

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/26166>

Please be advised that this information was generated on 2017-12-05 and may be subject to change.

Kortwerkende insuline-analogen*

Inleiding

Sinds juni 1996 is het kortwerkende insuline-analoog *insuline lispro (lispro)*¹ beschikbaar voor de behandeling van patiënten met diabetes mellitus (*Gebu* 1996; 30: 120). *Lispro* is een eerste voorbeeld van een nieuwe generatie insulinen die geheel synthetisch met een geavanceerde moleculair-biologische technologie zijn ontwikkeld. Deze zogenaamde insuline-analogen onderscheiden zich van de op dit moment gebruikte humane insuline, die identiek is aan de door de pancreas geproduceerde endogene insuline, door een andere volgorde van enkele aminozuren.

Lispro, dat na subcutane injectie sneller en korter werkt dan de conventionele oplosbare insuline, is in korte tijd van onderzoeksobject ontwikkeld tot geneesmiddel voor toepassing in de praktijk. Hoewel een kritische plaatsbepaling van de indicatie nog tot stand moet komen, en de resultaten van enkele klinische onderzoeken nog moeten worden gepubliceerd, lijkt het van belang de beschikbare informatie over *lispro* onder de aandacht te brengen. In dit artikel wordt daartoe een aanzet gegeven. Eerst komen de verworvenheden en tekortkomingen van de huidige insulinebehandeling aan de orde (zie ook *Gebu* 1993; 27: 93-96). Daarna volgen de farmacologie, de toepassingen en de bijwerkingen van de kortwerkende insuline-analogen.

De huidige insulinebehandeling

Verworvenheden. Een optimale glucoseregulatie bij patiënten met type 1 (insuline-afhankelijke) diabetes mellitus vermindert het risico van complicaties op de lange termijn, zoals retinopathie, nefropathie en neuropathie.² Bij type 1 diabetes mellitus bestaat er een sterk verminderde tot afwezige endogene insulineproductie, door een destructief auto-immuunproces van de β -cellen van de pancreas. Bij gezonden ontstaat na de maaltijden kortdurend een hoge insulineconcentratie en bestaat er gedurende de rest van het etmaal een lage continue basale insulinespiegel. De moderne behandeling van type 1 diabetes beoogt dit fysiologische insulineprofiel zoveel mogelijk na te bootsen met

een exogene, subcutane insulinetoediening. Overigens is bij type 2 diabetes de insulinebehandeling eenvoudiger, omdat meestal nog enige endogene insulinesecretie bestaat. De noodzaak tot optimalisering van het insulineprofiel door gebruik te maken van nieuwe analoga, zoals *lispro*, is daarbij dan ook minder aan de orde.

Dankzij het beschikbaar komen van eenvoudig te hanteren toedieningssystemen (insulinepen) en de daarbij behorende dunne, korte naaldjes, is de acceptatie van de intensieve insulinetherapie door de patiënten sterk verbeterd. Deze therapie bestaat in het algemeen uit een injectie met een kortwerkende insuline voor elke maaltijd, terwijl de basale insulinebehoefte wordt gedekt met een of twee injecties per dag van een verlengdwerkende insuline (meestal NPH-insuline). Daarbij kan de patiënt, op geleide van zelf gemeten bloedglucosewaarden, de insulinedosis variëren (zelfregulatie).

PRIKBORD

NIEUWE GENEESMIDDELEN

Tacrolimus (Prograf [®]) immunosuppressivum.....	127
Mycofenolaatmofetil (CellCept [®]) immunosuppressivum	127
Sertindol (Serdolect [®]) antipsychoticum	128
Ceftibuten (Cedax [®]) cefalosporine	128

VARIATIES

Carvedilol (Eucardic [®]) nieuwe indicatie en sterkte	129
Ciprofloxacine (Ciloxan [®]) andere toedieningsvorm.....	130

LET OP!

