

# LE MÉDICAMENT DU MOIS

## L'insuline BIAsparte 50 (NovoMix® 50)

R.P. RADERMECKER (1), A.J. SCHEEN (2)

**RÉSUMÉ :** L'insuline aspartate biphasique NovoMix® 50 est une nouvelle insuline prémixée comprenant 50 % de l'analogue ultra-rapide aspartate et 50 % d'insuline aspartate protaminée cristallisée. Cette insuline offre, par rapport à l'insuline NovoMix® 30, un meilleur contrôle de l'hyperglycémie postprandiale grâce à une plus forte proportion d'insuline ultra-rapide. Une autre préparation, appelée NovoMix® 70, complète la gamme de NovoNordisk et sera bientôt commercialisée en Belgique. Ces insulines prémixées peuvent être utilisées en une seule (rarement), en deux (classiquement) ou en trois (de plus en plus fréquemment, à savoir avant les 3 repas principaux) injections sous-cutanées par jour. Elles sont utilisées dans le traitement du diabète de type 2, éventuellement en association avec la metformine. Ces insulines sont présentées sous forme de cartouches Penfill de 3 ml pour stylo NovoPen®. La mise à disposition du corps médical de préparations insuliniques prémixées contenant des proportions variables d'un analogue de l'insuline à action ultra-rapide et d'insuline intermédiaire offre une plus grande flexibilité et permet de sélectionner, en fonction du moment de la journée, les préparations insuliniques qui permettent d'assurer la meilleure couverture prandiale et basale, tout en limitant le risque hypoglycémique.

**MOTS-CLÉS :** Diabète de type 2 - Analogues de l'insuline - Insulines prémixées - Insuline aspartate biphasique

### BIPHASIC INSULIN ASPART (NOVOMIX® 50)

**SUMMARY :** Biphasic insulin aspart NovoMix® 50 is a new premixed insulin preparation that contains 50 % of ultra-short acting insulin analogue aspart and 50 % of protaminated insulin aspart. As compared to NovoMix® 30, NovoMix® 50 results in a better control of postprandial hyperglycaemia thanks to a greater proportion of the ultra-short acting insulin analogue. Another preparation called NovoMix® 70 extends the panel of NovoNordisk, and will be soon commercialised in Belgium. These premixed insulin preparations can be used in one (rather rarely), two (most classically) or three (more and more frequently, i.e. before each of the three main meals) subcutaneous injections per day. They are used in the management of type 2 diabetes, eventually in association with metformin. These insulin preparations are available in Penfill cartridges for NovoPen®. The launch of premixed insulin preparations, containing different proportions of short-acting and intermediate insulin formulations, offers a greater flexibility to medical doctors and facilitates the selection, according to the moment of the day, of the insulin mixtures that allow the best control of prandial and basal glycaemia, while limiting the risk of hypoglycaemia.

**KEYWORDS :** Biphasic Insulin Aspart - Insulin analogues - Premixed insulin - Type 2 diabetes

### INTRODUCTION

L'insulinothérapie est la base indiscutable du traitement du diabète de type 1 et doit être initiée dès le diagnostic de la maladie (1, 2). En effet, l'insulinosécrétion se tarit rapidement dans le diabète de type 1 de telle sorte que le sujet devient insulino-dépendant *stricto sensu*. Le traitement par insuline représente une alternative, parfois incontournable, dans la prise en charge du diabète de type 2, surtout lorsque celui-ci a évolué de longue date (1, 3). En effet, dans cette maladie, l'insulinosécrétion diminue de façon lentement progressive, mais inéluctable, dans les années suivant le diagnostic, ce qui impose des ajustements successifs des traitements oraux, puis le passage à l'insuline pour tenter de se rapprocher de la normoglycémie : le patient est alors devenu insulino-requérant ou insulino-nécessitant (4).

