



AVANCES EN DIABETOLOGÍA

www.elsevier.es/avdiabetol



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

Insulina aspart en pacientes con diabetes tipo 2

Diego Fernández-García* y Arantazu Sebastián-Ochoa

Servicio Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Virgen de la Victoria, Málaga, España

PALABRAS CLAVE

Diabetes tipo 2;
Insulina aspart;
Glucemia posprandial;
Hipoglucemias

KEYWORDS

Type 2 diabetes;
Aspart insulin;
Postprandial
hyperglycemia;
Hypoglycaemic
episodes

Resumen

El objetivo de la insulinización actual es mimetizar tanto la secreción basal como la secreción prandial de insulina. La insulina regular humana ha sido usada durante años para el control prandial de los pacientes con diabetes tipo 2 (DM2); sin embargo, su perfil nunca se ha considerado óptimo. La insulina aspart, por su perfil más fisiológico, ha venido sustituyendo el régimen prandial de los pacientes con DM2 en vez de la insulina regular; sin embargo, los beneficios no están del todo claros. Aunque la insulina aspart no ha demostrado descensos significativos en HbA1c, sí ha demostrado, aunque no de manera consistente, mejorar el perfil de glucemia posprandial y, al menos en poblaciones concretas, reducir la incidencia de hipoglucemias nocturnas y graves, lo cual cobra importancia en pacientes con alto riesgo de hipoglucemias.

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

Insulin aspart in patients with type 2 diabetes

Abstract

Current insulin therapy aims to mimic both basal and prandial physiological hormone secretion to achieve near-normal glycemia. Regular human insulin has been used for years for glycemic control in type 2 diabetes mellitus (DM-2). However, its pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles have never been considered optimal. Due to its more physiological profile, insulin aspart has gradually been substituting regular human insulin in patients with DM-2 but there is ongoing debate concerning its efficacy and safety in these patients. Although insulin aspart has not been shown to produce significant decreases in HbA1c, some –but not all–studies have reported that this drug has beneficial effects in reducing postprandial hyperglycemia. Furthermore, at least in specific populations, insulin aspart may reduce the incidence of nocturnal hypoglycemic episodes and severe hypoglycemic episodes, a finding of importance in high-risk patients.

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

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: diegofernandezgarcia@hotmail.com (D. Fernández-García).

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es uno de los principales problemas de salud mundial debido a su alta prevalencia y al elevado coste que supone para cualquier sistema sanitario sus complicaciones y el número de muertes prematuras que produce^{1,2}. El adecuado control glucémico de los pacientes con DM conlleva una reducción en el riesgo de complicaciones asociadas a esta enfermedad². Por la propia naturaleza progresiva de la DM, este control se hace más complejo cuanto más larga sea su evolución³. Las medidas higienico-dietéticas (dieta y ejercicio físico) son la base para conseguir los objetivos de control glucémico. A ello se añade, habitualmente, un tratamiento farmacológico, generalmente con antidiabéticos orales (ADO). El tratamiento inicial con ADO requiere de la función residual de las células beta⁴. Con el paso del tiempo, la pérdida de masa funcional de estas células hace que el tratamiento oral aislado sea ineficaz, lo que obliga a iniciar el tratamiento con insulina.

Diversos estudios (UKPDS, Steno-2, Universidad de Kumamoto) han demostrado que la mejoría del control metabólico previene las complicaciones crónicas. Sin embargo, no hay consenso entre las diferentes sociedades científicas y diversas guías de práctica clínica acerca del punto de corte que debe buscarse como objetivo de control metabólico en términos de HbA1c, aunque en términos generales debe estar en torno al 6,5-7% y debe ser individualizado. En términos de glucemia capilar debe perseguirse una glucemia preprandial de 110 mg/dl y posprandial de 145 mg/dl (IDF), si bien la ADA mantiene otros de corte de 90-130 mg/dl preprandial y 180 mg/dl postprandial⁵⁻⁹.

