

식후 고혈당의 약물요법

고려대학교 의과대학 내과학교실 내분비내과
류혜진

Pharmacotherapy for Postprandial Hyperglycemia in Type 2 Diabetes

Hye Jin Yoo

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

A growing body of evidence shows that effective postprandial hyperglycemia management in individuals with type 2 diabetes can reduce the risk of diabetic complications and cardiovascular diseases. Therefore, accurate monitoring and effective intervention for postprandial hyperglycemia is very important in routine clinical practice for type 2 diabetes. Therapeutic modalities for the management of postprandial hyperglycemia include oral antidiabetic drugs (alpha glucosidase inhibitor, meglitinide, dipeptidyl peptidase-IV inhibitor), ultra-short-acting insulin analogues, and incretin mimetics. A detailed understanding of the advantages and disadvantages of various pharmacotherapies and a careful understanding of the underlying physical and social situations of each patient will be of great help to determine the appropriate prescription for postprandial hyperglycemia management. (J Korean Diabetes 2012;13:39-43)

Keywords: Hyperglycemia, Type 2 diabetes mellitus, Drug therapy

서 론

식후 고혈당을 효과적으로 조절하는 것이 내당능장애 및 제2형 당뇨병환자의 심혈관질환 발병을 유의하게 감소시킬 수 있다는 여러 연구 결과들이 발표됨에 따라 식후 고혈당에 대한 정확한 평가 및 효과적인 약물 조절 방법은 임상적으로 매우 중요한 주제가 되고 있다. 본 글에서는 식후 고혈당 조절에 주로 사용되고 있는 경구혈당강하제(알파 글루코시데이즈 억제제, 메글리티나이드제, dipeptidyl peptidase-IV 억제제) 및 피하 주사제(초속효성 인슐린, 인크레틴 유사제)의 약제 특성 및 그간의 연구 결과들을 간략히 정리해 보겠다.

본 론

1. 경구혈당강하제

1) 알파 글루코시데이즈 억제제

알파 글루코시데이즈는 소장에서 흡수되지 않은 다당류와 이당류를 단당류로 분해하여 소장에서의 탄수화물 흡수를 촉진시키는 분해 효소이다. 알파 글루코시데이즈 억제제는 이 분해 효소의 활성을 억제하여 주로 소장의 상위부분에서 흡수되던 단당류를 전체 소장에서 흡수되도록 함으로써, 탄수화물의 흡수 속도를 지연시킨다. 이에 속하는 약제로는 아카보스(글루코바이), 보글리보스(베이슨), 미글리톨 등이 있으며, 국내에서는 아카보스와 보글리보스만이 시판되고 있다. 최근 15개의 임상 연구 결과를 종합한 메타 분석에 의하면 아카보스 하루 150 mg를 최장 2년간 단독 투여하였을 때, 당화혈색소 1%의 감소를