Dans le traitement du diabète de type 1, le schéma insulinique basal-bolus, combinant une insuline rapide avant les repas principaux et une insuline basale comme couverture nocturne et

inter-prandiale, s'est imposé sans discussion (1, 2). Les insulines prémixées sont de moins en moins utilisées chez les patients diabétiques de type 1 qui doivent régulièrement ajuster leurs doses d'insuline en fonction des résultats d'une autosurveillance intensive. Le recours à des analogues de l'insuline est de plus en plus fréquent, que ce soit des analogues à action ultra-rapide ou des analogues à action basale, car ils offrent, les uns et les autres, l'avantage de réduire le risque hypoglycémique (5, 6). Dans le diabète de type 2, le schéma insulinique recommandé est plus controversé (4). Une étude récente, l'étude 4T, a comparé l'efficacité et la sécurité de l'ajout au traitement oral d'une insuline basale (detemir 1 ou 2 fois par jour), d'une insuline prémixée (BIAsparte 30 (BIAsp 30), 2 fois par jour) ou de bolus préprandiaux (3 fois par jour) d'un analogue ultra-rapide (aspartate); elle a rapporté de meilleurs résultats quant au contrôle de l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) dans les deux derniers groupes recevant un analogue à action rapide, mais avec un plus grand risque d'hypoglycémie et de prise de poids (7). L'étude 1-2-3 a, par ailleurs, montré que le traitement insulinique du patient diabétique de type 2 pouvait être progressivement intensifié de façon efficace en passant, si nécessaire, de 1 à 2 puis 3 insulines prémixées (BIAsp 30) avant les repas; cette stratégie permet d'augmenter très nettement le pour-

(1) Chef de Clinique (2) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques et Unité de Pharmacologie clinique, Département de Médecine, CHU de Liège.

centage de patients atteignant un taux d'HbA<sub>1c</sub> < 7%, sans accroître significativement le risque hypoglycémique (8).

Au cours des dernières années, le développement des analogues de l'insuline (5, 6) a aussi permis d'améliorer la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des insulines prémixées. L'insuline ordinaire a été remplacée par un analogue à action ultra-rapide et l'insuline NPH par de l'insuline ultra-rapide protaminée cristallisée, à action intermédiaire. C'est ainsi que, dans la gamme NovoNordisk, l'insuline NovoMix® 30 devrait remplacer à terme l'insuline Mixtard® 30 et qu'à partir de janvier 2009 l'insuline Mixtard® 50 ne sera plus disponible et sera remplacée par NovoMix® 50. Plusieurs études ont montré l'intérêt de remplacer les insulines humaines par les analogues dans ce type de préparations, tant en ce qui concerne l'efficacité que la sécurité, comme résumé dans une méta-analyse des essais cliniques réalisés avec l'insuline BIASp 30 (9). Selon les études, l'amélioration significative des taux d'HbA<sub>1c</sub> ne s'accompagne pas d'augmentation des épisodes hypoglycémiques ni de prise de poids significative ou, s'il n'y a pas de diminution significative des taux d'HbA<sub>1c</sub>, l'incidence des hypoglycémies, notamment nocturne, est généralement diminuée.

L'inconvénient des insulines prémixées est que la combinaison d'insuline rapide et intermédiaire est fixe, ce qui entrave la flexibilité dans l'ajustement des proportions des deux insulines utilisées. De plus, pour assurer une meilleure couverture prandiale, on a souvent besoin d'une proportion plus importante d'insuline à action rapide (surtout dans la matinée) tandis que pour garantir une bonne couverture insulinaire de fin de nuit, on préférera utiliser un mélange comportant une proportion plus élevée d'insuline à action intermédiaire. On a donc tout intérêt, en pratique clinique, à disposer d'une gamme plus large de préparations d'insulines prémixées à base d'analogues (10, 11). C'est dans cet esprit que l'on salue la commercialisation récente de l'insuline NovoMix® 50 et celle imminente de l'insuline NovoMix® 70, deux formulations qui viennent compléter la gamme à côté de l'insuline NovoMix® 30. Cet article décrit les avantages pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de ces insulines, en comparaison aux insulines humaines, rapporte les résultats des principales études cliniques récemment publiées et donne quelques indications quant à la meilleure façon d'utiliser ces nouvelles insulines prémixées en pratique courante, notamment pour le traitement du diabète de type 2.