El United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)⁷ puso de manifiesto que el deterioro de la función de la célula beta era el principal responsable de la progresión de la DM2. Por ello, un elevado porcentaje de pacientes necesitará tratamiento con insulina para restablecer la normoglicemia entre 5 y 10 años después de su diagnóstico. Se calcula que cada año un 5-10% de los pacientes con DM2 en tratamiento con ADO requerirá iniciar la terapia insulínica ante la imposibilidad de alcanzar los objetivos de control glucémico recomendados. Sin embargo, el inicio del tratamiento con insulina a menudo se retrasa por diferentes motivos, como el temor a inyectarse la insulina por el propio paciente, el miedo a las hipoglucemias o la percepción de que se trata de un tratamiento complejo.

El tipo de insulina empleado inicialmente dependerá de las necesidades y estilo de vida del paciente, fomentando así la adherencia al tratamiento y el autocontrol. Se ha acuñado la terminología de *tratamiento convencional* para describir aquellos regímenes insulínicos que tan sólo requieren 1 o 2 inyecciones al día de insulina regular y/o NPH o mezclas antes del desayuno y la cena, en cantidades fijas. La terapia combinada se basa en la eficacia demostrada de la combinación terapéutica de insulina y fármacos orales. En contraposición al convencional se encuentra el *tratamiento intensivo*, que describe el régimen en el que se emplean múltiples inyecciones, 3 o más veces al día, o el uso de bombas o inyección subcutánea continuada de insulina (ISCI). Este régimen requiere esquemas a menudo algo complejos y una alta motivación por parte del sujeto, pudiendo poner en riesgo la adherencia al tratamiento. Además, otras desventajas serían el aumento del riesgo de hipoglucemia, el

aumento de peso y el mayor esfuerzo por parte del paciente en relación con un incremento en el número de administraciones de insulina y de controles diarios de glucemia capilar, que requiere una educación diabetológica más exhaustiva.

Así, hay diversos tipos de insulinización en pacientes con DM2 y mal control metabólico dependiendo del momento y tipo de insulinas empleadas:

- Basal. Se realiza con insulinas de duración intermedia o basales con el objetivo de controlar la producción hepática de glucosa.
- Prandial. Se realiza con insulinas de acción rápida o ultrarrápida. Su objetivo es reducir la hiperglucemia posprandial, la cual se ha postulado como un factor de riesgo independiente
- Mezclas. En este caso se usan dosis fija de insulina intermedia más dosis fija de insulina rápida, tanto humanas como análogos rápidos.
- Terapia bolo-basal. Combina dosis fija de insulina intermedia o basal con dosis variables de insulina rápida o ultrarrápida en función de glucemias e ingesta de hidratos de carbono.
- Terapia basal-plus. En este caso se asocia una insulina basal y un bolo prandial en la comida más importante del día.

Aunque dependiendo de múltiples factores se puede iniciar el tratamiento con cualquier pauta, se acepta iniciar el tratamiento con una insulina basal (NPH o análogos lentos). Sin embargo, no está del todo aceptada cuál es la mejor alternativa para la intensificación del tratamiento.

Análogos de insulina de acción rápida

Mediante técnicas de biología molecular se ha logrado modificar la secuencia de aminoácidos de la cadena de insulina humana, mejorando los perfiles de absorción. Se ha demostrado que estos análogos rápidos de insulina (lispro, aspart y glulisina) administrados inmediatamente antes de la comida son más eficaces para el control de la glucemia posprandial que la insulina humana regular administrada 30-40 min antes de la comida, aunque no han mostrado de manera consistente descensos significativos de la HbA1c respecto a la insulina humana regular.

