo cuando se utilizan AIAR^{12,13}. Éstos son liberados de manera continua para cubrir las necesidades de insulina basal a lo largo de las 24 horas del día (en forma de pequeñas fracciones repetidas a pequeños intervalos) y de manera discontinua en forma de bolo ante la ingesta o hiperglucemia esporádica.

En el tratamiento con ISCI y AIAR hay un depósito subcutáneo de insulina tras la perfusión de ésta; se llega a un equilibrio después de un período de latencia de 1 o 2 h tras el inicio de la perfusión¹⁴. Se ha descrito que el tiempo hasta obtener un estado estable de insulina en ISCI con análogo aspart¹⁵ es más corto que con insulina regular, aunque no tan rápido como los cambios de insulina en una persona sin diabetes.

Los 3 AIAR han sido aprobados por la Food and Drug Administration para su uso en ISCI en adultos, pero sólo la insulina aspart ha sido aprobada para su utilización en ISCI en la edad pediátrica¹⁶. En general, a pesar de la rápida absorción de los AIAR, los estudios de farmacodinamia han demostrado que el control óptimo de la glucemia posprandial se consigue cuando el bolo subcutáneo se administra 20 min antes de la ingesta¹⁷.

Es importante saber si algún tipo específico de AIAR tiene ventajas en el tratamiento con ISCI. En este artículo vamos a analizar los estudios comparativos realizados en este sentido.

Estudios sobre eficacia clínica/control glucémico

Hoogma et al¹⁸ compararon el efecto de los bolos preprandiales de insulina aspart frente a glulisina en pacientes con DM1 tratados con ISCI, y no encontraron diferencias entre ambas en el valor sérico de insulina ni en el control glucémico. A las 12 semanas de tratamiento, la dosis de insulina y la HbA_{1c} fue semejante con los 2 AIAR.

Dreyer et al¹⁹, en un estudio multinacional de más de 600 pacientes con DM1 tratados con múltiples dosis de insulina, no encontraron diferencias en el valor de HbA_{1c} o en la incidencia de hipoglucemia entre insulina glulisina y lispro; sin embargo, la dosis disminuyó en el grupo con glulisina y aumentó en el de lispro.

Di Bartolo et al²⁰, en pacientes con DM1 tratados con ISCI, compararon los efectos de la insulina lispro frente a aspart sobre los valores de glucosa posprandial y a lo largo del día, determinada con monitorización continua de glucosa intersticial (CGMS®, Medtronic-MiniMed, Northridge, CA). Encontraron que los valores de glucosa eran más estables en los pacientes tratados con insulina aspart. Por otro lado, los coeficientes de variación, la media de la amplitud de excursiones de glucosa y la frecuencia de episodios de hipoglucemia fueron similares con ambos tipos de insulina. Según este estudio, la insulina aspart tendría un efecto más favorable

que la insulina lispro sobre la glucosa posprandial con menos excursiones hiperglucémicas. No encontraron diferencias en la estabilidad de los valores de glucosa en los períodos de ayunas cuando se perfundían los AIAR como insulina basal. No estudiaron el efecto de ambos tipos de insulina con distintos tipos de bolos.

Aunque algunos estudios con múltiples dosis de insulina, ISCI o clamp indican un control semejante de la glucemia posprandial con los AIAR^{17,21,22}, otros encuentran algunas diferencias^{9,20,23,24}.

En general, con los datos de la bibliografía disponibles, se puede concluir que no hay diferencias sustanciales en el control glucémico entre los 3 tipos de AIAR.

Estudios sobre la estabilidad química y física de la insulina

Durante su almacenamiento, manipulación y uso en el tratamiento con ISCI, los AIAR pueden sufrir una serie de cambios químicos covalentes que afecten a su estructura primaria, lo que pueden deteriorar la molécula de insulina y hacerla menos activa. Ello puede desencadenar precipitación, fibrilización y oclusión, disminuyendo la compatibilidad para su uso en ISCI²⁵.

