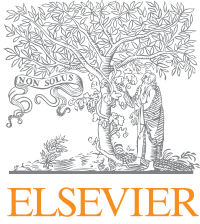


2型糖尿病患者由双时相人胰岛素30改为双时相门冬胰岛素30治疗后
血糖控制和安全性获得改善：来自A₁chieve研究的报告结果

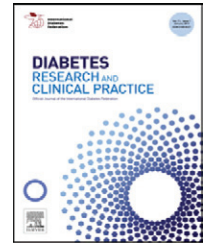
Nabil K. El Naggar、Pradana Soewondo、
Mohammad E. Khamseh、Jian-Wen Chen、Jihad Haddad



内容刊载在Sciverse ScienceDirect

Diabetes Research
and Clinical Practice

杂志网站主页: www.elsevier.com/locate/diabres

International
Diabetes
Federation

2型糖尿病患者由双时相人胰岛素30改为双时相门冬胰岛素30治疗后血糖控制 and 安全性获得改善: 来自A₁chieve研究的报告结果双时相

Nabil K. El Naggari^a、Pradana Soewondo^b、Mohammad E. Khamseh^c、
Jian-Wen Chen^d、Jihad Haddad^e

^aHai Al Jamea医院, 地址: Jeddah, Jeddah 21433, The Kingdom of Saudi Arabia (沙特阿拉伯)

^b印度尼西亚大学医学院内科系内分泌学和代谢科, 地址: Jalan Diponegoro No. 71, Jakarta 10430, Indonesia (印度尼西亚)

^c伊朗德黑兰医科大学, 内分泌研究中心 (Firouzgar)

^d瑞士苏黎世Novo Nordisk International Operations A/S

^e约旦安曼Hamazeh王子医院内分泌科

文稿信息

文稿修订史:

2012年8月29日收到初稿

2012年9月20日收到修改稿

2012年9月24日采用

关键词:

双时相人类胰岛素

双时相门冬胰岛素30

非干预性研究

2型糖尿病

摘要

目的: 此项A₁chieve[®]研究亚组分析的评估了6323位2型糖尿病患者由双时相人胰岛素30 (BHI30) ±口服降糖药 (OGLD) 改为双时相门冬胰岛素30 (BIAsp30) ±OGLD治疗后的临床安全性和有效性。

方法: A₁chieve[®] 研究是一项为期24周的国际性、前瞻性、观察性、多中心、开放标签研究, 研究对 2型糖尿病患者在临床实践情况下应用BIAsp30、地特胰岛素或门冬胰岛素的情况进行评价。

结果: 基线时BHI30的平均 (SD) 剂量为0.56 (0.25) IU/kg。BIAsp30起始剂量为0.57 (0.25) U/kg; 第24周时的日均使用剂量为0.62 (0.28) U/kg。由BHI30改为BIAsp30后, HbA_{1c}从基线水平9.1% [76 mmol/mol]显著下降了1.7% [下降18 mmol/mol] (1.6) (p<0.001); FPG和PPG也显著降低 (p<0.001)。经过24周治疗, 严重低血糖事件的发生率 (次/人/年) 从基线时的0.69下降至0.03, 轻微低血糖事件从基线时的5.31下降至2.04。五位患者 (0.1%) 报告了五例严重药物不良反应 (低血糖)。研究终末, 患者体重较基线平均增加0.1 (3.3) kg。患者报告生活质量也有所改善。

结论: 2型糖尿病患者由BHI30改为BIAsp30治疗后, 可改善血糖控制和降低低血糖风险且患者对BIAsp30的耐受性或安全性良好。

临床研究登记: Clinicaltrials.gov, NCT00869908

前言

双时相胰岛素制剂通过一次注射同时提供中效和速效/短效胰岛素成份, 可以兼顾基础和餐时的降糖需要, 使用方

便。因为这些制剂因此, 双时相胰岛素制剂成为一种兼顾空腹血糖 (FPG) 和餐后血糖 (PPG) 控制的简单方案。研究证明, 餐后血糖对实现糖化血红蛋白 (HbA_{1c}) 目标非常重要[1,2]。其也被证实是糖尿病并发症 (如心血管疾病) 的一个独立危险因素[3]。因此, 临床指南 (例如国际糖尿病联盟发布的临床指南) 强调兼顾FPG 和 PPG的控制, 才能实现降糖达标和最大限度地减少糖尿病并发症[4]。