La Colaboración Cochrane realizó una revisión sistemática basada en 8 ensayos clínicos aleatorizados donde valoraron el uso de los análogos rápidos de insulina frente a insulina regular en pacientes con DM2 e incluyeron las insulinas lispro, aspart y glulisina. Este metaanálisis llegó a la conclusión de que no hay diferencias en el control glucémico evaluado mediante HbA1c. No hubo diferencia en los episodios de hipoglucemias globales (diferencia de medias ponderada por paciente y por mes -0,2; intervalo de confianza del 95% -0,5 a 0,1). Sin embargo, la incidencia de hipoglucemia grave varió de 0 a 30,3 (mediana 0,3) episodios por 100 personas/año para los análogos de insulina y de 0 a 50,4 (mediana 1,4) con insulina convencional. En esta revisión sistemática, uno de los problemas a la hora de evaluar estos resultados es la variabilidad en la definición de hipoglucemia lo que dificulta la interpretación de éstos¹⁰.

Otra revisión posterior tuvo como objetivo comparar la eficacia de los análogos de acción rápida frente a cualquier

hipoglucemiantes en pacientes con DM1, DM2 o gestacional. En la DM2 se estudiaron 26 ensayos clínicos aleatorizados; la mayoría comparaba análogos de insulina con insulina humana con o sin ADO. Sus resultados son consistentes con la revisión Cochrane: no hay diferencias en el control glucémico ni en los episodios de hipoglucemias, aunque sí parece haber diferencias tanto en la incidencia de hipoglucemias nocturnas como en la incidencia de hipoglucemias graves¹¹.

Insulina aspart

La insulina aspart se obtiene de la sustitución de la prolina por ácido aspártico en la posición 28 de la cadena beta. Esta modificación reduce la tendencia de la insulina humana soluble a formar hexámeros, por lo que acelera su absorción. Así, la acción comienza a los 10-20 min de la inyección, alcanza el efecto máximo a las 1-3 h de la inyección y el efecto total dura aproximadamente unas 3-5 h. Por su farmacocinética, son absorbidos más rápidamente y consiguen que las concentraciones de insulina en plasma aumenten en la mitad de tiempo en comparación con la insulina humana regular. Esta propiedad produce valores inferiores de glucosa después de las comidas. La importancia teórica de esta insulina radica en el efecto hipoglucemiante de la glucemia posprandial y la disminución del riesgo de hipoglucemia nocturna en comparación con la insulina humana regular. Otra ventaja añadida sería la posibilidad de inyectar la insulina justo antes de las comidas.

Hay numerosos estudios que valoran la eficacia, la seguridad y los efectos pleiotrópicos de esta insulina en pacientes con DM2, tanto en régimen prandial como en régimen insulinas premezcladas, terapia basal plus y en terapia bolo-basal.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática donde se valora el uso de la insulina aspart en pacientes con DM1 y DM2. En DM2 se incluyeron 11 ensayos con una media de HbA_{1c} de entre el 7,3 y el 9,8%. Seis estudios fueron ensayos clínicos aleatorizados con un diseño paralelo y 5 tenían un diseño cruzado. En todos estos estudios, la insulina se administraba por inyección subcutánea: en 5 estudios, los pacientes recibieron terapia con mezclas, mientras que 6 ensayos compararon un régimen bolo-basal. Como resultados destacan que no habían diferencias significativas en términos de HbA_{1c}, aunque sí podía haberla en la glucemia posprandial, la cual se ha postulado como un factor de riesgo cardiovascular independiente¹². Además refieren que en términos de seguridad no hay diferencias en el número de hipoglucemias tanto totales como nocturnas, aunque en la discusión opinan que tanto por la variabilidad de la muestra como la de los objetivos de cada uno de los estudios, así como la variabilidad en el diagnóstico de hipoglucemia o la existente a la hora de medir la glucemia capilar, pueden influir en estos resultados¹³.