Está descrito que la oclusión de los catéteres en las bombas de insulina se debe a depósitos de fibrina, a fibrillas de insulina o a la precipitación isoeléctrica de la insulina al bajar el pH de la solución producido por la difusión del dióxido de carbono a través del catéter¹⁰. La precipitación isoeléctrica causa cambios farmacocinéticos en la insulina que llevan a la oclusión del catéter. En un medio ácido la insulina puede precipitar; el pH al que la insulina precipita depende del punto isoeléctrico del preparado específico de esa insulina. Poulsen¹⁰ comparó el pH al que precipitan las insulinas lispro y aspart, y demostró que la insulina aspart tiene mayor resistencia a la precipitación isoeléctrica, con precipitación a valores más bajos de pH (precipitación del 10% con pH 5,9 y del 90% con pH 5,67) en comparación con la insulina lispro (con pH 6,41 y 6,3, respectivamente). Esta resistencia a la precipitación de la insulina aspart se demostró también en otro estudio frente a insulina glulisina²⁶, con una precipitación del 50% a pH menor para la insulina aspart (pH 5,86) comparado con glulisina (pH 6,64).

Los estudios de Sentius²⁷ sobre la estabilidad de la insulina aspart in vitro demostraron que cuando ésta es sometida a una temperatura de 37 ± 2 °C en plataforma vibrante durante 7 días las 24 h del día, no se reduce su potencia, ni se evidencia precipitación ni fibrilización, indicando que no hay problemas con su estabilidad física. En otro estudio, Sentius²⁸ comparó la estabilidad de la insulina aspart frente a glulisina y evidenció que la insulina glulisina tiene una estabilidad reducida y tendencia a formar fibrillas que podrían ocluir el catéter. En las condiciones del estudio, a los 10 días, la estabilidad fisicoquímica de la insulina glulisina estaba sustancialmente reducida en comparación con la de la insulina aspart.

DeFilippis²⁹ estudió la estabilidad de la insulina lispro a altas temperaturas (37 °C) y sometida a vibración durante 1 semana en 3 tipos diferentes de bombas, sin evidenciar precipitación ni oclusión. Sin embargo, no estableció comparación con otros AIAR.

En resumen, con los datos actuales disponibles, se podría decir que la insulina aspart parece ser más resistente que los otros AIAR a los cambios fisicoquímicos.

Compatibilidad con la bomba de los distintos análogos de insulina de absorción rápida

La compatibilidad de la insulina con la bomba se refiere a cómo el AIAR reacciona al almacenaje en la bomba y cómo reacciona la bomba al usar cada análogo.

Respecto a la duración de los AIAR almacenados en la bomba, las casas farmacéuticas aconsejan mantenerlos 48 h o menos, tanto en el caso de la insulina lispro³⁰ como en la insulina glulisina³¹. Recientemente³² se ha modificado la recomendación del tiempo que puede estar la insulina aspart en la bomba, ampliándola de 48 h a 6 días.

Aunque a los pacientes tratados con ISCI se les aconseja cambiar el catéter cada 2-3 días, algunos no lo hacen con la frecuencia recomendada, por lo que es importante la valoración del riesgo de oclusión del catéter en relación con los días de uso del mismo y el tipo de insulina utilizada.

Hay varios estudios sobre oclusión del catéter^{16,33-35}. Se han publicado casos individuales de pacientes que sugieren riesgo de oclusión con insulina lispro³³. El estudio de Kerr³⁴, llevado a cabo en condiciones de laboratorio, demuestra que la insulina aspart tiene mayor estabilidad química y física en la bomba con una menor frecuencia de oclusiones comparada con las insulinas lispro y glulisina (aspart 9,2%, lispro 15,7% y glulisina 40,9%), incluso cuando se eleva la temperatura. En este estudio se detectó que la mayoría de las oclusiones ocurren durante la perfusión del bolo. Esto se puede deber a los agregados que se forman en la luz del reservorio/ catéter, que al ser liberados con el bolo pueden causar la oclusión. En este estudio no se detectan oclusiones con ninguno de los AIAR en las primeras 48 h de uso, y en las primeras 72 h son infrecuentes e independientes del tipo de análogo. Es después de las 72 h del uso de los AIAR en ISCI cuando el riesgo de oclusión difiere entre las insulinas, siendo más frecuente con la insulina glulisina. Ciertas características de la insulina glulisina pueden explicar este mayor nivel de oclusión, entre ellas la presencia de surfactante polisorbato 20 en vez de cinc en la molécula, que parece que protege menos ante la fibrilización. Por otro lado, la temperatura de almacenamiento aconsejada en la insulina glulisina es inferior a la de los otros dos AIAR: la insulina glulisina debe ser mantenida a < 25 °C hasta 28 días mientras que las insulinas lispro y aspart pueden ser almacenadas a 30 °C durante el mismo tiempo.