## CARACTÉRISTIQUES DES INSULINES BIASPARTE

Les insulines prémixées BIASp 30, BIASp 50 et BIASp 70 (NovoMix® 30, NovoMix® 50 et NovoMix® 70), commercialisées par les laboratoires NovoNordisk, sont des préparations de mélanges d'insuline contenant respectivement 30, 50 et 70% d'insuline aspartate soluble et, inversement, 70, 50 et 30% d'insuline aspartate protaminée cristallisée. Ces insulines sont produites par la technique de l'ADN recombinant sur *Saccharomyces cerevisiae*. Ces suspensions injectables sont présentées en cartouches «Pen-fill» de 3 ml à la concentration de 100 U/ml. Par comparaison avec l'insuline humaine soluble, la substitution de l'acide aminé proline par l'acide aspartique en position B28 de l'insuline aspartate réduit la tendance à la formation d'hexamères dans la fraction soluble. Il en résulte une absorption plus rapide à partir du tissu sous-cutané que l'insuline ordinaire correspondante. Le délai d'action plus court (10 à 20 min) et le pic d'activité précoce (1 à 2 heures) de l'insuline aspartate permettent aux diverses préparations contenant cet analogue d'être injectées juste avant un repas, plutôt que 20-30 minutes avant, ce qui facilite la vie du patient; parfois, l'injection peut même être réalisée peu de temps après le début du repas, par exemple en cas de valeurs glycémiques préprandiales particulièrement basses ou d'appétit imprévisible. La posologie de ces insulines prémixées dépend évidemment de chaque individu. Néanmoins, les besoins individuels en insuline se situent entre 0,5 et 1 UI/kg/j chez l'adulte et sont corrélés au degré d'insulinorésistance présenté par le patient. Cette dose peut être administrée en 1, 2 ou 3 injections sous-cutanées par jour (8). Une titration posologique doit se faire progressivement en fonction des objectifs glycémiques à atteindre, fixés par le médecin en fonction du profil individuel de chaque patient.

Quelques études ont comparé le profil pharmacocinétique (PK) et pharmacodynamique (PD) de l'insuline BIASp 50 (12) ou de l'insuline BIASp 70 (13) avec celui de l'insuline BIASp 30 prise comme référence. Deux études PK/PD réalisées chez des patients diabétiques de type 1 (13) ou de type 2 (12) montrent que l'injection des préparations BIASp 50 et BIASp 70 entraîne des concentrations maximales (C<sub>max</sub>) plus élevées et une exposition plus forte à des taux élevés d'insuline dans les 2-4 premières heures. Ceci aboutit à une action de l'insuline sur l'utilisation du glucose plus marquée dans les 6 premières heures suivant l'injection alors qu'au contraire, cette action devient moins importante entre la 6<sup>ème</sup> et la 12<sup>ème</sup> heure (14). Ces résul-

tats PK/PD confirment l'intérêt potentiel de ces nouvelles préparations pour assurer un meilleur contrôle de l'hyperglycémie post-prandiale tout en réduisant le risque d'hypoglycémie à distance du repas (10, 11).

## RÉSULTATS DES ÉTUDES CLINIQUES

Une première étude pilote, réalisée chez 16 patients diabétiques de type 2 traités par 2 injections d'insuline humaine prémixée de type Mixtard® 30, a comparé l'effet du passage à 3 injections d'insulines BIAsp 50 ou BIAsp 70, testées chacune en ordre croisé sur deux périodes de 4 semaines (15). Cet essai démontre que le profil glycémique est amélioré durant la journée, mais que la glycémie à jeun a tendance à être moins bien contrôlée avec les 3 injections (10,2 mmol/l pour BIAsp 70 et 10,7 mmol/l pour BIAsp 50, par rapport à 7,8 mmol/l à l'inclusion;  $p < 0,05$ ). Cette étude plaide pour l'utilisation d'une insuline prémixée avec une proportion plus élevée d'insuline à action intermédiaire avant le repas du soir (BIAsp 30).

Une étude multicentrique ouverte a comparé, chez 394 patients diabétiques de type 2, un traitement à base d'insuline BIAsp en 3 injections à un schéma basal-bolus combinant l'analogue aspartate avant chaque repas et l'insuline NPH au coucher (16). Le schéma en 3 injections comportait de l'insuline BIAsp 50 (si indice de masse corporelle ou IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>) ou de l'insuline BIAsp 70 (si IMC  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) avant les repas du matin et de midi, et tous les patients recevaient de la BIAsp 30 avant le repas du soir (comme suggéré par les résultats de l'étude pilote précitée). L'intensification du traitement insulinaire améliore le taux d'HbA<sub>1c</sub> de 9,1 à 7,8% dans les deux groupes (différence de 0,05%, non significative, entre le schéma en 3 injections et le schéma basal-bolus). Les auteurs insistent sur l'avantage d'un schéma plus confortable pour le patient en recourant aux insulines prémixées en 3 injections plutôt qu'à un schéma, *a priori* plus contraignant, de 4 injections.