De geschiedenis van (dex)fenfluramine	130
---	-----

ALLERLEI

Monotherapie bij hypertensie: een vergelijkend onderzoek	131
Preventie van hartfalen door behandeling van geïsoleerde systolische hypertensie bij ouderen	131

MAGISTRAAL

Nieuwe FNA-preparaten.....	132
----------------------------	-----

FTO

Verschuiving macrolidengebruik bij kinderen	133
---	-----

REGISTRATIENIEUWS

Geneesmiddelenonderzoek bij postmenopauzale osteoporose	134
---	-----

GVS IN HET KORT

Wijzigingen per 1 november 1997.....	134
--------------------------------------	-----

* Dr C.J.J. Tack en prof. dr P.A.B.M. Smits, onder medeverantwoordelijkheid van de redactiecommissie

Tekortkomingen. Ondanks al deze ontwikkelingen blijkt een echt fysiologisch insulineprofiel met exogeen toegediend insuline slechts bij benadering te kunnen worden bereikt. Dit is terug te voeren op verschillende factoren, waarvan de farmacokinetische tekortkomingen van de huidige insulinen de belangrijkste zijn. Humane insuline vormt in oplossing, op grond van zijn fysische structuur, hexameren. Deze aggregaten moeten in het onderhuidse toedieningsdepot eerst dissociëren tot mono- en dimeren, voordat absorptie in de circulatie kan plaatsvinden. Hierdoor duurt het 30-45 minuten voordat de subcutaan toegediende insuline in het bloed kan worden gemeten. De maximale insulineconcentratie wordt bereikt na ongeveer 1,5 uur, terwijl er na vier tot zes uur nog duidelijk insuline aantoonbaar is. De maximale werking van aldus toegediende insuline vindt plaats tussen ongeveer twee en vijf uur na de injectie in de vorm van een plateau.³ Bovenstaande parameters tonen overigens een aanzienlijke intra- en met name interindividuele variatie. Een andere factor die van belang is voor de snelheid van de absorptie, is de plaats van de injectie. Zo leidt een injectie in de buik tot een snellere absorptie dan in het been.

De werking van de kortwerkende insulinen is, in vergelijking met de fysiologische endogene insuline-afgifte na een maaltijd, traag en langdurig. Hierdoor zal bij toediening van een kortwerkende insuline vóór de maaltijd, kort erna onvoldoende insuline circuleren, waardoor hoge bloedglucosewaarden ontstaan. Ongeveer drie uur na de maaltijd treedt er echter een insuline-overschot op, en dreigt er een hypoglykemie. Deze situatie wordt in de praktijk opgevangen door de kortwerkende insuline ruim 30 minuten vóór de maaltijd te injecteren, en door twee tot drie uur later nog een koolhydraat bevattende tussenmaaltijd (snack) te gebruiken. In feite doet zich hetzelfde probleem voor wanneer correctie van een (te) hoge bloedglucosewaarde wordt nagestreefd. De extra toegediende snelwerkende insuline werkt ook dan pas na enige tijd en houdt tenminste drie tot vier uur aan, hetgeen weer kan leiden tot een latere hypoglykemie.

Ook de verlengdwerkende insuline kent duidelijke beperkingen. Ten opzichte van de fysiologische situatie is de basale insulinespiegel die hiermee wordt opgebouwd veel minder constant. Bovendien gelden de intra- en interindividuele verschillen in variabiliteit hierbij in nog veel sterkere mate, waardoor nachtelijke hypoglykemieën of hoge nuchtere bloedglucosewaarden een belangrijk behandelingsprobleem kunnen vormen.

Bij de insulinetherapie bestaat behoefte aan enerzijds insuline die sneller en korter werkt, anderzijds aan insuline die lang en met name gelijkmatiger en voorspelbaarder werkt. Manipulatie van de structuur van het insulinemolecuul is één van de mogelijkheden om een insulinepreparaat de gewenste eigenschappen te bezorgen.

Farmacologie insuline-analogen

Er zijn tot nu toe verschillende kortwerkende en enkele verlengdwerkende analogen van humane insuline ontwikkeld. Dit artikel beperkt zich tot die analogen die zijn ver-

vaardigd met als doel sneller en korter te werken. *Lispro* is hiervan op dit moment de eerste en de enige die is geregistreerd voor subcutane toepassing. Het middel is niet geregistreerd voor intraveneus gebruik en tot op heden evenmin voor continue subcutane infusie. Andere snelwerkende insuline-analogen, die verwant zijn aan *lispro*, zijn nog in onderzoek.

