



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Biuro Prezesa

***Analiza skuteczności klinicznej i praktycznej
oraz bezpieczeństwa stosowania
insuliny ludzkiej w porównaniu do analogów insuliny ludzkiej
oraz mieszanek insuliny ludzkiej z insuliną NPH w porównaniu
do mieszanek analogów insuliny ludzkiej z protaminą
Przegląd systematyczny***

Raport Nr: AOTMiT-BP-434-2/2015

Warszawa, czerwiec 2015

Zastosowane skróty:

BHI - (ang. biphasic human insulin) dwufazowa insulina ludzka

FG – (ang. fasting glucose) – poziom glikemii na czczo

HTA - (ang. *health technology assessment*) ocena technologii medycznych

IS – istotny statystycznie

MZ - Ministerstwo Zdrowia

NFZ- Narodowy Fundusz Zdrowia

NS – nieistotny statystycznie

NOS – Newcastle-Ottawa Scale

RAI – (ang. rapid-acting insulin analogue) szybko działający analog insuliny

RHI – (ang. regular human insulin) insulina ludzka

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	4
2. Problem decyzyjny	5
2.1. Populacja.....	5
2.2. Interwencje oceniane i komparatory	5
2.2.1. Interwencje	5
2.2.2. Komparatory	6
3. Wytyczne dotyczące kwalifikacji do leczenia insuliną	9
3.1. Rekomendacje kliniczne	9
4. Wskazanie dowodów naukowych.....	11
4.1. Analiza kliniczna.....	11
4.1.1. Metodologia	11
4.1.2. Strategia wyszukiwania	12
4.1.3. Selekcja dowodów naukowych.....	12
4.1.4. Ocena wiarygodności włączonych publikacji	13
4.2. Wyniki.....	13
4.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna i bezpieczeństwo w opracowaniach wtórnych	14
4.2.2. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo w badaniach obserwacyjnych.....	34
5. Wnioski	38
5.1. Ograniczenia	41
6. Piśmiennictwo.....	42
7. Załączniki.....	44

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak
pisma zlecającego

26.03.2015
PLA.4600.91.2015.RS

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej

Różnice w ocenie skuteczności klinicznej, skuteczności praktycznej oraz bezpieczeństwie stosowania:

- 1) Insuliny ludzkiej (insulinum humanum) w porównaniu do analogów insuliny ludzkiej: insulinum lisprum, insulinum glulisinum, insulinum aspartum;
 - 2) Mieszanek insuliny ludzkiej z insuliną NPH (insulinum humanum + insulinum isophanum) w porównaniu do mieszanek analogów insuliny ludzkiej z protaminą tj.: insulinum lisprum + insulinum lisprum zinci protaminati, insulinum aspartum + insulinum aspartum protaminati.
-

Typ zlecenia: Przygotowanie opinii Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
-

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: Zlecenie dotyczy przygotowania opinii Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w zakresie różnic dotyczących skuteczności klinicznej, skuteczności praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania insulin ludzkich oraz ich analogów populacji chorych z rozpoznaną cukrzycą typu 1 oraz cukrzycą typu 2. Dodatkowo w przypadku stwierdzenia różnic na korzyść jednego z preparatów należy przedstawić uzasadnienie zawierające wyniki badań dokumentujące wyższość danej technologii.

Tryb zlecenia: Zlecenie z art. 31n pkt. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

2.1. Populacja

Ocenianą populację stanowią pacjenci cukrzycą typu 1 oraz pacjenci z cukrzycą typu 2. W przypadku pacjentów z cukrzycą typu 1 insulinoterapia jest leczeniem z wyboru., więc każdy pacjent z tym rozpoznaniem będzie kwalifikowany do leczenia.

W przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2, która dotyczy osób dorosłych, leczenie insuliną jest wprowadzane po nieskuteczności terapii doustnej. Na podstawie przeglądu wytycznych i rekomendacji dotyczących stosowania insulin określono charakterystykę populacji, która kwalifikuje się do leczenia insuliną. W ramach niniejszego przeglądu uwzględniono również leczenie cukrzycy u kobiet ciężarnych.

2.2. Interwencje oceniane i komparatory

2.2.1. Interwencje

Przedmiotem niniejszej oceny są preparaty insuliny ludzkiej (insulinum humanum) oraz mieszanki insuliny ludzkiej z insuliną NPH (insulinum humanum + insulinum isophanum)

1) INSULINA LUDZKA (INSULINUM HUMANUM)

Wskazanie: Cukrzyca wymagająca leczenia insuliną; leczenie ostrych powikłań cukrzycy, u chorych na cukrzycę poddawanych zabiegom operacyjnym.

Dawkowanie: Ustalane indywidualnie na podstawie kontroli glikemii. Podawana 15-30 min. przed posiłkami. Najczęściej stosowana w modelu intensywnego leczenia insuliną, zwykle 3x dziennie przed posiłkiem. Może być również stosowana w modelu konwencjonalnego leczenia insuliną, najczęściej jako dodatkowa dawka przed obiadem.

Przeciwwskazanie: Nadwrażliwość na określony preparat insuliny ludzkiej.

Preparaty na rynku polskim zawierające insulinę ludzką:

- Actrapid Penfill (roztwór do wstrzykiwań)
- Gensulin R (roztwór do wstrzykiwań)
- Humulin R (roztwór do wstrzykiwań)
- Insuman Rapid (roztwór do wstrzykiwań)

- Insuman Rapid SoloStar (roztwór do wstrzykiwań)
- Polhumin R (roztwór do wstrzykiwań)

Aktualny status refundacyjny: ryczałt

2) MIESZANKA INSULINY LUDZKIEJ Z INSULINĄ NPH (INSULINUM HUMANUM + INSULINUM ISOPHANUM)

Wskazanie: Cukrzyca wymagająca leczenia insuliną.