与双时相人胰岛素 (BHI) 比较, 双时相胰岛素类似物制剂具有一定优势。一项荟萃分析 (包括来自九项随机对照性研究 (RCT) 的数据) 结果显示, 对于2型糖尿病

*通讯作者: N.K. El Naggari

电话: (+966) 505353650.

电邮: nelnaggari@yahoo.com

0168-8227/\$ 见页前介绍

© 2012年 Elsevier Ireland Ltd版权所有。

保留所有权利。

(T2D)患者来说,双时相门冬胰岛素30 (BIAsp 30; NovoMix® 30, 诺和诺德公司)对PPG的控制效果优于BHI 30 [5]。此项荟萃分析还证明,与BHI 30比较,BIAsp 30可使严重低血糖发生率下降55%,夜间低血糖发生率下降50%。但会使日间低血糖风险增加24%。除RCT的数据外,观察性研究如IMPROVE™研究和PRESEN研究(医生常规评估NovoMix® 30治疗的安全性和有效性研究T)结果也表明,由BHI 30改为BIAsp 30可改善血糖控制和降低低血糖风险[6,7]。根据患者需要选择胰岛素治疗方案非常重要,A₁chieve®研究是第一个对临床常规治疗中转为BIAsp 30、地特胰岛素(Levemir®, 诺和诺德公司)或门冬胰岛素(NovoRapid®, 诺和诺德公司)单一疗法或结合其它方案治疗的患者所进行的观察性研究[8]。A₁chieve®研究的该亚组分析评估2型糖尿病患者由BHI 30 ± 口服降糖药(OGLD)改为BIAsp 30 ± OGLD后的临床安全性和有效性的数据。

材料与方 法

研究设计

A₁chieve®研究是一项为期24周的国际性、前瞻性、观察性、多中心、开放标签和非干预性研究,主要观察从未接受过任何治疗或既往接受诺和诺德胰岛素类似物之外其他方案治疗的2型糖尿病患者,在临床实践情况下接受BIAsp30、地特胰岛素或门冬胰岛素(单独或联合)方案治疗后的情况。此亚组分析评估由BHI 30改为BIAsp 30治疗后的效果。

研究背景

A₁chieve®研究于2008年11月至2011年3月期间在七个地区(中国、南亚、东亚、北非和中东/海湾)的28个国家进行。此文稿将报告总体数据和其中五个地区的地区性数据。

参加者

根据医生决定选择患者。未曾接受过正在评估的胰岛素类似物(或在加入此项研究前4周内才开始接受这些胰岛素类似物)的2型糖尿病患者,如果医生认为其需要使用BIAsp 30、地特胰岛素或门冬胰岛素(单独或联合)治疗,则其可以参加此项研究。如果患者研究使用的胰岛素类似物过敏,或女性患者正处于妊娠期、哺乳期或计划在未来6个月内怀孕者,则不得参加此项研究。该研究在每个国家均获得伦理委员会批准。每位研究对象都提供书面知情同意书。

评估指标

疗效指标包括相较基线12周和24周的HbA_{1c}、FBG和PPG的变化值,以及自基线到第24周的生活质量(QoL)改变。

主要安全性指标(SADR)是严重药物不良反应的发生事件数,包括从基线访视到末次访视时严重低血糖事件的事件数。次要安全性指标包括与基线访视前4周相比,中期和末次访视前4周的低血糖事件和夜间低血糖事件数的变化、从基线到末次访视的不良药物反应(ADR),与基线比较第12和24周时的体重改变。其它次要安全性评估指标包括不良事件(AE)和与基线比较第24周时的血脂及肌酐的改变。