[Lys(B28), Pro(B29)]-humane insuline, kortweg *lispro*, is ontstaan door de verwisseling van de normale aminozuurvolgorde op de posities 28 (proline) en 29 (lysine) van de B-keten.⁴ Deze omgekeerde volgorde, lysine op plaats 28 en proline op 29, wordt gevonden in de structuur van de 'insulinlike growth factor I' (IGF-I), en wordt geacht de basis te zijn voor de geringere neiging tot aggregatie van dat IGF-I. In oplossing bestaat *lispro* in hexamere vorm, maar na subcutane injectie dissocieert het sneller tot monomeren dan humane insuline. Bij een subcutane injectie van *lispro* wordt de maximale insulinewerking gemiddeld na 65 minuten bereikt, terwijl dit voor een standaard kortwerkende insuline 200 minuten is.³

Toepassing insuline-analogen

Lispro is geregistreerd voor de indicatie 'behandeling van patiënten met diabetes mellitus die insuline nodig hebben'. De registratie geldt inmiddels ook voor kinderen. Eén eenheid insuline *lispro* is farmacologisch equipotent aan één eenheid 'normale' kortwerkende humane insuline.

De gepubliceerde onderzoeken waarbij *lispro* in een gekruiste onderzoeksopzet werd vergeleken met een standaard kortwerkende humane insuline, zijn slechts beperkt generaliseerbaar omdat ze niet dubbelblind zijn uitgevoerd. Aangezien kortwerkende humane insuline 30 minuten voor de maaltijd moet worden toegediend en *lispro* direct ervoor, is een dubbelblinde opzet moeilijk uit te voeren. Met de 'double dummy'-techniek (2 placebo's) zou dit wel mogelijk zijn geweest.

De gepubliceerde en gerapporteerde onderzoeken laten een vrij consistent beeld zien. Bij *lispro* waren de bloedglucosewaarden na de maaltijd significant lager. Net vóór de maaltijd waren de bloedglucosewaarden onveranderd of iets hoger, met name laat op de avond, omdat de verlengdwerkende insuline van de vorige avond dan is uitgewerkt. Een mogelijke oplossing hiervoor is een aanpassing van het doseringsschema van de verlengdwerkende insuline, bijvoorbeeld door twee- in plaats van eenmaal daags te doseren.

De verbetering in glucose-excursies na de maaltijd leidde echter in geen van de gerapporteerde onderzoeken tot een verbetering van de gemiddelde metabole instelling. Het percentage geglyceerd hemoglobine (HbA_{1c}) en/of het fructosaminegehalte veranderden niet. Blijkbaar wordt de verbetering in glucosewaarden na de maaltijd teniet gedaan door hogere waarden op andere tijdstippen. Het aantal gerapporteerde hypoglykemieën was in de meeste onderzoeken lager, maar opnieuw moet worden benadrukt dat deze niet dubbelblind zijn uitgevoerd. De belangrijkste onderzoeken worden hieronder besproken.

Type 1 diabetes mellitus. In een open en gekruist on-

derzoek van zes maanden werden 1.008 patiënten met type 1 diabetes gerandomiseerd over insuline *lispro* en humane insuline. Gedurende het onderzoek waren de stijgingen van de bloedglucosewaarden na de maaltijd in de *lispro*-groep significant lager dan in de humane-insulinegroep. Het gemiddeld aantal hypoglykemieën per 30 dagen per patiënt bedroeg in de *lispro*-groep $6,4 \pm 0,2$ en in de andere groep $7,2 \pm 0,3$, eveneens een significant verschil. Het totale aantal hypoglykemieën was in de *lispro*-groep 12% lager. Opmerkelijk in dit onderzoek was dat het HbA_{1c}-gehalte in beide groepen significant en even sterk daalde.⁵

In een ander, open onderzoek werden 39 patiënten met type 1 diabetes mellitus gerandomiseerd over humane insuline en insuline *lispro*. Ze werden gedurende een jaar vervolgd en in die periode zevenmaal gecontroleerd. Op geen van de tijdstippen bestonden er tussen beide groepen verschillen in het HbA_{1c}-gehalte en de bloedglucosewaarden. Daarbij werd gemeten in nuchtere toestand, alsmede een en twee uur na de maaltijd. Alleen na een jaar bleek in de *lispro*-groep de bloedglucosestijging twee uur na de maaltijd significant lager. Geen verschillen waren er voorts in het aantal hypoglykemieën, behalve na zes maanden toen die in de humane-insulinegroep significant vaker werden geregistreerd. Er was geen verschil in de totale hoeveelheid toegediende insuline tussen de groepen.⁶