Dawkowanie: Ustalane indywidualnie na podstawie kontroli glikemii. Podawana zwykle 30-60 min. Przed posiłkami. Insulina izofanowa najczęściej podawana 1x dziennie przed snem, rzadziej 2x dziennie

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na określony preparat insuliny ludzkiej, hipoglikemia.

Preparaty na rynku polskim zawierające insulinę ludzką:

- Gensulin N (zaw. do wstrzykiwań)
- Humulin N (zaw. do wstrzykiwań)
- Insulatard Penfill (zaw. do wstrzykiwań)
- Insuman Basal (zaw. do wstrzykiwań)
- Insuman Basal SoloStar (zaw. do wstrzykiwań)
- Polhumin N (zaw. do wstrzykiwań)

Aktualny status refundacyjny: ryczałt

2.2.2. Komparatory

Komparatorami ocenianych interwencji są:

- 1) analogi insuliny ludzkiej (insulinum lisprum, insulinum glulisinum, insulinum aspartum) dla interwencji insulina ludzka
- 2) mieszanki analogów insuliny ludzkiej z protaminą (insulinum lisprum + insulinum lisprum zinci protaminati, insulinum aspartum + insulinum aspartum protaminati) dla interwencji: mieszanki insuliny ludzkiej z insuliną NPH

1 A) INSULINA LISPRO (INSULINUM LISPRUM)

Wskazanie: Cukrzyca typu 1 i 2.

Dawkowanie: Podawana we wstrzyknięciach (ramię, udo, pośladek, brzuch) lub za pomocą osobistej pompy insulinowej, bezpośrednio przed posiłkiem i w razie potrzeby – wkrótce po posiłku. Najczęściej podawana w modelu intensywnego leczenia insuliną; zwykle 3x dziennie przed głównymi posiłkami. Może być także podawana w modelu konwencjonalnego leczenia insuliną dwufazową najczęściej jako dodatkowa dawka przed obiadem. Można stosować w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi, pochodnymi sulfonilomocznika i/lub metforminy.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, hipoglikemia.

Preparaty na rynku polskim zawierające insulinę lispro: Humalog (roztwór do wstrzykiwań)

Aktualny status refundacyjny: ryczałt

1 B) INSULINA GLULIZYNOWA (INSULINUM GLULISINUM)

Wskazanie: Cukrzyca wymagająca leczenia insuliną u dorosłych, młodzieży i dzieci po 6. r. ż.

Dawkowanie: We wstrzyknięciach w powłoki brzuszne, udo, mięsień naramienny albo w ciągłym wlewie, 0-15 min. przed posiłkiem lub zaraz po nim. Lek należy stosować w schematach, w których stosuje się również preparat będący połączeniem insuliny szybko działającej i o pośrednim czasie działania lub insulinę o długim okresie działania bądź analog insuliny podstawowej; można go również stosować z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi. Nie należy mieszać insuliny glulizynowej z preparatami innymi niż ludzka insulina izofanowa (NPH)

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, hipoglikemia.

Preparaty na rynku polskim zawierające insulinę glulizynową:

- Apidra (roztwór do wstrzykiwań)
- Apidra SoloStar (roztwór do wstrzykiwań)

Aktualny status refundacyjny: ryczałt

1 C) INSULINA ASPART (INSULINUM ASPARTUM)

Wskazanie: Cukrzyca wymagająca leczenia insuliną u dorosłych i dzieci po 2. r. ż.

Dawkowanie: Podawać bezpośrednio przed posiłkiem w obrębie powłok brzusznych, w udo, okolice naramienną lub pośladek. Stosowana najczęściej w modelu intensywnego leczenia insuliną, zwykle 3x dziennie przed głównymi posiłkami. Może być również podawana w modelu konwencjonalnego leczenia insuliną dwufazową, najczęściej jako dodatkowa dawka przed obiadem (leczenie intensyfikowane).

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu.

Preparaty na rynku polskim zawierające insulinę aspart: NovoRapid Penfill (roztwór do wstrzykiwań)

Aktualny status refundacyjny: ryczałt

2 A) INSULINA LISPRO Z ZAWIESINĄ PROTAMINOWĄ INSULINY LISPRO (INSULINUM LISPRUM + INSULINUM LISPRUM ZIMCI PROTAMINATI)

Wskazanie: Cukrzyca wymagająca leczenia insuliną, niewymagająca intensywnej insulinoterapii.

Dawkowanie: Podawać przed posiłkiem lub (jeśli zachodzi taka konieczność) bezpośrednio po nim

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu.

Preparaty na rynku polskim zawierające insulinę lispro z zawiesiną protaminową insuliny:

- Humalog Mix 25 (zaw. do wstrzykiwań)
- Humalog Mix 50 (zaw. do wstrzykiwań)

Aktualny status refundacyjny: ryczałt

2 B) INSULINA ASPART Z INSULINĄ ASPART PROTAMINOWĄ (INSULINUM ASPARTUM+INSULINUM ASPARTUM PROTAMINATI)

Wskazanie: Cukrzyca wymagająca leczenia insuliną, niewymagająca intensywnej insulinoterapii, u dorosłych i dzieci po 10. r. ż.

Dawkowanie: Najczęściej stosowana w modelu konwencjonalnego leczenia insuliną. Podawać przed posiłkiem lub (jeśli zachodzi taka konieczność) bezpośrednio po nim.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu.

Preparaty na rynku polskim zawierające insulinę aspart z insuliną aspart protaminową:

- NovoMix 30 Penfill (zaw. do wstrzykiwań)
- NovoMix 50 Penfill (zaw. do wstrzykiwań)

Aktualny status refundacyjny: ryczałt

3. Wytyczne dotyczące kwalifikacji do leczenia insuliną

3.1. Rekomendacje kliniczne

W celu odnalezienia aktualnych wytycznych dotyczących wskazań do insulinoterapii w cukrzycy typu 1 i 2, przeprowadzono przeszukanie stron internetowych towarzystw naukowych oraz baz informacji medycznej. Odnaleziono 8 publikacji dotyczących wytycznych, w których przedstawiono zalecenia do insulinoterapii.