数据收集/测定

需要在基线、第12周和第24周访视前4周采集并记录记录最新的HbA_{1c}、FPG和PPG的测定值,同时记录和报告ADR和严重AE(SAE)。医生每次与患者联系(访视或电话)时,都应询问ADR情况,并在患者报告事件时填写病例报告表。在基线和第24周时访视时,受试者都需填写一份EQ-5D问卷,这是一个已被证实可用于评估生活质量的工具。问卷包括五个方面:行动能力、自我照顾、日常活动、疼痛/不适、焦虑症/抑郁症。通过EQ-5D问卷,患者还可以根据视觉模板评分法(0-100)评估自己的生活质量,其中100表示最佳生活质量。

研究规模

由医生决定采用BIAsp 30、地特胰岛素或门冬胰岛素单独或联合疗法治疗的患者。如果期望在这些胰岛素治疗组中均分患者,则需要大约60000例的受试样本量才能满足0.015%的SADR的检出率。

统计学方法

采用配对t检验来分析相较基线水平的HbA_{1c}、FPG、PPG、血脂和生活质量的改变。出于文章发表的考虑,地区性数据的报告临界值被设定在<100人。因此,未单独报告拉美地区(40位患者)和俄罗斯(86位患者)的数据,只是包括在了总体数据之中。除非另有说明,大多数数据以均数(标准差[SD])形式表示。

结 果

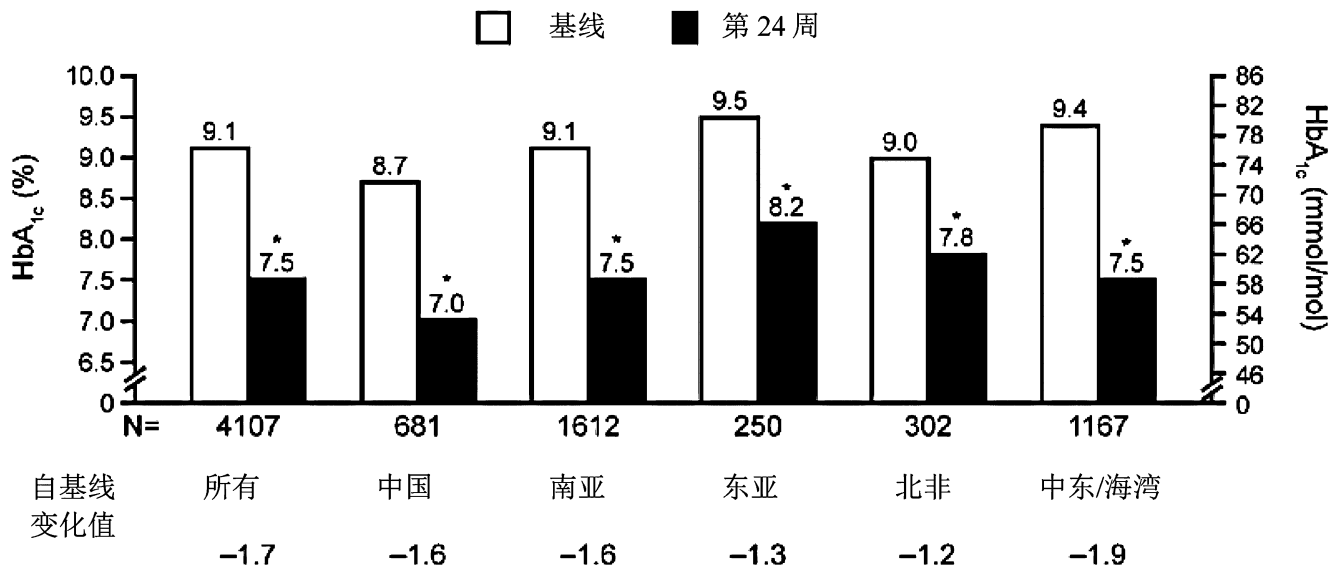
人群特征

A₁chieve®研究共招募66726位患者,其中6323位患者由BHI 30 ± OGLD改为BIAsp 30 ± OGLD。入组患者中共有991位退出研究(15.7%),其中585位患者失去联系,401位患者因其它原因退出(包括研究者要求其退出的120位患者和‘信息不健全’的163位患者),五位患者因为ADR退出。因此,共有5332位患者完成此部分的亚组分析。疗效分析数据集(EAS)包括5200位患者的资料,其在基线和末次访视时都至少有一次FPG、PPG和HbA_{1c}的测定值,以