La mayoría de guías clínicas recomienda el inicio de la insulinización con una dosis de insulina basal. Esta sencilla estrategia inicial consigue alcanzar unos valores de HbA_{1c} ≤ 7% en un 60-70% de pacientes en los primeros 6-12 meses, y mantenerlos incluso hasta 2-3 años desde el inicio del tratamiento^{13, 14, 15, 16}. Sin embargo, un porcentaje significativo de pacientes va a necesitar dosis adicionales de insulina rápida en las comidas para alcanzar o mantener los objetivos de

HbA_{1c}. Entre las opciones terapéuticas disponibles se acepta cambiar a 2 dosis de insulina premezclada de un análogo de insulina de acción rápida o pasar a una estrategia bolo-basal, manteniendo la insulina basal y añadiendo dosis de insulina de acción rápida antes de cada una de las comidas principales. Otra alternativa se basa en mantener el tratamiento previo con insulina basal en combinación con un ADO, añadiendo una única dosis de insulina rápida antes de la comida principal, que se define como la que provoca la mayor elevación de la glucemia posprandial. Esta estrategia, denominada basal plus, es una aproximación lógica a la intensificación del tratamiento con insulina y puede representar un escalón que puede permitir una mayor aceptación por los pacientes de la intensificación del tratamiento insulínico, sin que ello suponga un aumento importante del riesgo de hipoglucemias.

A fin de comparar las distintas estrategias de insulinización e intensificación en pacientes con DM2 cabe destacar los resultados a 3 años del ensayo 4T que incluyó a 708 pacientes con DM2, con una mediana de 9 años de evolución y una HbA_{1c} inicial del 8,6%^{7, 18}. Los investigadores compararon la HbA_{1c} (resultado principal) con 3 pautas distintas de insulinización con análogos de Novo Nordisk: basal (detemir 1 o 2 veces al día), prandial (insulina aspart 3 veces al día) o bifásica (mezcla al 30% de aspart y el 70% de intermedia, 2 veces al día), que se modificaban según los controles glucémicos. Si la HbA_{1c} era superior al 10% en una ocasión, superior al 8% en 2 ocasiones en el primer año (tras las primeras 24 semanas del inicio) o superior al 6,5% a partir del segundo año, independientemente del perfil glucémico, se añadía una segunda insulina (prandial 3 veces al día, prandial antes de la comida o insulina basal, según el grupo asignado inicialmente, respectivamente). Al final del estudio, el 68% de los que empezaron con bifásica, el 74% de los que empezaron con prandial y el 82% de los que empezaron con basal recibían, además, un segundo tipo de insulina. Por lo tanto, los grupos denominados "prandial" y "basal" recibían un tratamiento muy parecido a los 3 años de seguimiento, quizá con distintas proporciones de insulina rápida y lenta. La HbA_{1c} final fue similar (6,9%) en los 3 grupos, aunque con menos hipoglucemias y menor ganancia de peso en el grupo "basal", menor dosis de insulina en el bifásico, mayor mortalidad cardiovascular y abandonos en el grupo "prandial" y mayor frecuencia de episodios adversos graves en el bifásico. Los autores concluyeron que la insulinización debería llevarse a cabo con insulina basal y progresar a un patrón basal-prandial. El estudio tiene la fortaleza de tener un seguimiento a largo plazo (3 años) y haber logrado un buen control glucémico con una incidencia relativamente baja de hipoglucemias. Esto, a pesar de que ni la primera ni la segunda pauta de insulina se escogían según el perfil glucémico del paciente y que, al parecer, no se tuvo en cuenta la distribución de la dieta. Así recomiendan empezar con una monodosis de insulina intermedia/lenta, ya que es más conveniente que empezar con 3 dosis, a pesar de que los resultados del primer año del estudio no lo indiquen, probablemente debido a una infradosificación de esta última pauta. Por otro lado, la rigidez de la pauta bifásica, que consistía en una mezcla fija del 30% de insulina rápida y el 70% de intermedia (también independientemente del perfil glucémico del paciente), sin modificación en la distribución de los hidratos de carbono, posiblemente limitó su dosificación óptima.