Kraj/region/ Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja/ Uwagi
Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2014	<ul style="list-style-type: none"> • Cukrzyca typu 1, zalecana intensywna insulinoterapia, przy zastosowaniu wielokrotnych wstrzyknięć, lub wlewu podskórnego • Cukrzyca typu 2, wskazania do rozpoczęcia insulinoterapii: nieskuteczność leków doustnych, ciąża, cukrzyca typu LADA, cukrzyca związana z mukowiscydozą. • Algorytm insulinoterapii wskazuje na stosowanie insuliny NPH lub analogu długodziałającego, bez wyraźnego różnicowania.
Canadian Diabetes Association 2013	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z cukrzycą typu 1 powinni mieć włączone leczenie insuliną niezwłocznie po postawieniu diagnozy • Podanie szybko działających analogów insuliny w połączeniu z właściwą insuliną bazalną powinny być stosowane zamiast insuliny ludzkiej w celu redukcji częstości hipoglikemii
University Hospitals of Leicester 2013	<p>Wytyczne w leczeniu cukrzycy typu 2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Insulina zwierzęca nie jest zalecana • Początkowo, raz dziennie wieczorem, lub dwa razy dziennie zaleca się wstrzykiwanie insuliny ludzkiej NPH • Jako alternatywę można rozważyć stosowanie długodziałających analogów • W przypadku $HbA1c \geq 7.5$ mmol/mol lub 9% należy rozważyć podawanie dwa razy dziennie mieszanki insuliny ludzkiej • W przypadku preferencji pacjenta co do czasu podawania zastrzyku lub problemów z hipoglikemią zalecane jest podawanie krótko działających mieszanek analogów insuliny
International Diabetes Federation 2012	<ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu cukrzycy typu 2 Insulina NPH oraz analogi długodziałające wskazane do rozpoczęcia leczenia
International Diabetes Federation, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes 2011	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci powinni mieć dostęp zarówno do szybko i długo działających analogów insuliny jak i do insuliny NPH i insuliny ludzkiej • Kombinacja insuliny NPH z insuliną ludzką może stanowić sposób kontrolowania poziomu glukozy we krwi
Leicestershire Medicines Strategy Group 2011	<ul style="list-style-type: none"> • W cukrzycy typu 1 u dzieci zalecane jest stosowanie szybko działającej insuliny. Długodziałająca insulina ludzka powinna być przeznaczona dla pacjentów dorosłych • W cukrzycy typu 2 zaleca się używanie długodziałającej insuliny ludzkiej zamiast analogów, które powinny być stosowane tylko w określonych przypadkach.
Szkocja, SIGN, 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie cukrzycy typu 1 u dorosłych powinno opierać się na regularnym podawaniu insuliny ludzkiej lub szybko działających analogów

Kraj/region/ Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja/ Uwagi
	<ul style="list-style-type: none">• Analogi insuliny są rekomendowane w leczeniu cukrzycy typu 1 u osób dorosłych, które mają silną lub nocną hipoglikemie.• Dzieci i młodzież mogą używać zarówno analogów insuliny jak i insuliny NPH w leczeniu cukrzycy typu 1• W leczeniu cukrzycy typu 2 szybko działające analogi insuliny lub insulina ludzka mogą być stosowane dla zwiększenia lub utrzymania poziomu glukozy.
NICE 2009	<ul style="list-style-type: none">• W cukrzycy typu 2 zalecane jest rozpoczęcie insulinoterapii insuliną ludzką NPH jeden raz wieczorem, lub dwa razy w ciągu dnia.• W określonych przypadkach zaleca się rozważenie podawania analogów długodziałających• W przypadku HbA1c \geq 9% należy rozważyć podawanie dwa razy dziennie mieszanki insuliny ludzkiej• W przypadku problemów z hiperglikemią lub wzroście glukozy po posiłku zalecane jest podawanie krótko działających analogów mieszanek ludzkich

4. Wskazanie dowodów naukowych

4.1. Analiza kliniczna

Celem analizy jest porównanie skuteczności i bezpieczeństwa insuliny ludzkiej oraz mieszanek insuliny ludzkiej względem wybranych komparatorów.

4.1.1. Metodologia

W trakcie niniejszego przeglądu systematycznego przeprowadzono następujące zadania:

1. Zdefiniowano problem zdrowotny wg schematu PICO
2. Ustalono kryteria włączenia i wykluczenia badań (a priori)
3. Opracowano strategię wyszukiwania
4. Przeszukano bazy informacji medycznej
5. Dokonano selekcji badań i oceniono ich wiarygodność
6. Dokonano jakościowej oceny odnalezionych dowodów naukowych
7. Opracowano wnioski końcowe.

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia do przeglądu systematycznego

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> Pacjenci z cukrzycą typu 1 lub typu 2	-
<u>Interwencja:</u> Insulina ludzka (insulinum humanum)	Przed oceną kliniczną nie ograniczono charakterystyki interwencji ani komparatorów pod względem dawkowania i schematów zastosowania (monoterapia / leczenie skojarzone), aby nie ograniczać ich oceny bez sprawdzenia które z proponowanych schematów są najbardziej skuteczne i bezpieczne.
<u>Komparator:</u> analogi insuliny ludzkiej: insulinum lisprum, insulinum glulisinum, insulinum aspartum;	
<u>Interwencja:</u> mieszanki insuliny ludzkiej z insuliną NPH (insulinum humanum + insulinum isophanum)	
<u>Komparator:</u> mieszanki analogów insuliny ludzkiej z protaminą: insulinum lisprum + insulinum lisprum zinci protaminati, insulinum aspartum + insulinum aspartum protaminati	
<u>Rodzaj badania:</u> opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego. Do analizy włączano wyłącznie badania pełnotekstowe.	Do przeglądu włączane zostaną dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Jeśli badania RCT z wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy. Jeśli badania obserwacyjne nie zostaną znalezione, opisy serii przypadków zostaną włączone.
<u>Punkty końcowe:</u> zgon/przeżycie, zachorowalność/wyleczenie; zdarzenia niepożądane	Szczególnie brano pod uwagę punkty końcowe wskazane w zleceniu Ministra Zdrowia Skuteczność: - redukcja poziomu HbA1c - redukcja poziomu glikemii na czczo