Une autre étude multicentrique a été réalisée chez 664 patients diabétiques de type 1 (30% des individus recrutés) ou de type 2 (70% de la population étudiée), tous traités pendant une phase de «run-in» avec deux injections quotidiennes d'un mélange d'insuline humaine prémixée (17). Ces patients ont été répartis, de façon aléatoire, en deux groupes traités soit par Mixtard® 30 en 2 injections, soit par insuline BIAsp en 3 injections. Comme dans l'étude précédente, l'insuline BIAsp 70 a été privilégiée chez les sujets non obèses et l'insuline BIAsp 50 a été prescrite

chez les patients obèses avant chaque repas. En cas d'hyperglycémie à jeun, les investigateurs avaient cependant comme instruction de remplacer l'insuline du soir par de l'insuline BIAsp 30 (ce qui a été le cas dans environ 75% des cas, quelle que soit l'insuline BIAsp utilisée au départ). Le schéma en 3 injections a permis d'obtenir une réduction significative du taux d'HbA<sub>1c</sub> de 0,32% ( $p < 0,0001$ ). Cependant, il faut noter que la dose d'insuline avait été augmentée de 10% d'emblée et de 15% au final dans le groupe en 3 injections BIAsp. Dans ce groupe, le risque d'hypoglycémie légère était accru (risque relatif : 1,58;  $p = 0,0038$ ), mais sans augmentation significative du risque d'hypoglycémies graves. La qualité de vie a été estimée comparable dans les deux groupes.

Depuis la réalisation de ces études, il apparaît que la sélection du mélange d'insuline BIAsp en fonction de l'IMC du patient diabétique n'a pas d'utilité clinique et qu'il est préférable de choisir la préparation insulinaire en fonction des excursions glycémiques objectivées selon le moment de la journée. Par ailleurs, ces différentes études n'ont pas permis de mettre en évidence de différences significatives en ce qui concerne l'évolution pondérale dans les différents groupes étudiés, ce qui contraste avec l'étude 4T (7).

Enfin, l'étude Intensimix, réalisée chez 599 patients diabétiques de type 2, a comparé les résultats de deux injections d'insuline BIAsp 30, de 3 injections d'insuline BIAsp 50 et de 3 injections d'insuline BIAsp 70, chaque fois en combinaison avec la metformine (18). La diminution la plus importante du taux d'HbA<sub>1c</sub> a été obtenue avec la triple injection d'insuline BIAsp 50 (- 0,3% par rapport à la BIAsp 30;  $p = 0,004$ ), suite surtout à un meilleur contrôle de la glycémie post-prandiale (- 0,60 mmol/l;  $p = 0,0002$ ). Il est à noter qu'il n'y a pas eu de dégradation notable de la glycémie à jeun avec l'insuline BIAsp 50 dans cette étude de telle sorte que la glycémie moyenne était également réduite (- 0,55 mmol/l;  $p = 0,0001$ ). L'incidence des épisodes hypoglycémiques n'a pas été accrue sous insuline BIAsp 50 par rapport à l'insuline BIAsp 30, contrairement à ce qui a été observé avec l'insuline BIAsp 70. Les doses totales d'insuline étaient globalement comparables entre les 3 groupes. Dans cette étude Intensimix, l'insuline NovoMix® 50 en 3 injections donne donc les meilleurs résultats en termes de rapport efficacité/sécurité.

## CONDITIONS DE REMBOURSEMENT EN BELGIQUE

NovoMix® 50, tout comme NovoMix® 30 (et bientôt NovoMix® 70), ne fait l'objet d'un remboursement en catégorie A que si elle est utilisée pour le traitement des patients atteints de diabète répondant à un des deux critères suivants :

1. Patient entrant dans une convention d'auto-régulation du diabète n° 786 ou n° 7867 avec obligation de respecter les conditions de cette convention.

2. En cas de diabète de type 2, la spécialité peut également être remboursée lorsqu'elle est utilisée en combinaison ou non avec un traitement oral, chez des patients ayant un taux d'HbA<sub>1c</sub> > 7,5% sous antidiabétiques oraux et/ou insuline.