In een onderzoek bij een serie van 10 patiënten met type 1 diabetes, bleek eveneens dat de bloedglucosewaarden tot twee uur na de maaltijd met *lispro* significant lager waren dan met humane insuline. Bij metingen zeven uur na de maaltijd bleek de bloedglucosewaarde bij *lispro* echter significant hoger.⁷

Uit deze bevindingen blijkt dat de metabole regulatie met insuline *lispro* niet werkelijk anders is dan met de gebruikelijke humane insuline. Omdat met *lispro* echter minder hypoglykemieën optreden en de effecten ervan beter voorspelbaar zijn, zou dit het welbevinden en de kwaliteit van leven van patiënten met type 1 diabetes mellitus kunnen verbeteren. Gegevens hieromtrent uit gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek zijn echter nog niet voorhanden.

Type 2 diabetes mellitus. In een open en gekruist onderzoek werden 772 patiënten met type 2 diabetes na randomisatie behandeld met *lispro* direct voor de maaltijd of humane insuline 30-40 minuten na de maaltijd.⁸ Na zes maanden bleek dat de stijging van de bloedglucosewaarden één en twee uur na de maaltijd significant lager was bij patiënten die *lispro* gebruikten. Dat gold ook voor het aantal hypoglykemieën. In beide groepen trad bovendien een significante daling van het HbA_{1c}-gehalte op.⁸

Correctie van hyperglykemie. In het flexibele injectieschema wordt kortwerkende insuline ook wel toegepast om hoge bloedglucosewaarden te corrigeren. Tot nu toe is hierover slechts één dubbelblind gerandomiseerd onderzoek gepubliceerd, en wel bij een geselecteerde populatie van 27 mannen met type 1 diabetes mellitus.⁹ Een opzettelijk veroorzaakte hoge bloedglucosewaarde bleek iets sneller te corrigeren met *lispro* dan met kortwerkende humane insuline. Na twee uur was de glucosewaarde in de *lispro*-groep significant lager ($1,4$ mmol/l) dan in de humane in-

sulinegroep. Gemeten over de hele onderzoeksperiode van vier uur was het verschil van $0,9$ mmol/l eveneens significant. De klinische relevantie van deze verschillen is echter gering.⁹

De *lispro*-penvullingen (1,5 of 3 ml) dienen te worden toegepast in de bijbehorende pen, namelijk de Becton-Dickinson Pen-Classic (*Gebu* 1993; 27: 93-96) of de Autopen van Eli Lilly. Overigens passen de *lispro*-penvullingen ook in de Novopen -1,5, maar dit wordt door de fabrikant van *lispro* ontraden.

Bijwerkingen en interacties

Eén van de argumenten om van varkens- en runderinsuline over te stappen op humane insuline, was het verschil in immunogeniteit. Hoewel tegen humane insuline vaak nog wel antistoffen worden gevormd, hebben deze meestal een lage affiniteit voor de insulinereceptor. Klinisch relevante interacties tussen insuline en circulerende antistoffen zijn dan ook veel zeldzamer geworden dan ze al waren. Nu in plaats van zuiver humane insuline een minimaal veranderd insulinemolecuul wordt toegediend, werd gevreesd dat de vorming van antilichamen weer zou toenemen. Tot nu toe is deze bezorgdheid in de praktijk niet terecht gebleken. In een artikel zijn de resultaten van vier open onderzoeken hiernaar samengevat.¹⁰ Daarin werden in totaal 608 patiënten die tenminste twee maanden diabetes mellitus hadden, gerandomiseerd over insuline *lispro* en gewone humane insuline en werd een jaar lang de vorming van antilichamen gemeten. Daarin bleek tussen de beide insulinebehandelingen geen verschil op te treden. Belangrijker was evenwel dat de helft van alle patiënten antistoffen ontwikkelde.¹⁰