Opis	Komentarz
	Bezpieczeństwo stosowania: - występowanie hipoglikemii (w tym hipoglikemii ciężkiej)

4.1.2.Strategia wyszukiwania

Strategię wyszukiwania zbudowano w oparciu o słowa kluczowe opisujące populację oraz stosowane interwencje, które połączono operatorem „AND”.

Ze względu na brak publikacji uwzględniających wszystkie rozpatrywane technologie przeprowadzono ponowne wyszukiwanie za pomocą haseł : human insulin, protamine, lispro, isophane, aspart, glulisine, Szczegółowe wyniki przeszukiwania baz przedstawiono w załączniku do przeglądu. Przeprowadzono analizę tytułów i abstraktów odnalezionych publikacji, włączając do przeglądu te spełniające kryteria włączenia, zgodnie z poniższym diagramem PRISMA. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 16.05.2015.

„INSULIN AND DIABETES” z wyszukiwaniem słów kluczowych w całym tekście publikacji

Przeszukano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline via Pubmed
- Ovid SP
- Cochrane Library
- Clinical Trials

W trakcie wyszukiwania zastosowano filtry:

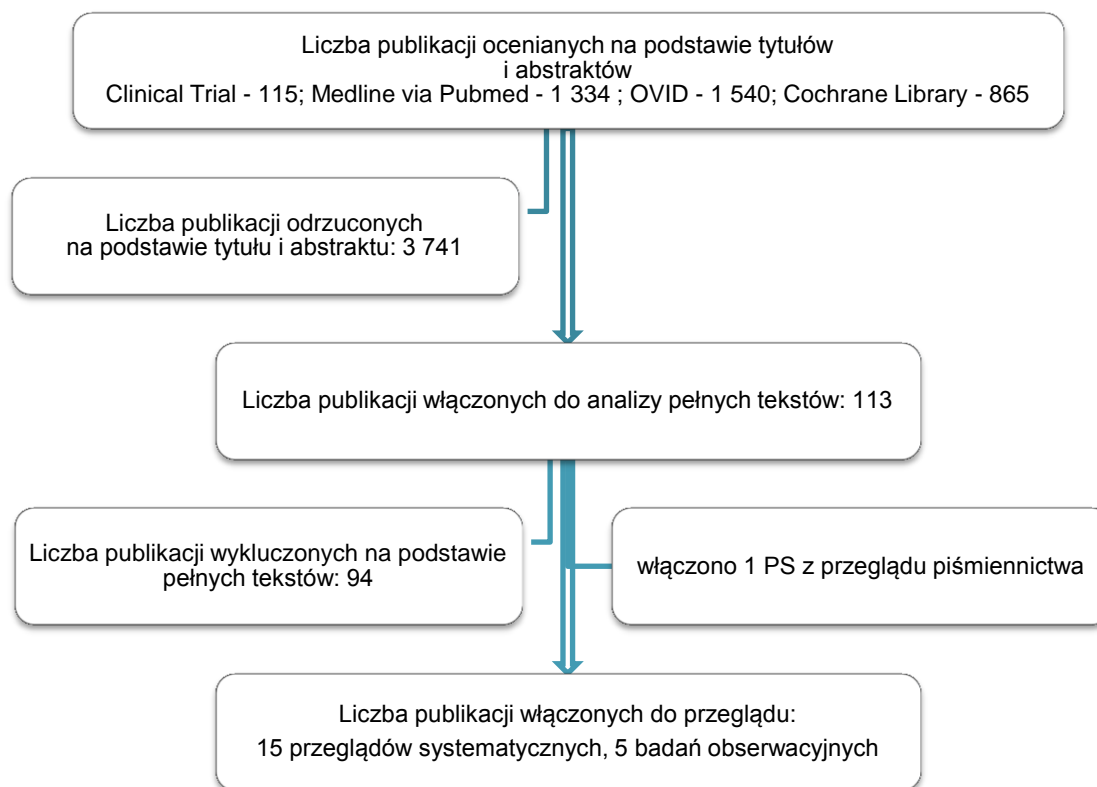
- populacja ludzka
- czas publikacji: do 10 lat wstecz
- język publikacji: polski i angielski
- rodzaj badania: badanie kliniczne (niezależnie od fazy badania), przegląd, przegląd systematyczny, metaanaliza.

Z uwagi na fakt, że ostatni opublikowany przegląd systematyczny włączony do niniejszego przeglądu opublikowano w 2013 roku, przeszukano dodatkowo bazy pod kątem sprawdzenia, czy po dacie ostatniego wyszukiwania opublikowana randomizowane badania kliniczne, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszego przeglądu.

4.1.3.Selekcja dowodów naukowych

Selekcji dowodów naukowych dokonywano zgodnie z przedstawionym poniżej schematem. W pierwszej kolejności na podstawie tytułów i abstraktów, następnie w oparciu o pełne teksty.

Schemat 1. Diagram PRISMA przeprowadzonego przeglądu.



Do niniejszej oceny włączono badania wyłącznie w oparciu o publikacje pełnotekstowe, z uwagi na fakt, że nie ma możliwości pełnej oceny wiarygodności w oparciu o abstrakty i doniesienia konferencyjne.