Estas recomendaciones, similares a las que dan las más importantes guías de práctica clínica, contradicen los resultados de un metaanálisis que compara distintas pautas en pacientes con DM2 que nunca han sido tratados con insulina. El metaanálisis incluyó 22 estudios que aleatorizaron a más de 4.000 pacientes con DM2. Los autores concluyeron que se pueden conseguir reducciones mayores de la HbA_{1c} si se inicia la insulización con mezclas de insulina rápida e intermedia (bifásica, en sus distintas variantes) o con insulinas prandiales (rápidas) que si se hace con una pauta basal (NPH, glargina o detemir). Como posibles críticas a este metaanálisis destacan la posible infradosificación de la insulina basal y que se incluyan todas las insulinas basales como si fueran equipolentes¹⁹.

Con vistas a la aplicación clínica conviene enfatizar la importancia de adaptar la pauta de insulina a las necesidades del paciente. Las características del paciente (incluido su perfil glucémico), la distribución de las comidas y las modificaciones de las dosis de insulina son factores fundamentales para obtener un control óptimo con el mínimo riesgo de hipoglucemia.

Al elegir entre insulina aspart o insulina regular, no sólo las diferencias en el control glucémico y la flexibilidad del tratamiento deben considerarse, sino también su seguridad, el coste del tratamiento, el tipo de dieta y las preferencias de los pacientes. De hecho, los estudios *in vitro* han sugerido que la insulina aspart tiene un potencial un poco menos mitogénico, aunque no está claro si estas diferencias son clínicamente relevantes²⁰.

El coste de la insulina aspart todavía mayor que el de la insulina humana. A pesar de ello, una evaluación farmacoeconómica ha demostrado que el tratamiento con insulina aspart puede ser una opción coste-efectiva, en algunos países incluso con ahorro de costes, debido principalmente a una mejora de la calidad de vida y una reducción de los costes relacionados con complicaciones de la diabetes. De hecho, la insulina aspart se encontró más eficaz y menos costosa que el tratamiento con insulina regular en múltiples países²¹⁻²⁵.

Una adecuada selección del tipo de insulina a utilizar cobra gran importancia cuando nos dirigimos a poblaciones especiales con aumento del riesgo de hipoglucemia como es el caso de los ancianos. Diversos estudios han comparado las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de la insulina aspart en las personas mayores con diabetes en comparación con la insulina regular. Los resultados indican que la insulina aspart parece actuar de manera similar a la insulina humana regular en personas mayores con DM2²⁶. Estudios clínicos confirman que la inyección de aspart, tanto en bolo como en terapia premezclada, puede ser una alternativa aceptable para minimizar el riesgo de hipoglucemia para algunas personas mayores con DM2, aumentando además el grado de satisfacción de los pacientes²⁶⁻²⁹.

En resumen podemos decir que insulina aspart en todos los regímenes posibles ha demostrado ser una insulina eficaz y segura en un amplio abanico de pacientes con DM2. La optimización de su uso depende, en gran medida, de las características del paciente (incluido su perfil glucémico); la distribución de las comidas y la capacidad de modificación de las dosis de insulina son también factores fundamentales para obtener un control óptimo con el mínimo riesgo de hipoglucemia.

Conflicto de intereses

El Dr. Diego Fernández García ha recibido honorarios de charlas y/o consultoría de Novo Nordisk, Lilly, Sanofi-Aventis, MSD, Roche, Novartis y Boehringer Ingelheim; ha participado en ensayos clínicos financiados total o parcialmente por Pfizer, y es miembro de comités consultores de Novo Nordisk.

La Dra. Arantazu Sebastián-Ochoa ha recibido honorarios de charlas y/o consultoría de Novo Nordisk, Lilly y Pfizer.