Recientemente, el estudio de van Bon³³, diseñado para mostrar la superioridad de la insulina glulisina frente a la aspart y la lispro respecto a la hiperglucemia inexplicada y/u oclusión del equipo de perfusión no pudo demostrar dicha superioridad. El objetivo era corroborar los resultados de un pequeño estudio piloto previo que había evidenciado una tendencia a menor oclusión del catéter con insulina glulisina en comparación con aspart en ISCI¹⁸. Para ello hicieron un estudio multinacional (44 centros en 12 países) de 39 semanas de duración, aleatorizado, cruzado y no enmascarado en 256 adultos con DM tratada con insulina durante más de 2 años y en tratamiento con ISCI durante más de 6 meses. No se evidenciaron diferencias estadísticamente sig-

nificativas sobre frecuencia de oclusiones (el 68,4% con glulisina, el 62,1% con aspart y el 67,3% con lispro); tampoco se objetivaron diferencias sobre las hiperglucemias no explicadas. En este estudio no se pudo demostrar la superioridad de la insulina glulisina sobre la aspart y la lispro³⁶. Los autores concluyen que los pacientes tratados con insulina glulisina en ISCI deben cambiar el catéter cada 2 días; el mayor porcentaje de obstrucción encontrado parece deberse a una menor estabilidad fisicoquímica de la insulina glulisina comparada con lispro y aspart. Estos resultados son diferentes a los previamente descritos por Hoogma¹⁸, que comunicaba una cierta superioridad de la insulina glulisina en ISCI. Este estudio multicéntrico, aleatorizado y no enmascarado en 59 pacientes fue planificado para demostrar la seguridad de la insulina glulisina en ISCI en DM1 comparada con insulina aspart y ver si sus propiedades fisicoquímicas eran compatibles con su utilización en bombas. En el estudio hubo una baja incidencia de oclusiones del catéter con ambos tipos de insulina, aunque es posible que las oclusiones fueran infraestimadas dado que los catéteres se cambiaron cada 48 h. Los autores encontraron una menor tendencia a oclusiones del catéter y menos hiperglucemias inexplicables en los pacientes tratados con insulina glulisina. El pequeño tamaño de la muestra no permitió afirmar la superioridad de la insulina glulisina, pero sí demostrar que dicha insulina podía ser utilizada con seguridad en ISCI.

En resumen, aunque los 3 tipos de AIAR se pueden utilizar en ISCI, la insulina aspart, por sus características descritas de rápida absorción, control estable de la glucemia posprandial, resistencia a la precipitación isoeléctrica y bajo grado de precipitación, fibrilización y oclusión, podría ser la insulina de elección en el tratamiento con ISCI.