Sur base d'un rapport motivé établi par le médecin traitant, le médecin-conseil délivre au bénéficiaire l'autorisation avec une validité limitée à 12 mois maximum. L'autorisation de remboursement peut être prolongée pour de nouvelles périodes de 12 mois maximum sur base de l'envoi au médecin-conseil de l'organisme assureur, d'une nouvelle demande du médecin traitant. Dans le cas des patients non conventionnés, le médecin doit attester qu'il dispose d'un taux d'HbA<sub>1c</sub>, datant de moins de 3 mois, dont la valeur est < 7% (résultat biologique à annexer à la demande). En effet, si tel n'est pas le cas, on peut conclure que le contrôle glycémique est sous-optimal et qu'il y a intérêt à intensifier le schéma insulinique en le couplant à une auto-surveillance glycémique régulière, stratégie qui est remboursée dans le cadre des conventions sus-mentionnées.

Ces insulines analogues ont fait l'objet d'un remboursement conditionnel en Belgique en raison d'un coût plus élevé que les insulines humaines (19). Il faut cependant noter que le surcoût est relativement limité pour les insulines prémixées à base d'analogue ultra-rapide, contrairement à ce qui est observé pour les analogues assurant une meilleure couverture basale (glargine, detemir). Une analyse pharmaco-économique comparative réalisée aux Etats-Unis a abouti à des conclusions favorables quant à l'utilisation des insulines BIAsp dans le traitement du diabète de type 2 par comparaison avec l'utilisation de l'insuline glargine (20).

## RECOMMANDATIONS PRATIQUES

Les profils pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'insuline BIAsp 50 et les résultats des études cliniques disponibles pla-

cent préférentiellement l'insuline NovoMix® 50 dans un schéma en 3 injections d'insuline par jour (une injection avant les 3 repas principaux). Cette stratégie peut être conseillée après l'échec de deux injections d'insuline NovoMix® 30 matin et soir, en raison de la persistance d'un taux d'HbA<sub>1c</sub> au-dessus des objectifs (> 7%) et/ou de la survenue d'hypoglycémies si l'on augmente trop la dose d'insuline du matin pour tenter de contrôler au mieux la glycémie de fin d'après-midi. Le schéma qui paraît le plus approprié est l'injection de NovoMix® 50 avant le repas du matin et de midi, pour contrôler au mieux l'hyperglycémie post-prandiale durant ces deux périodes, et de NovoMix® 30 avant le repas du soir (qui, idéalement, ne doit pas être trop riche en glucides), pour assurer le meilleur contrôle de la glycémie de fin de nuit. Dans ce schéma, la répartition des doses d'insuline la plus habituelle est de 25% de la dose journalière le matin, 25% à midi et 50% le soir, bien entendu à ajuster individuellement en fonction du style de vie du patient (notamment les habitudes alimentaires) et des résultats de l'autosurveillance glycémique (21). Le recours à ce schéma en 3 injections d'insuline prémixée par jour plutôt qu'à un schéma en 4 injections d'insuline par jour (type basal-bolus) doit être envisagé en tenant compte de l'ensemble des caractéristiques individuelles du patient (22).

## CONCLUSIONS

La mise sur le marché de l'insuline NovoMix® 50 (et bientôt de l'insuline NovoMix® 70) offre plus de flexibilité au clinicien qui souhaite traiter son patient diabétique de type 2 avec des préparations prémixées à base d'analogue ultra-rapide. L'administration de cette nouvelle insuline avant le repas permet un meilleur contrôle de l'hyperglycémie post-prandiale que l'insuline NovoMix® 30. L'insuline NovoMix® 50 est généralement injectée avant le petit déjeuner, mais parfois aussi avant le repas de midi. Elle peut aussi être administrée avant le repas du soir, mais souvent on lui préférera à ce moment l'insuline NovoMix® 30 qui permet généralement une meilleure couverture insulinique en fin de nuit et donc un meilleur contrôle de la glycémie à jeun, tout en minimisant le risque d'hypoglycémie nocturne. Un schéma à trois injections de NovoMix® (50 le matin - 50 à midi - 30 le soir) peut s'avérer aussi efficace que 4 injections d'un schéma basal-bolus (insuline aspartate avant les 3 repas plus insuline NPH au coucher), avec l'avantage d'un schéma plus simple.