보였으며, 이는 바이구아나이드 하루 1,500 mg 투여 시와 유사한 혈당 강하 효과였다[1]. 알파 글루코시데이즈 억제제는 공복 혈당보다는 식후 혈당 감소 효과가 우월한데, 2005년에 Cochrane Library에서 제공한 41개의 임상 연구들의 메타 분석 결과, 최소 12주 이상 알파 글루코시데이즈 억제제 단독 사용 시 평균적으로 41.4 mg/dL (95% CI -48.6~ -34.2)의 식후 혈당 감소 효과를 보였다[2]. 서구인의 일상 식이에는 탄수화물 섭취가 총 에너지 섭취량의 45~55%를 차지하는데 반하여, 우리나라를 비롯한 아시아권에서는 전체 에너지 섭취량 중 탄수화물이 차지하는 비율이 65~70%나 되기 때문에, 알파 글루코시데이즈 억제제의 혈당 강하 효과는 이러한 총 영양 섭취 중 탄수화물이 차지하는 비중을 따라 차이가 발생하게 된다. 실제로, 설폰요소제와 메트폴민의 병합 투여에도 혈당 조절이 용이하지 않은 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 아카보스의 추가 투여 효과를 살펴본 연구들에서 탄수화물 섭취가 많지 않은 서구인을 대상으로 한 연구에서는 아카보스 추가 투여 시 혈당 강하 효과가 미미한 것으로 보고되었지만, 탄수화물 섭취량이 상대적으로 많은 태국인들을 대상으로 한 연구에서는 유의한 식후 혈당 감소 효과를 보였다[3,4]. 아카보스에 대한 가장 대규모의 임상 연구는 2002년에 보고된 STOP NIDDM Trial로 내당능 장애 환자에게 아카보스 100 mg를 하루 3회 평균 3.3년간 투여한 경우 제2형 당뇨병으로의 진행을 효과적으로 예방하였을 뿐만 아니라[5], 심혈관질환 발생률을 49%나 유의하게 감소시켰다(HR, 0.51; 95% CI 0.28~0.95, $P = 0.03$)[6]. Hanefeld 등이 제2형 당뇨병환자에서 아카보스 단독 사용이 심혈관질환 발생에 미치는 영향을 살펴본 7개의 임상 연구를 메타 분석한 결과에서도, 아카보스를 최소 52주 사용한 경우 위약군에 비하여 심혈관질환 발생률이 유의하게 감소하였다(HR, 0.65; 95% CI 0.48~0.88, $P = 0.006$)[7].

알파 글루코시데이즈 억제제를 사용할 경우 소장에서 탄수화물의 흡수가 불완전함에 따라 대장에서 탄수화물의 추가적인 분해로 인하여 지방산, 이산화탄소 및 수소 가스가 발생되고 이에 따라 설사 혹은 복부 팽만감 등의 소화기계 부작용이 약 30% 정도에서 보고된다. 보글리보스는 아카보스와 달리 아밀레이즈는 억제시키지 않고 알파 글루코시데이즈만을 더 선택적으로 억제시키기 때문에 비슷한 혈당 조절 능력에 비하여 소화기계 부작용은 덜한 것으로 알려져 있다. 알파 글루코시데이즈 억제제 단독 사용 시에는 저혈당의 위험성이 없으나, 설폰요소제 등 다른 경구혈당강화제와 병용하면서 저혈당이 발생할 수 있으며, 이 경우에는

알파 글루코시데이즈 억제제의 작용으로 다당류 섭취로는 저혈당 회복이 늦어질 수 있으므로 저혈당 발생 시 반드시 단순당을 섭취하도록 환자에게 교육해야 한다.

2) 메글리티나이드제

메글리티나이드 계열 약제의 작용 원리는 췌장의 베타 세포에 결합하여 K^+ -ATP 채널은 닫고 칼슘 채널을 열어 칼슘을 베타 세포로 유입시킴에 따라 인슐린의 외분비(exocytosis)를 촉진하게 된다. 기존의 설폰요소제 계열 약제와 작용 원리는 같지만 췌장의 결합 부위, 약제 반감기, 작용 개시 및 작용 지속 시간에서는 많은 차이점을 보인다. 메글리티나이드 계열 약제는 복용 10~20분 이후부터 약제 작용이 시작되며, 생물학적 반감기는 60분에서 90분이고, 작용 지속 시간은 설폰요소제 계열 약제가 24시간 내외인 데에 반하여 2~6시간으로 매우 짧기 때문에, 식후 고혈당 조절에 용이하다. 이 계열 약제로는 벤조산 유도체인 레파글리나이드(노보눔)와 미티글리나이드(글루팩스트), 페닐알라닌 유도체인 나테글리나이드(파스틱)가 국내에서 사용되고 있다. 나테글리나이드 단독 사용에 관련된 8개의 임상 연구들을 메타 분석한 결과에 의하면, 나테글리나이드 120 mg 하루 3회 복용을 3개월 이상 지속한 경우 평균 당화혈색소의 감소는 대략 0.75% 정도였는데[1], 이는 다른 인슐린 분비 촉진제 및 메트폴민과 비교하였을 때 다소 낮은 혈당 강하 효과였다. 반면, 같은 계열 약제인 레파글리나이드는 여러 연구에서 설폰요소제 계열 약제와 비교하였을 경우에도 혈당 강하 효과가 열등하지 않았다[8-10]. 이러한 나테글리나이드와 레파글리나이드 사이의 혈당 강하 효과 차이는 두 약제를 직접 비교한 임상 연구에서도 마찬가지로 결과를 보였다. Rosenstock 등이 2004년에 보고한 연구에 의하면 레파글리나이드(최대 4 mg/meal)와 나테글리나이드(최대 120 mg/meal)를 16주간 각각 단독으로 사용하였을 경우, 식후 2시간 동안의 인슐린분비량과 혈당값의 총합은(area under the curve, AUC) 두 군 간에 큰 차이가 없었으나, 공복 혈당(-57 vs -18 mg/dL; $P < 0.001$) 및 당화혈색소(-1.57 vs -1.04%; $P = 0.002$)는 레파글리나이드 투여군에서 유의하게 감소하였다[11]. 이러한 결과의 이유로는 레파글리나이드의 K^+ -ATP 채널 억제 효과가 좀더 강력하고 오랫동안 지속되기 때문인 것으로 분석되었다. 즉, 레파글리나이드는 최대 6시간 이상, 나테글리나이드는 4시간 정도의 약제 지속시간을 갖고 있으며, 췌장의 베타 세포 수용체에 대한 결합력인 0.5 MIT (half maximal inhibitory concentration)값도