Conflicto de intereses

La Dra. Raquel Barrio declara colaboraciones con Lilly, Novonordisk, Aventis, Roche y Medtronic. La Dra. María Marín declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. The Diabetes CONTROL AND Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
2. DCCT/ EDIC Study Group. The effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2002;287:2563-9.
3. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med*. 2005;352:174-83.
4. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA, Pfutzner A, Trautmann ME, Vignati L, et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycaemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes*. 1997;46:265-70.
5. 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*. 2000;17:762-70.
6. Heller SR, Colagiuri S, Vaaler S, Wolffenbuttel BH, Koelendorf K, Friberg HH, et al. Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2004;21:769-75.
7. Rave K, Klein O, Frick AD, Becker RH. Advantage of premeal-injected insulin glulisine compared with regular human insulin in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1812-7.
8. Homko C, Deluzio A, Jiménez C, Kolaczynski JW, Boden G. Comparison of insulin aspart and lispro: pharmacokinetic and metabolic effects. *Diabetes Care*. 2003;26:2027-31.
9. Hedman CA, Lindstrom T, Arnqvist HJ. Direct comparison of insulin lispro and aspart shows small differences in plasma insulin profiles after subcutaneous injection in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24:1120-1.
10. Poulsen C, Langkjaer L, Worsoe C. Precipitation of insulin products used for continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther*. 2005;7:142-50.
11. Apidra [prescribing information]. Bridgewater, NJ: Sanofi-Aventis, USLLC; 2009.
12. Zinman B, Tildesley H, Chiasson J, Tsui E, Strack T. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes*. 1997;46:440-3.
13. Hirsch IB, Bode BW, Garg S, Lane WS, Sussman A, Hu P, et al; Insulin Aspart CSII/ MDI Comparison Study Group. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) of insulin aspart versus multiple daily injection of insulin aspart/ insulin glargine in type 1 diabetic patients previously treated with CSII. *Diabetes Care*. 2005;28:533-8.
14. Hildebrandt P, Birch K, Jensen BM, Kühl C. Subcutaneous insulin infusion: change in basal infusion rate has no immediate effect on insulin absorption rate. *Diabetes Care*. 1986;9:561-4.
15. Petersen SB, Kildegaard J, Nielsen FS, Sondergaard E, Parkner T, Laureen T, et al. Pharmacokinetics following continuous subcutaneous insulin infusion of insulin aspart with or without initial subcutaneous bolus. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2010;12:334-40.
16. Bode BW. Comparison of pharmacokinetic properties, physicochemical stability, and pump compatibility of a rapid-acting insulin analogues- aspart, lispro and glulisine. *Endocrine Practice*. 2011;17:271-80.
17. Cobry E, McFann K, Messer L, Gage V, VanderWel B, Horton L, et al. Timing of meal insulin boluses to achieve optimal postprandial glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12:173-7.
18. Hoogma RP, Schumicki D. Safety of insulin glulisine when given by continuous subcutaneous insulin infusion using an external pump in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res*. 2006;38:429-33.
19. Dreyer M, Prager R, Robinson A, Busch K, Ellis G, Souhami E, et al. Efficacy and safety of insulin glulisine in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res*. 2005;37:702-7.
20. Bartolo PD, Pellicano F, Scaramuzza A, Sardu C, Casetti T, Bosi E, et al. Better postprandial glucose stability during continuous subcutaneous infusion with insulin aspart compared with insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2008;10:495-8.
21. Weinzierl SA, Ternand C, Howard C, Chang CT, Becker DJ, Laffel LM; Insulin Aspart Pediatric Pump Study Group. A randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion of insulin aspart versus insulin lispro in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31:210-5.
22. Plank J, Wutte A, Brunner G, Sebenhofer A, Semlitsch B, Sommer R, et al. A direct comparison of insulin aspart and insulin lispro in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:2053-7.
23. Bode B, Weinstein R, Bell D, McGill J, Nadeau D, Raskin P, et al. Comparison of insulin aspart with buffered regular insulin and insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion: a

- randomized study in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:439-44.
24. Heise T, Nosek L, Spitzer H, Heinemann L, Niemöller E, Frick AD, et al. Insulin glulisine: a faster onset of action compared with insulin lispro. *Diabetes Obes Metab*. 2007;9:746-53.
 25. Brange J, Andersen L, Laureen ED, Meyn G, Rasmussen E. Toward understanding insulin fibrillation. *J Pharm Sci*. 1997;86:517-25.
 26. Poulsen C, Langkjaer L, Worsoe C. Precipitation of insulin aspart and insulin glulisine products used for continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther*. 2007;9:75-9.
 27. Sensi J, Harboe E, Westermann H. In vitro stability of insulin aspart in simulated continuous subcutaneous insulin infusion using a Minimed 508 insulin pump. *Diabetes Technol Ther*. 2007;9:75-9.
 28. Sensi J, Poulsen C, Hvass A. Comparison of in vitro stability of insulin aspart and glulisine during simulated use in insulin pumps. *Diabetes Technol Ther*. 2007;9:517-21.
 29. DeFilippis MR, Bell MA, Heyod JA, Storms SM. In vitro stability of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Technol Ther*. 2006;8:358-68.
 30. Humalog [prescribing information]. Indianapolis, IN: Eli Lilly & Company; 2009.
 31. Apidra [prescribing information]. NJ: Sanofi-Aventis. US LLC; 2009.
 32. NovoLog [package insert]. Princeton, NJ: Novo Nordisk A/S; 2010.
 33. Wolpert HA, Faradji RN, Bonner-Weir S, Lipes MA. Metabolic decompensation in pump users due to lispro insulin precipitation. *BMJ*. 2002;324:1253.
 34. Kerr D, Morton J, Whately-Smith C, Everett J, Begley JP. Laboratory-based non-clinical comparison of occlusion rates using three rapid-acting insulin analogs in continuous subcutaneous insulin infusion catheters using low flow rates. *J Diabetes Sci Technol*. 2008;2:450-5.
 35. Van Bon AC, Bode BW, Sert-Langeron C, DeVries JH, Charpentier G. Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther*. 2011;13:607-14.
 36. Jovanovic L. Letter written in response to van Bon et al: "Insulin glulisine compared to insulin aspart and to insulin lispro administered by continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial". *Diabetes Technol Ther*. 2011;13:869-70.