## BIBLIOGRAPHIE

1. DeWitt DE, Hirsch IB.— Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus : scientific review. *JAMA*, 2003, **289**, 2254-2264.
2. Philips J-C, Radermecker RP.— L'insulinothérapie dans le diabète de type 1. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 322-328.
3. Philips J-C, Scheen AJ.— L'insulinothérapie dans le diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 419-423.
4. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al.— Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 2008, **31**, Oct 22. [Epub ahead of print].
5. Oiknine R, Bernbaum M, Mooradian AD.— A critical appraisal of the role of insulin analogues in the management of diabetes mellitus. *Drugs*, 2005, **65**, 325-340.
6. Hirsch IB.— Insulin analogues. *New Engl J Med*, 2005, **352**, 174-183.
7. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, et al.— Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med*, 2007, **357**, 1716-1730.
8. Garber AJ, Walhen J, Wahl T, et al.— Attainment of glycaemic goals in type 2 diabetes with once-, twice-, or thrice-daily dosing with biphasic insulin aspartate 70/30 (The 1-2-3 study). *Diabetes Obes Metab*, 2006, **8**, 58-66.
9. Gough SC, Tibaldi J.— Biphasic insulin aspart in type 2 diabetes mellitus : an evidence-based medicine review. *Clin Drug Investig*, 2007, **27**, 299-324.
10. Garber AJ.— Premixed insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus. *Drugs*, 2006, **66**, 31-49.
11. Garber AJ, Ligthelm R, Christiansen JS, Liebl A.— Premixed insulin treatment for type 2 diabetes : analogue or human ? *Diabetes Obes Metab*, 2007, **9**, 630-639.
12. Hirao K, Maeda H, Urata S, et al.— Comparison of the pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of biphasic insulin aspart 50 and 30 in patients with type 2 diabetes mellitus : a single-center, randomized, double-blind, two-period, crossover trial in Japan. *Clin Ther*, 2007, **29**, 927-934.
13. Bott S, Tisek C, Heinemann L, et al.— The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of biphasic insulin Aspart 70 (BIAsp 70) are significantly different from those of biphasic insulin Aspart 30 (BIAsp 30). *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2005, **113**, 545-550.
14. Eckers U, Heise T, Kanc K, et al.— Clear differentiations in onset and duration of action are shown with different premixed ratios of biphasic insulin aspart (BIAsp). *Diabetologia*, 2007, **50**, S397, 0963.
15. Ejskjaer N et al.— Comparison of thrice daily high versus medium premixed insulin aspart with respect to evening and overnight glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity Metab*, 2003, **5**, 438-445.
16. Ligthelm RJ, Mouritzen U, Lynggaard H, et al.— Biphasic insulin aspart given thrice daily is as efficacious as a basal-bolus insulin regimen with four daily injections. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2006, **114**, 511-519.
17. Clements MR, Tits J, Kinsley BT, et al.— Improved glycaemic control of thrice-daily biphasic insulin aspart compared with twice-daily biphasic human insulin; a randomized, open-label trial in patients with type 1 or type 2 diabetes. *Diab Obes Metab*, 2008, **10**, 229-237.
18. Cucinotta D, Liebl A, Christiansen JS, et al.— Comparison of the efficacy and safety of three different premixed combinations of biphasic insulin aspartate – a randomised controlled clinical trial in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2007, **50**, S408, 0988.
19. Holleman F, Gale EA.— Nice insulins, pity about the evidence. *Diabetologia*, 2007, **50**, 1783-1790.
20. Ray JA, Valentine WJ, Roze S, et al.— Insulin therapy in type 2 diabetes patients failing oral agents : cost-effectiveness of biphasic insulin aspart 70/30 vs. insulin glargine in the US. *Diabetes Obes Metab*, 2008, **9**, 103-113.
21. Preumont V, Buyschaert M.— L'insuline NovoMix 50 : quid novi ? *Louvain Méd*, 2008, **127**, 310-314.
22. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, et al.— Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents. Prandial premixed (insulin lispro protamine suspension/lispro) versus basal/bolus (glargine/lispro) therapy. *Diabetes Care*, 2008, **31**, 20-25.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr R.P. Radermecker, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique  
E-mail : regis.radermecker@ulg.ac.be