表 1 由双时相人胰岛素 30 改为双时相门冬胰岛素30治疗患者的基线特征

参数	总人数	中国	南亚	东亚	北非	中东/海湾
人数	6323	1191	2210	650	512	1634
男性人数 (%)	3588 (56.9)	655 (55.0)	1442 (65.3)	340 (52.3)	219 (42.8)	899 (55.4)
平均年龄, 岁 (SD)	55.4 (12.5)	57.5 (15.5)	54.8 (10.7)	56.3 (11.4)	57.1 (12.2)	53.2 (12.5)
平均体重, kg (SD)	74.0 (14.8)	68.8 (10.9)	70.1 (11.4)	66.6 (13.1)	77.8 (13.2)	84.9 (16.3)
平均BMI, kg/m ² (SD)	27.3 (5.1)	25.0 (3.2)	26.1 (3.9)	25.5 (4.6)	29.2 (5.4)	31.1 (5.8)
2型糖尿病病程, 年 (SD)	11.1 (6.6)	10.6 (6.6)	10.1 (5.3)	10.4 (7.7)	12.4 (7.7)	12.5 (6.9)
开始胰岛素治疗的平均时间, 年 (SD)	7.3 (5.4)	7.4 (5.9)	7.1 (4.4)	7.5 (6.6)	7.2 (6.2)	7.5 (5.3)
胰岛素治疗的平均时间, 年 (SD)	3.3 (3.3)	3.4 (3.2)	3.0 (2.6)	2.8 (3.1)	5.2 (5.2)	5.1 (4.7)
HbA _{1c} 均数% (SD) [mmol/mol]	9.1 (1.7)[76]	8.7 (2.1)[72]	9.1 (1.4)[76]	9.5 (1.9)[80]	9.0 (1.6)[75]	9.4 (1.8)[79]

BMI: 体重指数; SD: 标准差

图1 总体人群和各地区HbA_{1c}的平均下降。**p*<0.001。

及体重测定值或低血糖事件的记录, 并且患者在研究中始终采用相同剂型的胰岛素治疗。共有1123位患者被从EAS中剔除, 原因包括缺少基线和/或某次访视重要数据 (*n*=991) 和/或在研究期间未能坚持BIAsp 30治疗 (*n*=148)。

基线特征

在接受BIAsp 30的6323位患者中, 56.9%位男性患者。平均年龄55.4岁, 糖尿病平均病程11.1年。接受胰岛素治疗的平均时间为3.3年。体重指数 (BMI) 为27.3 kg/m², 平均体重为74.0 kg (见表1)。各地区的基线特征有所不同, 尤其是体重和BMI。此亚组中, 某些患者在基线时已存在多种糖尿病并发症, 其中病变累及的脏器包括心血管 (33.3%)、肾脏 (36.9%)、眼睛 (35.7%)、足部溃疡 (6.1%) 和神经病变 (49.7%)。

胰岛素剂量和用药频率

基线时BHI 30平均日剂量为0.56 (0.25) IU/kg, BIAsp 30起始的平均日剂量为0.57 (0.25) U/kg, 研究结束时 (第24周) 增加至0.62 (0.28) U/kg。所有地区的大多数患者 (89.5%) 原来都是接受每日两次的BHI 30注射。基线和第24周时, 分别有86.6%和84.6%患者接受每日两次BIAsp 30治疗。共有4.5%患者在基线和第24周时接受每日一次BIAsp 30治疗, 分别有8.8%和10.0%患者在基线和第24周时接受每日三次BIAsp 30治疗。

血糖控制情况

由BHI 30改为BIAsp 30后, HbA_{1c}[SD]从基线水平的9.1% [76 mmol/mol]显著下降1.7% [下降18 mmol/mol] (1.6) (*p*<0.001, 见图1)。在基线时, 既往接受BHI 30的