레파글리나이드의 경우 5 nmol/L, 나테글리나이드의 경우 7.4 umol/L로 확연한 차이를 보인다[12]. 상기 연구에서 혈당 강하 효과는 레파글리나이드에서 우세하였지만, 그에 따른 체중 증가 및 저혈당의 위험성은 나테글리나이드군에서 유의하게 낮아 대상군별로 선택적인 약제 선택의 중요성을 보여 주었다. 두 약제는 배설 경로에도 차이가 있어 나테글리나이드는 90% 소변, 10%가 담즙으로 배설되는 데에 반하여, 레파글리나이드는 90%에서 담즙으로 소변으로는 8% 정도만이 배설되어 신장 기능이 좋지 않은 경우 레파글리나이드 약제가 선택적으로 사용될 수 있다. 최근 국내 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 기저 인슐린으로 공복 혈당을 조절한 후, 식후 혈당 조절에 있어서 아카보스 100 mg을 매 식전 3회 복용한 경우와 나테글리나이드 120 mg을 매 식전 3회 복용한 경우의 유용성을 살펴본 연구가 발표되었는데, 연구 결과 두 약제 간에 식후 혈당의 변동폭을 조절하는 데에는 유의한 차이가 없었다[13]. 한편 식후 혈당이 200 mg/dL 이상인 제2형 당뇨병환자를 대상으로 나테글리나이드 120 mg을 하루 3회 복용한 경우와 설폰요소제인 글리부라이드 5 mg을 하루 1회 6주간 복용한 경우, 나테글리나이드 군에서 식후 혈당이 더욱 감소하였고, 저혈당의 위험성도 유의하게 낮았다[14]. 따라서, 식사 시간 및 식사량이 불규칙하면서 공복 혈당 조절은 원활한 비교적 초기의 제2형 당뇨병환자군에서는 설폰요소제 계열 약제보다는 메글리티나이드 계열 약제가 더 선택적으로 사용될 수 있겠다.