De ontwikkeling van insuline-analogen heeft niet alleen een analoog met veranderde farmacokinetische eigenschappen opgeleverd, maar ook meer kennis over de interactie met de insulinereceptor. Zo bleek het insuline-analoog [Asp(B10)] door de structuurverandering niet alleen tot een snellere absorptie vanuit het subcutane vet te leiden - ook de affiniteit voor de insulinereceptor en daarmee de metabole werking werd in vitro driemaal zo hoog.¹¹ Korte tijd later werd echter eveneens melding gemaakt van een carcinogene potentie van dit analoog. In toxicologische onderzoeken werd op de lange termijn een dosisafhankelijke toename vastgesteld van de incidentie van adenocarcinomen en fibro-epitheliale mammatumoren bij vrouwelijke ratten. De verdere klinische ontwikkeling van dit analoog is gestaakt en sindsdien worden eerst uitgebreide toxicologische onderzoeken verricht voordat de ontwikkeling van een nieuwe analoog wordt doorgezet. Er is voor gekozen alleen die analogen verder te ontwikkelen, waarvan de karakteristieken in vitro en in vivo het meest lijken op die van humane insuline. De binding aan de insulinereceptor (en metabole werking) van *lispro* is gelijk aan die van humane insuline. Bij uitgebreid toxicologisch onderzoek zijn van *lispro* geen tekenen van carcinogeniteit gevonden.

Het is raadzaam de patiënt erover te informeren dat *lispro* in vergelijking tot humane insuline eerder hypoglykemieën na de maaltijd kan veroorzaken, in het bijzonder bij

lichamelijke inspanning direct na de maaltijd of bij voedsel dat weinig koolhydraten bevat.¹² De bijwerkingen op de lange termijn van deze in principe chronische therapie zijn nog onbekend. Tot op heden zijn geen onverwachte interacties gemeld van kortwerkende insuline-analogen met andere geneesmiddelen. De ervaring ermee is echter nog beperkt. Er is geen aanleiding om aan te nemen dat de invloed van bijvoorbeeld thiazidediuretica en β -blokkers op de bloedglucosewaarden verandert bij de vervanging van humane kortwerkende insuline door *lispro*.¹³

Insuline-analogen tijdens zwangerschap

Er zijn op dit moment te weinig gegevens voorhanden om een veilig gebruik van insuline-analogen tijdens de zwangerschap te kunnen garanderen.^{14 15} Op grond van de huidige gegevens wordt de toepassing ontraden. Gezien het grote belang van een goede metabole regulatie vóór en tijdens de zwangerschap, bestaat er wel behoefte aan meer informatie over de toepasbaarheid van insuline-analogen in die periode.

Samenvatting en conclusie

Kortwerkende insuline-analogen, waarvan tot nu toe alleen *lispro* beschikbaar is, hebben theoretische voordelen boven kortwerkende humane insuline. Het insuline-analoog kan vlak vóór of zelfs vlak na de maaltijd worden toegedend, maar bekend is dat de meerderheid van de patiënten de humane kortwerkende insuline niet 30 minuten vóór, maar direct vóór, of zelfs tijdens of na de maaltijd spuit. Voorts verloopt de correctie van hoge bloedglucosewaarden met *lispro* iets sneller. Daar staat tegenover dat de glucosewaarden vóór de maaltijd en in de nacht iets hoger kunnen zijn, waardoor het doseringsschema van de verlengdwerkende insuline extra aandacht verdient. In zijn algemeenheid verbetert de gemiddelde metabole regulatie niet, maar kan het aantal hypoglykemieën dalen. Dankzij deze eigenschappen zou de kwaliteit van leven van sommige diabetespatiënten kunnen verbeteren. Het tot nu toe gerapporteerde onderzoek is echter niet dubbelblind uitgevoerd. Bovendien zijn de gevonden verschillen gering en zal de toekomst leren of ze klinisch relevant zijn. De bijwerkingen op de lange termijn zijn nog onbekend.

De toepassing van *lispro* dient zich in eerste instantie dan ook te beperken tot gemotiveerde patiënten met type 1 diabetes mellitus, die werken met zelfcontrole en zelfregulatie. Een voorwaarde voor een overschakeling op *lispro* is dat de patiënt, ondanks adequate voorzorgen, daadwerkelijk problemen, zoals hypoglykemieën, ondervindt. Dit kan ook het geval zijn bij patiënten met moeilijk te corrigeren, hoge nuchtere glucosewaarden. Voor hen die goed zijn ingesteld op humane kortwerkende insuline en die weinig of geen hypoglykemieën hebben, wordt een omzetting op kortwerkende insuline-analogen niet geadviseerd. Evenmin is er een goede reden voor de toepassing ervan bij patiënten met type 2 diabetes mellitus.