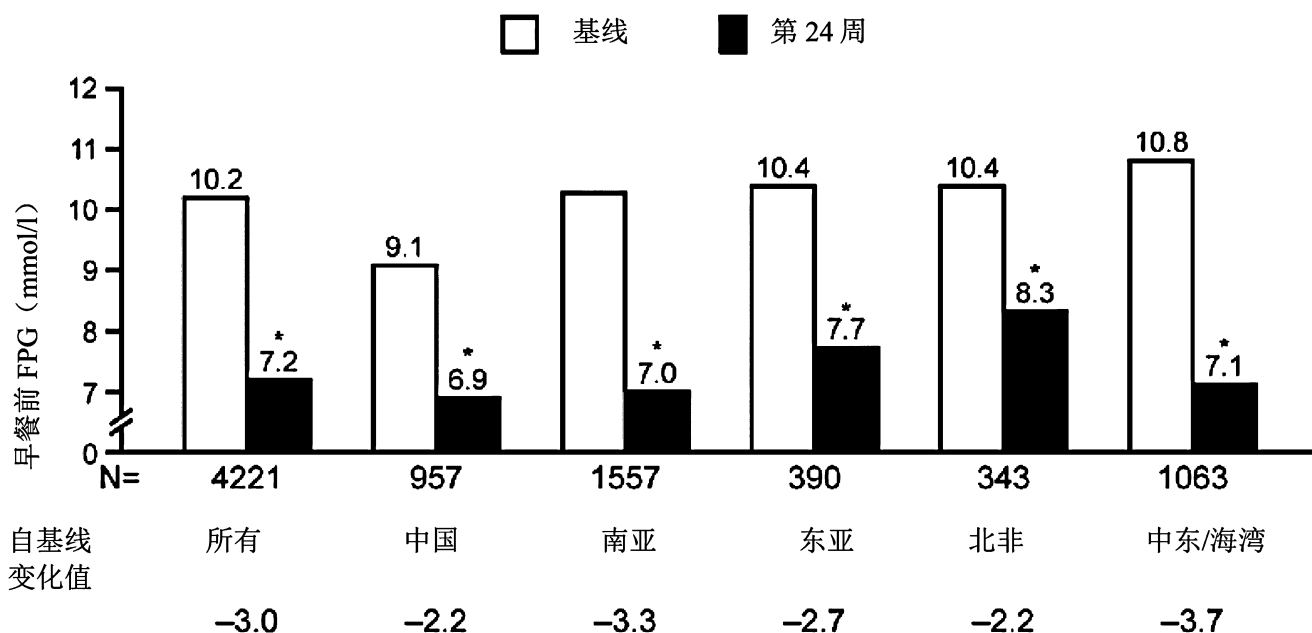


图2 总体人群和各地区FPG的平均下降。* $p < 0.001$ 。FPG: 空腹血糖。

表2 总体人群和各地区早餐后血糖的下降

人数	所有	中国	南亚	东亚	北非	中东/海湾
	2961	722	1009	239	198	724
早餐后PG (mmol/l), 均数 (SD)						
基线	14.2 (4.3)	12.9 (4.2)	15.1 (3.9)	14.7 (4.8)	14.1 (4.3)	14.3 (4.4)
第24周	9.9 (2.8)	9.1 (2.0)	10.8 (3.2)	10.3 (3.4)	10.2 (2.8)	9.2 (2.4)
自基线改变	-4.3 (4.3)	-3.8 (4.3)	-4.4 (4.0)	-4.3 (5.2)	-3.9 (4.9)	-5.0 (4.2)
[P值]	[<0.001]	[<0.001]	[<0.001]	[<0.001]	[<0.001]	[<0.001]
PG: 血糖; SD: 标准差						