3) Dipeptidyl peptidase-IV 억제제

인크레틴은 경구 음식물 섭취 후 소장에서 분비되는 호르몬으로 포도당 의존적으로 인슐린 분비를 증가시키고, 글루카곤 농도는 감소시켜 포도당 항상성을 유지하는 데 중요한 역할을 한다. 체내에는 정상적으로 glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP)와 glucagon like peptide-1 (GLP-1)의 두 가지 인크레틴 호르몬이 존재하지만, 분비 1~2분만에 dipeptidyl peptidase-IV (DPP-IV)라는 생체 내 존재하는 분해 효소에 의하여 빠른 속도로 비활성화된다. DPP-IV 억제제는 이러한 인크레틴에 대한 분해 효소의 작용을 억제하여 인크레틴에 의한 인슐린의 분비 증가 효과를 극대화함으로써, 식후 고혈당을 효과적으로 조절하는 약제이다. 현재까지 출시된 DPP-IV 억제제로는 시타글립틴(자누비아), 빌다글립틴(가부스), 삭사글립틴(온글라이자)이 있으며, 이 외에도 약 20개 정도의 DPP-IV 억제제가 개발되어 임상 시험 중에 있다. 시타글립틴 관련 19개의 임상 연구를 메타 분석한 결과

시타글립틴 100 mg을 하루 1회 1년 가량 복용하였을 때, 당화혈색소가 0.75% 감소하였다[1]. 하지만, 현재까지는 당화혈색소 이외에 표준 식사 하의 식후 고혈당의 개선 정도나, 혈당의 변동 폭(glycemic excursion) 등의 다양한 지표를 통하여 DPP-IV 억제제의 혈당 강하 효과를 타 약제와 직접적으로 비교한 임상 연구는 매우 제한적이다. 또한, 이러한 DPP-IV 억제제와 타 경구 혈당강하제의 식후 고혈당 조절의 차이를 바탕으로 심질환 발생에 미치는 영향을 장기간 추적 관찰한 연구 결과도 아직 보고된 바 없다. Marfella 등의 최근 연구에 의하면, 빌다그립틴 50 mg을 하루 2회 복용한 경우가 시타글립틴 100 mg을 하루 1회 복용한 경우에 비하여 지속형 혈당 모니터링 시스템(continuous glucose monitoring system, CGMS)으로 측정된 평균 혈당 진동 폭(mean amplitude of glycemic excursion, MAGE)이 유의하게 감소됨을 확인하였다[15].

DPP-IV 억제제는 기존의 경구혈당강하제에 비하여 저혈당 및 체중 증가의 위험성이 낮다는 장점이 있으며, 우리나라를 비롯한 아시아인의 경우처럼 인슐린분비능이 상대적으로 취약한 비비만형의 초기 제2형 당뇨병환자에게 사용할 경우 혈당 강하 효과가 더욱 두드러지게 나타났다[16,17].

2. 피하 주사 치료제

1) 초속효성 인슐린

정상 성인의 췌장에서 분비되는 인슐린 양은 1일 40~60 U이며, 기저 인슐린 분비 속도는 1~2 U/hr 이고, 전체 인슐린분비량의 50~60%를 차지하는 식후 인슐린은 4~6 U/hr 속도로 분비된다. 기존에 사용되던 속효성 인슐린제(regular insulin, RI)는 피하 주사 후 30분에서 1시간 사이에 혈당 강하 작용을 보이기 시작하므로, 식전 30분에 인슐린 주사 후 식사 때까지 기다려야 하는 불편함이 있었다. 또한, 최대 작용 발현 시간은 주사 후 2~3시간 후 이기 때문에 식사 후 1~2시간 내에 급격히 상승하는 식후 고혈당을 충분히 조절하지 못하고, 투여 4~6시간까지 작용 시간은 지속되어 빈번히 식간 저혈당을 유발하였다. 최근에는 이러한 단점을 극복할 수 있는 여러 인슐린 동족체(insulin analogue)가 개발되어 임상에서 널리 사용되고 있는데, 그 중 초속효성 인슐린 제형으로는 아스팔트(노보래피드), 리스프로(휴마로그), 글루린진(에피드라)이 있으며 중간형으로 제작된 인슐린과 각각 75:25 (휴마로그 믹스 25), 70:30 (노보믹스 30), 50:50 (노보믹스 50, 휴마로그 믹스 50)의 고정된 비율로 섞여 있는 펜 제형도 유용하게 활용되고 있다.