Patiënten die niet goed overweg kunnen met humane kortwerkende insuline, zullen dat naar verwachting niet beter kunnen met *lispro*. Ook zij die niet goed zijn gereguleerd en/of zelf de bloedglucosewaarden onvoldoende controleren en/of daarop onvoldoende anticiperen, zullen weinig voordeel hebben van een overschakeling op *lispro*. Hetzelfde geldt voor patiënten die zich onvoldoende aan hun dieet houden.

Trefwoorden: diabetes mellitus; insuline; kortwerkende insuline-analogen; *lispro*

Stofnaam	Merknaam®	gem. dag-dosis	kosten 30 dagen
insuline lispro	Humalog Humalog	40 IE 40 IE	49,80-59,85 65,85
kortwerkende humane insulinen	humaject Actrapid, Humaject Regular Humuline Regular Isuhuman Infusat Isuhuman Rapid Velosulin	40 IE	48,25-78,40

bron: KNMP-taxe oktober 1997

Literatuurreferenties

1. USAN Council. List no. 368. New names. Insulin lispro. Clin Pharmacol Ther 1995; 57: 98.
2. 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: 977-986.
3. Braak EW ter, Woodworth JR, Bianchi R, Cerimele B, Erkelens DW, Thijssen JHH et al. Injection site effects on the pharmacokinetics and glucodynamics of insulin lispro and regular insulin. Diabetes Care 1996; 19: 1437-1440.
4. Howey DC, Bowsher RR, Brunelle RL, Woodworth JR. [Lys(B28), Pro(B29)]-Human insulin. A rapidly absorbed analogue of human insulin. Diabetes 1994; 43: 396-402.
5. Anderson JH jr, Brunelle RL, Koivisto VA, Pfützner A, Trautmann ME, Vignati L et al. Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Diabetes 1997; 46: 265-270.
6. Garg SK, Carmain JA, Braddy KC, Anderson JH, Vignati L, Jennings MK et al. Pre-meal insulin analogue insulin lispro vs Humulin R insulin treatment in young subjects with type 1 diabetes. Diabet Med 1996; 13: 47-52.
7. Torlone E, Pampanelli S, Lalli C, Sindaco P del, Vincenzo A di, Rambotti AM et al. Effects of the short-acting insulin analog [Lys(B28),pro(B29)] on postprandial blood glucose control in IDDM. Diabetes Care 1996; 19: 945-952.
8. Anderson JH jr, Brunelle RL, Keohane P, Koivisto VA, Trautmann ME, Vignati L et al. Mealtime treatment with insulin analog improves postprandial hyperglycemia and hypoglycemia in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Arch Intern Med 1997; 157: 1249-1255.
9. Holleman F, Brand JJ van den, Hoven RA, Linden JM van der, Tweel I van der, Hoekstra JB et al. Comparison of Lys^{B28},Pro^{B29}-human insulin analog and regular human insulin in the correction of incidental hyperglycemia. Diabetes Care 1996; 19: 1426-1429.
10. Fineberg NS, Fineberg SE, Anderson JH, Birkett MA, Gibson RG, Hufferd S. Immunologic effects of insulin lispro [Lys(B28),Pro(B29) human insulin] in IDDM and NIDDM patients previously treated with insulin. Diabetes 1996; 45: 1750-1754.
11. Drejer K. The bioactivity of insulin analogues from in vitro receptor binding to in vivo glucose uptake. Diabetes Metab Rev 1992; 8: 259-285.
12. Burge MR, Castillo KR, Schade DS. Meal composition is a determinant of lispro-induced hypoglycemia in IDDM. Diabetes Care 1997; 20: 152-155.
13. Barnett AH, Owens DR. Insulin analogues. Lancet 1997; 349: 47-51.
14. Diamond T, Kormas N. Possible adverse fetal effect of insulin lispro [letter]. N Engl J Med 1997; 337: 1009.
15. Anderson JH jr, Bastyr III EJ, Wishner KL. Possible adverse fetal effect of insulin lispro [letter]. N Engl J Med 1997; 337: 1010.