患者有373 (6.9%) 位的HbA_{1c}<7% [53 mmol/mol]; 改为BIAsp 30治疗24周后, 有1520 (33.6%) 位患者的HbA_{1c}<7% [<53 mmol/mol] ($p < 0.0001$)。FPG由基线水平10.2 (3.4) mmol/l显著下降3.0 (3.5) mmol/l ($p < 0.001$, 空腹数据见图2)。与基线相比, 24周时总体人群和各地区人群的早餐后PPG均见显著下降 (见表2); 总体人群的午餐后PPG (-4.5 [4.2] mmol/l) 和晚餐后PPG (-3.7 [3.7] mmol/l) 也可见明显下降 (两项指标 $p < 0.001$)。

低血糖

严重低血糖事件发生率从基线时的0.69次/人/年降至研究结束时的0.03次/人/年。轻微低血糖事件发生率从基线时的5.31次/人/年降至研究结束时的2.04次/人/年。在总体研究人群中, 有224位患者 (3.5%) 报告了335次严重低血糖事件, 其中包括170位患者 (2.7%) 报告的216次日间低血糖, 95位患者 (1.5%) 报告的119次夜间低血糖。24周末, 共四位患者 (0.08%) 报告了12次严重低血糖事件, 其中包

括三位患者 (0.06%) 报告的七次日间重度低血糖和二位患者 (0.04%) 报告的五次夜间重度低血糖。在基线时, 1042 (16.5%) 患者报告了2584次轻微低血糖事件; 24周末, 424位患者 (8.0%) 报告了838次轻微低血糖事件。

严重不良药物反应

五位患者 (0.1%) 报告了五次SADR (低血糖), 其中两位患者来自北非, 三位患者来自中东/海湾地区。二十二位 (0.3%) 患者报告了24次SAE, 其中包括七次低血糖事件、四次心脏疾病 (两次充血性心衰、一次心源性休克和一次心肌梗塞)、三次胃肠疾病 (一次腹痛、一次腹泻和一次呕吐)、三次感染 (两次肺部感染和一次链球菌化脓性关节炎)、三次恶性肿瘤、一次慢性肾衰、一次呼吸衰竭、一次神经病变性溃疡和一次血管成形术。经评估发现, 19次事件与研究药物无关, 一次事件 (低血糖) 与研究药物有关, 四次事件 (低血糖) 可能与研究药物有关。SAE中11次属于严重事件, 10次属于中度事件, 3次属于轻微事件。

体重

总体人群的体重从基线至24周末平均增加了0.1 (3.3) kg (中国+0.5 kg、南亚0 kg、东亚+0.6 kg、北非+0.5和中东/海湾-0.4 kg)。

生活质量

采用视觉模拟评分法(其中0=最差, 100=最佳)自我评估可想象的健康状态时发现, 生活质量(SD)从基线时的64.0 (16.3) 增加至76.5 (11.9)。

改变治疗的原因

改为BIAsp 30治疗的最常见原因是为改善血糖控制(91.4%)。其它原因还有希望尝试新型胰岛素(35.3%)、降低低血糖风险(34.3%)、减少PG波动性(29.3%)和对现有治疗方案不满意(26.0%)。

讨论

由BHI 30改为BIAsp 30治疗后, HbA_{1c}、FPG和PPG有显著改善, 严重和轻微低血糖事件发生率也有所下降。报告的SADR和SAE次数很低。总体而言, 患者平均体重在24周内有所增加, 但可以忽略不计。从基线至第24周, 胰岛素用量有轻微增加。改为BIAsp 30治疗后, 患者报告生活质量有所改善。

观察性研究有助于了解在真实的临床实践中药物的疗效。本亚组研究的结果显示, 在实际生活中由BHI 30改为BIAsp 30治疗后PPG显著下降。这与RCT研究结果一致。RCT研究的结果一致证实, 与BHI比较, BIAsp 30可以更有效地显著降低PPG[9-11]。PPG的改善可能是因为, 与BHI比较, BIAsp 30可以使餐后胰岛素水平达峰更早和峰值更高[12]。