이러한 초속효성 인슐린 동족체들은 작용 개시 시간이 주사 후 15분 이내로 매우 빠르고, 최대 작용 시간은 30~90분이며, 작용 지속시간은 3~4시간으로 짧기 때문에 식사에 따른 혈당 변화에 부합되는 매우 이상적인 작용 패턴을 갖고 있다. 실제로, 제2형 당뇨병환자에게 Insulin aspart 30 (30% aspart, 70% protaminated aspart)을 투여한 경우가 human insulin 30 (30% regular insulin, 70% NPH insulin) 투여 시보다 식후 혈당 상승 폭을 유의하게 감소시켰다(16.6 ± 4.5 vs 20.1 ± 4.9 mmol/L, $P < 0.001$)[18]. 최근, Farcasiu 등은 조절되지 않는 제2형 당뇨병환자를 대상으로 Insulin lispro mix 50/50 하루 3회 투여와 Insulin lispro mix 75/25 혹은 Insulin aspart 70/30 하루 2회 투여의 16주간 치료 효과 및 안정성을 비교한 연구 결과를 발표하였다[19]. 연구 결과, 당화혈색소로 평가된 혈당 강하 효과에 있어서는 Insulin lispro mix 50/50 3회 투여군과 Insulin lispro mix 75/25 2회 투여군에서 유의한 차이는 없었지만, 점심 식후 고혈당 및 야간 저혈당은 Insulin lispro mix 50/50 3회 투여군에서 유의하게 감소하였다. 따라서, 식후 고혈당의 효과적인 조절을 위해서는 환자 개인별의 식사량 및 활동량의 일중 변동성, 생활 패턴의 규칙성 등에 따라서 다양하게 인슐린의 제형 및 투여 방법을 선택해야 한다.

2) 인크레틴 유사체

인크레틴 유사체는 DPP-IV에 대한 저항성을 갖고 GLP-1 수용체에 작용할 수 있는 약제로 개발되었으며, 엑세나타이드(바이에타)와 리라글루타이드(빅토자)가 대표적이다. 인크레틴 유사체는 포도당 농도에 의존적으로 인슐린 분비를 촉진시키고, 글루카곤 분비는 억제하기 때문에 식후 혈당 조절에 유용하게 사용될 수 있다. Nauck 등은 경구혈당강하제로 혈당 조절이 원활하지 않은 제2형 당뇨병환자 501명을 대상으로 엑세나타이드 하루 2회 추가 주사한 경우와, Insulin aspart 70/30을 하루 2회 추가 주사한 경우의 치료 효과를 비교하였다[20]. 연구 결과, 52주 후에 두 군 간의 당화혈색소로 평가된 혈당 강하 효과는 유의한 차이가 없었으나, 매 식후 혈당은 엑세나타이드군에서 유의하게 감소하였고, 저혈당 발생도 엑세나타이드군에서 유의하게 적었다. 하지만, DPP-IV 억제제와 마찬가지로 인크레틴 유사체 계열의 약제에 대해서도 다른 혈당강하제와 식후 고혈당의 개선 정도를 직접적으로 비교 분석한 연구는 현재까지 매우 제한적이며, 인크레틴 유사체 사용 시 식후 혈당 조절 정도에 따른 장기적인 당뇨 합병증 및 심혈관질환의 발생 빈도의 차이를 보는 연구 결과들도 추가되어야겠다.

결론

당뇨 합병증 및 심혈관질환 발생에 식후 고혈당의 역할이 부각되면서, 식후 혈당을 효과적으로 모니터링하고 적절한 약물을 처방하는 것은 임상적으로 매우 중요하다. 경구혈당강하제로는 알파 글루코시데이스 억제제, 메글리티나이드 및 DPP-IV 억제제가, 피하 주사제로는 초속효성 인슐린 및 인크레틴 유사체가 식후 혈당을 효과적으로 조절할 수 있다. 각각 약제 별로의 장단점, 부작용 및 금기사항을 올바르게 숙지하고 환자 개개인이 가지고 있는 동반 질환 및 생활 패턴의 차이를 면밀하게 파악함으로써 올바른 맞춤형 식후 혈당 조절 약제 처방이 가능할 것이다.