Bibliografía

- Ruiz M, Escolar A, Mayoral E, Corral F, Fernández I. La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. *Gac Sanit.* 2006;20 Supl 1:15-24.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia.* 2012;55:88-93.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359:1577-89.
- Campbell IW. Need for intensive, early glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Br J Cardiol.* 2000;7:625-31.
- Standards of Medical Care in Diabetes—2012. *Diabetes Care* January 2012.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:193-203.
- Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycaemic control. *Endocr Pract.* 2009;15:541-59.
- NICE clinical guideline 87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. March 2010. Disponible en: www.nice.org.uk
- Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality and in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358:580-91.
- Sebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, et al. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD003287.
- Banerjee S, Tran K, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson S, et al. Short-acting insulin analogues for diabetes mellitus: meta-analysis of clinical outcomes and assessment of cost-effectiveness [Technology Report no 87]. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007.
- Glucemia postprandial Guideline for Management of Post meal Glucose. International Diabetes Federation; 2007.
- Rys P, Pankiewicz O, Lach K, Kwaskowski A, Skrzekowska-Baran I, Malecki MT. Efficacy and safety comparison of rapid-acting insulin aspart and regular human insulin in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Diabetes Metab.* 2011;37:190-200.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Holman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:193-203.
- Rodbard HW, Jellinger PS, Davidson JA, Einhorn D, Garber AJ, Grunberger G, et al. Statement by an American Association of

- Clinical Endocrinologists/ American College of Endocrinology consensus panel on type 2 diabetes mellitus: an algorithm for glycemic control. *Endocr Pract.* 2009;15:541-59.
16. NICE clinical guideline 87. Type 2 diabetes: the management of type 2 diabetes. March 2010. Disponible en: www.nice.org.uk
 17. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2007;357:1716-30.
 18. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, et al; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361:1736-47.
 19. Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, Holman RR, Farmer AJ. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *Diabetologia.* 2009;52:1990-2000.
 20. Kurtzhals P, Schäffer L, Sørensen A, Kristensen C, Jonassen I, Schmid C, et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. *Diabetes.* 2000;49:999-1005.
 21. Cameron CG, Bennett HA. Cost-effectiveness of insulin analogues for diabetes mellitus. *CMAJ.* 2009;180:400-7.
 22. Palmer JL, Goodall G, Nielsen S, Kotchie RW, Valentine WJ, Palmer AJ, et al. Cost-effectiveness of insulin aspart versus human soluble insulin in type 2 diabetes in four European countries: subgroup analyses from the Predictive study. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:1417-28.
 23. Valentine WJ, Pollock RF, Plun-Favreau J, White J. Systematic review of the cost-effectiveness of biphasic insulin aspart 30 in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2010;26:1399-412.
 24. Palmer JL, Knudsen MS, Aagren M, Thomsen TL. Cost-effectiveness of switching to biphasic insulin aspart from human premix insulin in a US setting. *J Med Econ.* 2010;13:212-20.
 25. Szmurlo D, Hetnal M, Rys P, Skrzekowska-Baran I. Insulin aspart cost-utility analysis for insulin aspart and biphasic insulin aspart in treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia Praktyczna.* 2010;11:24-34.
 26. Meneilly GS. A comparison of insulin aspart and regular insulin in elderly patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9:754-5.
 27. Warren ML, Conway MJ, Klaff LJ, Rosenstock J, Allen E. Postprandial versus preprandial dosing of biphasic insulin aspart in elderly type 2 diabetes patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;66:23-9.
 28. Jang HC, Lee SR, Vaz JA. Biphasic insulin aspart 30 in the treatment of elderly patients with type 2 diabetes: a subgroup analysis of the PRESENT Korea NovoMix study. *Diabetes Obes Metab.* 2009;11:20-6.
 29. Miyashita Y, Nishimura R, Nemoto M, Matsudaira T, Kurata H, Yokota T, et al. Prospective randomized study for optimal insulin therapy in type 2 diabetic patients with secondary failure. *Cardiovasc Diabetol.* 2008;29:7-16.