4.1.4. Ocena wiarygodności włączonych publikacji

- Wiarygodność włączonych opracowań wtórnych oceniano z wykorzystaniem kryteriów Cooka. Aby przegląd mógł być uznany za systematyczny, 4 z 5 kryteriów powinny być spełnione.
 - Sprecyzowane pytanie kliniczne
 - Pełna strategia wyszukiwania
 - Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia pierwotnych badań klinicznych
 - Ocena krytyczna wiarygodności włączonych badań
 - Prawidłowa jakościowa i/lub ilościowa synteza wyników włączonych do opracowania badań klinicznych
- Wiarygodność włączonych badań obserwacyjnych oceniano na podstawie zalecanej przez Wytyczne skali NOS wskazującej na konieczność oceny selekcji pacjentów, metod zbierania wyników oraz zapewnienia porównywalności grup.

4.2. Wyniki

Do niniejszego przeglądu włączono 14 opracowań wtórnych oraz 6 badań obserwacyjnych.

Wskazanie	Liczba i rodzaj odnalezionych doniesień
Cukrzyca typu 1	3 przeglądy systematyczne (Conegero Sanches 2013, Gonzalez Blanco 2011, Jacobsen 2009) 0 badań obserwacyjnych
Cukrzyca typu 2	4 przeglądy systematyczne (Mannucci 2009, AHRQ 2008, Qayyum 2008, Gough Tibaldi 2007) 3 badania obserwacyjne (Colatrella 2013, Rathmann 2013, Shah 2009)
Cukrzyca typu 1 i typu 2	8 przeglądów systematycznych (Heller 2013, Rys 2011, Whyte 2011, Siebenhofer 2009, Singh 2009, CADTH 2008, Gough 2007, Plank 2005) 1 badanie obserwacyjne (Morgan 2011)
Cukrzyca ciężarnych	1 badanie obserwacyjne (wspomniana powyżej publikacja Colatrella 2013)
Brak rozróżnienia na typ cukrzycy	1 badanie obserwacyjne (Cammarota 2013)

Podsumowanie odnalezionych przeglądów ze względu na cel, charakterystykę oraz zakres zebranych i ocenionych danych przedstawiono w tabeli poniżej.

4.2.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna i bezpieczeństwo w opracowaniach wtórnych

Do przeglądu włączano opracowania wtórne, które zostały ocenione jako systematyczne wg kryteriów Cooka. Do przeglądu nie włączano badań ocenionych na mniej niż 4 pkt. Były one uznawane jako przeglądy niesystematyczne.

Tabela 2. Ocena systematyczności opracowań wtórnych włączonych do analizy

Publikacja	OCENA SYSTEMATYCZNOŚCI OPRACOWANIA WTÓRNEGO wg COOKA
Conegero Sanches 2013	5/5
Heller 2013	4/5 (brak opisu metodyki oceny wiarygodności badań włączonych do PS)
Gonzalez Blanco 2011	5/5
Rys 2011	5/5
Whyte 2011	4/5 (brak kryteriów włączenia / wyłączenia badań)
Jacobsen 2009	4/5 (brak opisu metodyki oceny wiarygodności badań włączanych do PS)
Mannucci 2009	5/5
Siebenhofer 2009	5/5
Singh 2009	5/5
AHRQ 2008	5/5
CADTH 2008	5/5
Gough Tibaldi 2007	4/5 (brak kryteriów wyłączenia badań z PS)
Gough 2007	4/5 (brak opisu metodyki oceny wiarygodności badań włączanych do PS)
Qayyum 2008	5/5
Plank 2005	5/5

Tabela 3. Charakterystyka i wyniki opublikowanych opracowań wtórnych

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka
Cukrzyca typu 1		
<p>Conegero Sanches 2013 Źródła finansowania (konflikt interesów): deklaracja braku KI Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa krótko- i długodziałających analogów insuliny, insuliny NPH oraz insuliny ludzkiej u dorosłych osób z T1DM Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa Okres wyszukiwania doniesień: 1995-2010 Bez ograniczeń językowych</p>	<p>Populacja: dorośli z T1DM Interwencje i komparatory: lispro, aspart, glulisine, glargine, detemir, Punkty końcowe: Skuteczność: zmiana HbA1c oceniana na koniec badania, Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii, hipoglikemia nocna (zdarzenie definiowane jako odsetek pacjentów, u których wystąpił min. 1 taki epizod w miesiącu) Metodyka: Kryteria włączenia: badania RCT dotyczące krótko- i długodziałających analogów, insuliny NPH insuliny ludzkiej przez min. 4 tygodnie Kryteria wyłączenia: nie uwzględniano badań typu cross-over</p>	<p>Włączone badania: Niniejszy przegląd pozwolił na odnalezienie 1 badania porównującego insulinę glulisine z insuliną ludzką oraz 1 badanie porównujące insulinę aspart, glulisine i lispro. Ze względu na powyższe nie przeprowadzono meta-analizy. Wyniki: Wyniki badań wskazują na niewielkie różnice w oddziaływaniu poszczególnych insulin na uzyskanie efektu zdrowotnego. Przedstawione wyniki nie uzyskują istotności statystycznej. Insulina ludzka jest najbardziej prawdopodobną opcją terapeutyczną w cukrzycy typu 1, kolejno po niej są insulina glulisine, lispro i aspart. W zakresie bezpieczeństwa nie wykazano różnic w liczbie epizodów hipoglikemii między insuliną lispro a insuliną ludzką. Porównywalne wyniki uzyskano dla porównania między insuliną lispro a insuliną ludzką (ograniczeniem dla wnioskowania jest liczba pacjentów uwzględniona w badaniu, na podstawie którego wnioskowano, Ciofetta 1999, N=8 w obu grupach). Brak różnic istotnych statystycznie także dla porównania insuliny glulisine względem insuliny ludzkiej. Wnioski autorów przeglądu: Przeprowadzone porównanie nie wskazuje na IS różnice we wpływie analogów insulin względem insulin ludzkich na obniżenie poziomu HbA1c.</p>
<p>Gonzalez Blanco 2011 Źródła finansowania (konflikt interesów): 2 autorów otrzymało refundację kosztów uczestnictwa w sympozjach oraz wynagrodzenie za wykład z Lilly oraz NovoNordisk. Trzeci</p>	<p>Populacja: kobiety w ciąży z T1DM Interwencje: insulina lispro Komparatory: insulina ludzka Punkty końcowe: Skuteczność: zmiana HbA1c oceniana na koniec badania,</p>	<p>Włączone badania: Do przeglądu włączono 4 badania obserwacyjne; 2 prowadzone retrospektywnie, a 2 – prospektywnie. Łącznie we wszystkich badaniach uczestniczyło 613 kobiet leczonych RI oraz 173 kobiety leczone insuliną lispro. Charakterystyki leczonych grup były porównywalne w odniesieniu do wieku, BMI, czasu trwania cukrzycy, opieki przedciążowej, czasu trwania oraz nasilenia nadciśnienia tętniczego. Wyniki: W zakresie matczyńskich punktów końcowych nie odnotowano różnic w odniesieniu do</p>