참고문헌

1. Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E, Cheng JE, Gerstein HC. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:1859-64.
2. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP, Van de Lisdonk EH, Rutten GE, Van Weel C. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD003639.
3. Rodier M, Richard JL, Monnier L, Mirouze J. Effect of long term acarbose (Bay g 5421) therapy on metabolic control of non insulin dependent (type II) diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 1988;14:12-4.
4. Vannasaeng S, Ploybutr S, Nitiyanant W, Peerapatdit T, Vichayanrat A. Effects of alpha-glucosidase inhibitor (acarbose) combined with sulfonylurea or sulfonylurea and metformin in treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Med Assoc Thai* 1995;78:578-85.
5. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-7.
6. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003;290:486-94.
7. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T, Neuser D, Petzinna D, Rupp M. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: meta-analysis of seven long-term studies. *Eur Heart J* 2004;25:10-6.
8. Landgraf R, Bilo HJ, Müller PG. A comparison of repaglinide and glibenclamide in the treatment of type 2 diabetic patients previously treated with sulphonylureas. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:165-71.

9. Marbury T, Huang WC, Strange P, Lebovitz H. Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;43:155-66.
10. Wolffenbuttel BH, Landgraf R. A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. Dutch and German Repaglinide Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:463-7.
11. Rosenstock J, Hassman DR, Madder RD, Brazinsky SA, Farrell J, Khutoryansky N, Hale PM; Repaglinide Versus Nateglinide Comparison Study Group. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study. *Diabetes Care* 2004;27:1265-70.
12. Hu S, Wang S, Fanelli B, Bell PA, Dunning BE, Geisse S, Schmitz R, Boettcher BR. Pancreatic beta-cell K(ATP) channel activity and membrane-binding studies with nateglinide: A comparison with sulfonylureas and repaglinide. *J Pharmacol Exp Ther* 2000;293:444-52.
13. Kim MK, Suk JH, Kwon MJ, Chung HS, Yoon CS, Jun HJ, Ko JH, Kim TK, Lee SH, Oh MK, Rhee BD, Park JH. Nateglinide and acarbose for postprandial glucose control after optimizing fasting glucose with insulin glargine in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;92:322-8.
14. Bellomo Damato A, Stefanelli G, Laviola L, Giorgino R, Giorgino F. Nateglinide provides tighter glycaemic control than glyburide in patients with Type 2 diabetes with prevalent postprandial hyperglycaemia. *Diabet Med* 2011;28:560-6.
15. Marfella R, Barbieri M, Grella R, Rizzo MR, Nicoletti GF, Paolisso G. Effects of vildagliptin twice daily vs. sitagliptin once daily on 24-hour acute glucose fluctuations. *J Diabetes Complications* 2010;24:79-83.
16. Lim S, An JH, Shin H, Khang AR, Lee Y, Ahn HY, Yoon JW, Kang SM, Choi SH, Cho YM, Park KS, Jang HC. Factors predicting therapeutic efficacy of combination treatment with sitagliptin and metformin in type 2 diabetic patients: the COSMETIC Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011 Sep 29 [Epub]. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04240.x>.
17. Mohan V, Yang W, Son HY, Xu L, Noble L, Langdon RB, Amatruda JM, Stein PP, Kaufman KD. Efficacy and safety of sitagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes in China, India, and Korea. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83:106-16.
18. Hermansen K, Colombo M, Storgaard H, Østergaard A, Kølendorf 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.
19. Farcasiu E, Ivanyi T, Mozejko-Pastewka B, Birkus Z, Csog J, Kowalska I, Coetzer TF, Bulgurlu S, Schinzel B, Kiljanski J. Efficacy and safety of prandial premixed therapy using insulin lispro mix 50/50 3 times daily compared with progressive titration of insulin lispro mix 75/25 or biphasic insulin aspart 70/30 twice daily in patients with type 2 diabetes mellitus: a randomized, 16-week, open-label study. *Clin Ther* 2011;33:1682-93.
20. Nauck MA, Duran S, Kim D, Johns D, Northrup J, Festa A, Brodows R, Trautmann M. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007;50:259-67.