PPG是影响HbA_{1c}达标的重要因素。[1;2]。另外, 控制PPG可助于降低心血管风险[3]。PPG控制不佳与糖尿病患者的的大血管疾病、视网膜疾病、癌症、老年人认知功能下降、颈动脉内膜厚度增加、心肌灌注量和心肌血流和氧化应激下降、严重和内膜功能障碍等独立相关[4]。本亚组研究的基线数据显示, 早餐后PPG处于12.9-15.1 mmol/l范围内, 不同的地区会有所不同, 但都远远高于国际糖尿病联合会(IDF)推荐的PPG目标(<9 mmol/l) [4]。经过24周BIAsp 30治疗后, PPG平均下降4.3 mmol/l, 降至9.9 mmol/l, 也还稍高于IDF推荐的目标水平。

此亚组研究还发现, 与BHI比较, BIAsp 30还可显著改善FPG, 尽管此结果尚未被临床研究所证实[5;13]。同样, 临床研究也尚未证实BIAsp 30较BHI可更有效地降低HbA_{1c}[5;13;14]。既往临床研究得到的数据与该亚组研究发

现的HbA_{1c}改善在1.2和1.9%之间的结果不太一致。这可能与A₁chieve[®]研究中对患者进行了有效的糖尿病管理或促其采取积极的生活方式有关。此假想也由A₁chieve[®]研究总体数据的其他结果得以证实, 即受试者的体重增加不明显, 可能与HbA_{1c}改善、血压和血脂改善有关[8]。应该注意到, 从基线至研究结束时, 每日胰岛素剂量的增加可能是血糖控制改善的原因。

在此亚组研究中, 从基线至24周末时, 严重和轻微低血糖事件的发生率均有下降。一项比较BIAsp 30和BHI的荟萃分析结果显示, 严重和夜间低血糖事件发生率均有显著下降[5]。2007年进行的一项交叉研究中, McNally等人采用连续监测方法评估了接受BIAsp 30或BHI 30治疗后患者组织间液血糖水平降低的发生频率[12]。研究发现, 与BIAsp 30治疗比较, 接受BHI 30治疗后患者的夜间血糖水平降低的发生率有所增加, 这与BHI 30治疗组患者自我报告的夜间低血糖事件增加一致。

在评价这些结果时, 还要考虑到A₁chieve[®]研究的一些局限性。由于这是一项多国非干预性研究, 而每个国家的医疗制度各不相同, 这些都会影响研究结果的分析。在非干预性研究中, 既无法严格控制受试人群, 也没有对照组, 这会影响研究治疗结果和药物疗效之间的可比性。基线时的低血糖事件是基于患者对基线访视前4周内低血糖事件的回忆, 因此, 患者的记忆可能会有所偏差, 患者可能会低估实际发生的轻微低血糖事件次数。但是, 此项非干预性研究数据的结果与既往的对照性临床研究的数据一致, 为药物安全性提供了相关证据。

以上提及的A₁chieve[®]研究设计的局限性(如缺乏严格控制的受试人群和各地区的糖尿病治疗各不相同), 从另一方面也使该研究结果更加符合真实的临床治疗情况。由于没有严格的纳入/排除标准, 因此A₁chieve[®]研究也纳入了原本被对照性临床研究所予以排除的患者。因此, A₁chieve[®]研究的患者群体与参加研究地区内的普通糖尿病患者群体更相符。另外, 所有临床决策均由经治医生决定, 使得研究中的治疗标准难免有所不同, 但是研究结果也更准确地体现了真实的临床治疗情况。由BHI 30改为BIAsp 30治疗后, 尽管治疗方案可能有所不同, 但事实上所有地区的临床疗效均有所改善。这提示, 此亚组研究所观察到的临床效果是可以在各种医疗制度下实现的。

此亚组研究证实, 既往接受BHI 30治疗的2型糖尿病患者改为BIAsp 30治疗后, 血糖控制显著改善且重度和轻度低血糖事件发生率均有下降。接受BIAsp 30治疗后, 患者发生SADR或SAE的事件数有所减少。

利益冲突

El Naggar医生、Soewondo医生、Khamseh医生和Haddad医生是诺和诺德公司顾问委员会成员。Haddad医生还是诺和诺德公司的代言人。Chen医生是诺和诺德公司的员工。