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka
<p>autor zadeklarował brak KI</p> <p>Cel: ocena kontroli glikemii oraz parametrów urodzeniowych noworodków urodzonych przez kobiety z cukrzycą typu 1 leczonych insuliną lispro w porównaniu do insuliny ludzkiej</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa</p> <p>Okres wyszukiwania doniesień: do 11.01.2010</p>	<p>Bezpieczeństwo: epizody hipoglikemii, hipoglikemia nocna (zdarzenie definiowane jako odsetek pacjentów, u których wystąpił min. 1 taki epizod w miesiącu)</p> <p>Metodyka:</p> <p>Kryteria włączenia: nie ograniczono metodyki badań; zdecydowano się na włączenie wszystkich doniesień, w których badano kobiety z T1DM, leczonych lispro i RI, wyniki przedstawiono w tej samej publikacji, min. 5 kobiet w każdej z grup, zawarto wyniki min. 1 punktu urodzeniowego</p> <p>Badania kohortowe oceniano za pomocą skali NOS, a RCT za pomocą skali CONSORT</p>	<p>nadciśnienia tętniczego zaistniałego przed ciążą, stanu przedrzucawkowego, cięcia cesarskiego. W odniesieniu do płodowych punktów końcowych nie odnotowano różnic w zakresie liczby poronień, aborcji, wieku płodowego w chwili porodu, przedwczesnych porodów, wagi urodzeniowej, odsetka noworodków z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu, większych wrodzonych malformacji, hipoglikemii urodzeniowej, śmiertelności okołourodzeniowej.</p> <p>Jedyną odnotowaną różnicą IS było występowanie wyższego odsetka noworodków ze zbyt dużą urodzeniową masą ciała (LGA, large for gestational age) w grupie kobiet leczonych lispro w porównaniu do RI. RR=1,38 (95%CI: 1,14,1,68)</p> <p>Wnioski: Nie wskazuje się na jakiegokolwiek różnice między kobietami z T1DM w ciąży leczonymi IL w porównaniu do leczenia RI w odniesieniu do jakichkolwiek punktów końcowych matczyńskich lub noworodkowych, za wyjątkiem częstości urodzeń noworodków ze zbyt dużą urodzeniową masą ciała, która istotnie częściej była odnotowywana w grupie leczonych insuliną lispro.</p>
<p>Jacobsen 2009</p> <p>Źródła finansowania (konflikt interesów): deklaracja braku KI</p> <p>Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa 1) insulinoterapii metodą wielu iniekcji lub ciągłej insulinoterapii w porównaniu do standardowej insulinoterapii; 2) 2 iniekcji w porównaniu do 4 iniekcji dziennie; 3)</p>	<p>Populacja: dorośli z T1DM trwającą min. 1 rok</p> <p>Interwencje i komparatory: erapia insuliną ludzką lub insuliną lispro lub insuliną aspart</p> <p>Punkty końcowe: poziom HbA1c, częstość hipoglikemii (wyliczona dla każdego badania jako liczba epizodów/pacjent/miesiąc), jakość życia</p>	<p>Włączone badania: Do przeglądu włączono 27 badań, w tym 21 (w tym 4 z podwójnym zaślepieniem) badań oceniających insulinę lispro w porównaniu do insuliny ludzkiej; wpływ insuliny aspart vs insulina ludzka został opisany w 6 badaniach (wszystkie z podwójnym zaślepieniem). Tylko 22 spośród odnalezionych 27 badań można było włączyć do metaanalizy. W MA uwzględniono badania zarówno dla insuliny aspart jak i lispro względem insulin ludzkich.</p> <p>Wyniki: MA wskazała na redukcję poziomu HbA1c (pomiędzy wartością początkową a końcową w badaniu) na poziomie 0,2±0,2% (P<0,01%) w grupie leczonej analogami insulin. Natomiast w grupie leczonej insulinami ludzkimi zmiana poziomu HbA1c między wartością początkową a końcową wyniosła 0,1±0,3%. MA wyników dla porównanie wpływu analogów insulin względem insulin ludzkich</p>

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka
<p>krótkodziałających analogów w porównaniu do insuliny ludzkiej</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa</p> <p>Okres wyszukiwania doniesień: 1987-17.08.2007</p>	<p>(przedstawiona jakościowo)</p> <p>Kryteria włączenia: badania z okresem leczenia min. 12 tygodni w każdym ramieniu</p> <p>Kryteria wyłączenia: Publikacje dotyczące T2DM, o krótkim czasie obserwacji, angielskojęzyczne, artykuły przeglądowe i poglądowe, opisy przypadków, abstrakty nie były włączane do przeglądu</p>	<p>wskazuje na wartość efektu w postaci zmiany 0,1% HbA1c [95%CI: 0,01;0,16] (P=0,03). Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do liczby epizodów hipoglikemii w 14 spośród 27 badań. Natomiast w 13 pozostałych badaniach odnotowano IS różnice w liczbie epizodów hipoglikemii/pacjent/miesiąc w licznice 14,0±3,7 (średnia + SD), (P<0,05).</p> <p>Spośród badań podwójnie zaślepionych, w 3 badaniach z 5 odnotowano IS różnicę w zakresie zmiany poziomu HbA1c u pacjentów leczonych analogiem insuliny w porównaniu do pacjentów leczonych insuliną ludzką, ale znaczenie biologiczne odnotowanych różnic wydaje się być skromne.</p> <p>We wszystkich 5 podwójnie zaślepionych badaniach, epizody hipoglikemii nocnej występowały IS rzadziej w grupie leczonych analogami insuliny.</p> <p>Poprawę w jakości życia na korzyść pacjentów leczonych analogami insuliny odnotowano w 11 badaniach. W 2 badaniach nie wskazano na jakiegokolwiek różnicę. W 13 badaniach nie opisywano jakości życia.</p> <p>Wnioski: Krótkodziałające analogi insuliny nie są lepsze niż insuliny ludzkie, ale mogą powodować mniej epizodów hipoglikemii</p>
Cukrzyca typu 2		
<p>Mannucci 2009</p> <p>Źródła finansowania (konflikt interesów): brak deklaracji braku KI</p> <p>Cel: ocena wpływu analogów w porównaniu do insuliny ludzkiej na kontrolę glikemii poposiłkowej u pacjentów z T2DM</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa</p> <p>Okres wyszukiwania doniesień:</p>	<p>Populacja: dorośli z T2DM trwającą min. 1 rok</p> <p>Interwencje: terapia jednofazowymi analogami insuliny (aspart, lispro, glulisine)</p> <p>Komparatory: terapia insuliną ludzką</p> <p>Punkty końcowe: poziom HbA1c, poziom glukozy w 2 h po posiłku; epizody ciężkiej hipoglikemii definiowanej jako liczba pacjentów z min. 1 epizodem;</p> <p>Kryteria włączenia: badania typu</p>	<p>Włączone badania: Do przeglądu włączono 13 doniesień (łącznie 1472 pacjentów leczonych analogami insuliny oraz 1493 pacjentów leczonych insuliną ludzką). Włączono 12 badań niezaślepienych i 1 badanie podwójnie zaślepione. Liczba pacjentów utraconych z badań została opisana w 10 z 13 badań (utrata z badania była porównywalna między grupami, 6,7% i 6,8% odpowiednio w grupie leczonej analogami insuliny i insulinami ludzkimi)</p> <p>Wyniki: We wszystkich badaniach łącznie odnotowano różnice IS na korzyść terapii analogami insuliny w zakresie obniżenia poziomu HbA1c. Odnotowana zmiana wynosi 0,1% (0,01-0,19%, P=0,037). Zmiana na poziomie 0,11% (0,02-0,20, P=0,018) odnotowano jeśli analogi porównywano względem insuliny ludzkiej podawanej bezpośrednio przed posiłkiem. Jeśli porównania dokonywano między odrębnie dla każdego analogu insuliny ludzkiej, to uzyskiwano wyniki porównywalne dla aspart i lispro, a nieco mniejsze dla insuliny glulisine w porównaniu z wynikiem innych analogów.</p>

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka
	<p>crossover lub z grupami równoległymi, z okresem leczenia min. 12 tygodni; W trakcie leczenia dopuszczalne było stosowanie OAD oraz insuliny bazalnej porównywalnej między grupami Kryteria wyłączenia: Badania w których czas leczenia wynosił <12 tygodni. Badania, w których leczono pacjentów z cukrzycą typu 1 i typu 2 Bez ograniczeń językowych Badania oceniano skalą Jadad</p>	<p>Wskazuje się, że wyniki są lepsze dla analogów insuliny względem insuliny ludzkiej w przypadku podawania insuliny posiłkowej 3 razy dziennie i brak różnic IS kiedy analogi były podawane 2 razy dziennie (szczególnie w postaci mieszanek). Nie odnotowywano żadnych różnic IS w efekcie zdrowotnym w postaci obniżenia poziomu HbA1c w badaniach, w których analogi podawane w grupach pacjentów wcześniej leczonych insuliną ludzką. Nie odnotowano zmiany IS także w przypadkach kiedy wprowadzano insulinę po niepowodzeniu leczenia doustnego. Nie odnotowano zmian IS w zakresie obniżenia poziomu HbA1c między terapią analogami insuliny a terapią insulinami ludzkimi w odniesieniu do wieku, czasu trwania choroby, poziomu BMI oraz poziomu HbA1c w chwili włączenia do badania. Jakikolwiek pomiary glikemii poposiłkowej były przeprowadzane w 10 z 13 badań, aczkolwiek tylko w 4 badaniach pomiaru dokonywano w ciągu 120 min po śniadaniu, obiedzie i kolacji. W 1 z badań nie odnotowano różnic między stosowanymi terapiami, natomiast w 3 pozostałych badaniach odnotowano różnice w poziomie glikemii poposiłkowej na korzyść analogów insuliny w porównaniu do insuliny ludzkiej [po śniadaniu 0,7 mmol/l (0,4-0,9 mmol/l, P<0,001); po kolacji 0,6 mmol/l (0,3-0,8 mmol/l, P<0,001), brak danych dla glikemii poposiłkowej mierzonej po obiedzie]. Liczba pacjentów, którzy doświadczyli min. 1 epizodu ciężkiej hipoglikemii wyniosła 13 i 21 odpowiednio dla analogów insuliny oraz insuliny ludzkiej i była raportowana w 5 badaniach. OR=0,61 (0,25-1,45), wartości P nie podano. Wnioski: Wyniki MA wskazują na korzyść w zakresie obniżenia poziomu HbA1c przez dzięki zastosowaniu analogów insuliny w porównaniu do insuliny ludzkiej przynajmniej w średnim okresie obserwacji. Lepszy wpływ na redukcję HbA1c analogów insuliny wynikać może z ich lepszego wpływu na poziom glikemii poposiłkowej.</p>
<p>AHRQ 2008 Źródła finansowania (konflikt interesów): nie podano Cel: ocena wpływu mieszanek analogów</p>	<p>Populacja: osoby z T2DM Interwencje: mieszanki analogów insuliny Komparator: mieszanki insuliny ludzkiej, insulina NPH</p>	<p>Włączone badania: Odnaleziono 16 badań porównujących mieszanki analogów insuliny względem mieszanek insuliny ludzkiej. Wyniki: Mieszanki analogów insuliny vs mieszanki insuliny ludzkiej: Mieszanki analogów insuliny wydają</p>