致谢

作者感谢参与A₁chieve®研究的所有研究者。作者感谢诺和诺德公司的Chundo Shen提供统计分析。作者还感谢Watermeadow Medical公司的Michael Lappin提供医学写作服务(由诺和诺德公司资助)。此项研究得到丹麦诺和诺德公司赞助。

研究资金支持

A₁chieve®研究由诺和诺德公司提供研究资金。

参考文献

- [1] Monnier L, Colette C. Targeting prandial hyperglycemia: how important is it and how best to do this? *Curr. Diab. Rep.*, 2008;8:368-74.
- [2] Woerle HJ, Neumann C, Zschau S, Tenner S, Irsigler A, Schirra J, et al. Impact of fasting and postprandial glycemia on overall glycemic control in type 2 diabetes. Importance of postprandial glycemia to achieve target HbA_{1c} levels. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2007;77(2):280-5.
- [3] Ceriello A, Davidson J, Hanefeld M, Leiter L, Monnier L, Owens D, et al. Postprandial hyperglycaemia and cardiovascular complications of diabetes: an update. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2006;16:453-6.
- [4] International Diabetes Federation. Guideline For Management Of Postmeal Glucose In Diabetes 2011. International Diabetes Federation 2012. Accessed: August 22. Available from: URL: <http://www.idf.org/2011-guidelinemanagement-postmeal-glucose-diabetes>
- [5] Davidson JA, Liebl A, Christiansen JS, Fulcher G, Ligthelm RJ, Brown P, et al. Risk for nocturnal hypoglycemia with biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30 in adults with type 2 diabetes mellitus: a metaanalysis. *Clin. Ther.*, 2009;31:1641-51.
- [6] Shah S, Benroubi M, Borzi V, Gumprecht J, Kawamori R, Shaban J, et al. Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30/70 (NovoMix 30) when switching from human premix insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis from the 6-month IMPROVE observational study. *Int. J. Clin. Pract.* 2009;63:574-82.
- [7] Shestakova M, Sharma SK, Alm Mustafa M, Min KW, Ayad N, Azar ST, et al. Transferring type 2 diabetes patients with uncontrolled glycaemia from biphasic human insulin to biphasic insulin aspart 30: experiences from the PRESENT study. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2007;23:3209-14.
- [8] Home P, Naggar NE, Khamseh M, Gonzalez-Galvez G, Shen C, Chakkarwar P, et al. An observational non-interventional study of people with diabetes beginning or changed to insulin analogue therapy in non-Western countries: the A₁chieve study. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2011;94:352-63.
- [9] McSorley PT, Bell PM, Jacobsen LV, Kristensen A, Lindholm A. Twice-daily biphasic insulin aspart 30 versus biphasic human insulin 30: a doubleblind crossover study in adults with type 2 diabetes mellitus. *Clin. Ther.*, 2002;24:530-9.
- [10] Boehm BO, Home PD, Behrend C, Kamp NM, Lindholm A. Premixed insulin aspart 30 vs. premixed human insulin 30/70 twice daily: a randomized trial in Type 1 and Type 2 diabetic patients. *Diabet. Med.*, 2002;19:393-9.
- [11] Hermansen K, Colombo M, Storgaard H, Ostergaard A, Kolendorf K, Madsbad S. Improved postprandial glycemic control with biphasic insulin aspart relative to biphasic insulin lispro and biphasic human insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2002;25:883-8.
- [12] McNally PG, Dean JD, Morris AD, Wilkinson PD, Compion G, Heller SR. Using continuous glucose monitoring to measure the frequency of low glucose values when using biphasic insulin aspart 30 compared with biphasic human insulin 30: a double-blind crossover study in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2007;30:1044-8.
- [13] Qayyum R, Wilson LM, Bolen S, Maruthur N, Marinopoulos SS, Feldman L, et al. Comparative Effectiveness, Safety, and Indications of Insulin Analogues in Premixed Formulations for Adults With Type 2 Diabetes. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK43174/>.
- [14] Boehm BO, Vaz JA, Brondsted L, Home PD. Long-term efficacy and safety of biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes. *Eur. J. Intern. Med.*, 2004;15:496-502.