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka
<p>insulin w leczeniu cukrzycy typu 2 u osób dorosłych</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa</p> <p>Okres wyszukiwania doniesień: od 1966 do 02,2008</p>	<p>Punkty końcowe: poziom HbA1c, : poziom glukozy na czczo, zmiana glikemii poposiłkowej, hipoglikemia ogółem, hipoglikemia ciężka, hipoglikemia nocna,</p> <p>Kryteria włączenia: RCT, CCT, badania obserwacyjne z grupą kontrolną, opublikowane w języku angielskim, nie ograniczono wielkości próby oraz czasu trwania terapii</p> <p>Kryteria wyłączenia: opublikowane w innym języku niż angielski, listy, prace poglądowe, komentarze, abstrakty</p> <p>Ocena jakości badań: skala Jadad, NOS</p>	<p>się być porównywalne względem mieszanek insuliny ludzkiej w odniesieniu do wpływu na poziom HbA1c, częstości epizodów hipoglikemii oraz na poziom glukozy na czczo. Mieszanki analogów insulin wydają się być bardziej skuteczne w porównaniu do mieszanek insuliny ludzkiej w odniesieniu do wpływu na poziom glikemii poposiłkowej.</p> <p>Aspart 70/30 była mniej skuteczna niż mieszanka insuliny ludzkiej 70/30 w odniesieniu do wpływu na poziom glikemii na czczo (MD= 8,3 mg/dL, 95%CI: 0,16, 16,5, P=0,04) i jednocześnie była bardziej skuteczna w obniżeniu glikemii poposiłkowej (MD= -18,5 mg/dL, 95%CI: -31,3; 6,0, P=0,004). Nie odnotowano różnic między mieszankami w odniesieniu do wpływu na poziom HbA1c, częstości epizodów hipoglikemii ciężkiej i lekkiej oraz wpływu na zmiany masy ciała.</p> <p>Lispro 75/25 była porównywalna z mieszanką insuliny ludzkiej w odniesieniu do wpływu na poziom glikemii na czczo, ale bardziej skuteczna w obniżeniu glikemii poposiłkowej. Nie odnotowano różnic między mieszankami w odniesieniu do wpływu na poziom HbA1c oraz częstości epizodów hipoglikemii.</p> <p>Lispro 50/50 była mniej skuteczna od mieszanki insuliny ludzkiej w odniesieniu do wpływu na poziom glikemii na czczo (MD=30,3 mg/dL, p<0,001), ale bardziej skuteczna w odniesieniu do wpływu na poziom glikemii poposiłkowej (MD= -30,3 mg/dL, 95%CI: -55,6; -5,0mg/dL, P=0,02) oraz na poziom HbA1c. Nie odnotowano różnic między grupami w odniesieniu do częstości epizodów hipoglikemii.</p> <p>Mieszanki analogów insulin vs insulina NPH: Mieszanki analogów insulin są porównywalne do insuliny NPH w odniesieniu do wpływu na poziom glikemii na czczo, glikemii poposiłkowej, poziomu HbA1c oraz częstości epizodów hipoglikemii, zmian masy ciała.</p> <p>Brak różnic IS w odniesieniu do jakości życia między aspart 70/30 a insuliną NPH/RHI 70.30.</p> <p>Wnioski autorów: Mieszanki analogów insulin są bardziej skuteczne niż mieszanki insuliny ludzkiej w odniesieniu do obniżenia poziomu glikemii poposiłkowej, ale nie w odniesieniu do zmian poziomu HbA1c. Odnalezione badania miały kilka metodycznych ograniczeń, dlatego ich wyniki powinny być z ostrożnością interpretowane w odniesieniu do terapii konkretnych pacjentów z cukrzycą typu 2. Indywidualne czynniki pacjentów z T2DM powinny odgrywać istotną rolę przy wyborze konkretnej terapii.</p>

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka
<p>Qayyum 2008</p> <p>Źródła finansowania (konflikt interesów): brak deklaracja braku KI</p> <p>Cel: ocena wpływu mieszanek analogów w porównaniu do mieszanek insuliny ludzkiej na kontrolę glikemii u pacjentów z T2DM</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa</p> <p>Okres wyszukiwania doniesień: do lutego 2008</p>	<p>Populacja: dorośli z T2DM</p> <p>Interwencje: mieszanki analogów insuliny krótko- i długodziałających w porównaniu do mieszanek insuliny ludzkiej oraz w porównaniu do doustnych leków przeciwcukrzycowych</p> <p>Komparator: insulina ludzka NPH</p> <p>Punkty końcowe: umieralność, poziom HbA1c, poziom glikemii na czczo oraz glikemii poposiłkowej, epizody hipoglikemii;</p> <p>Kryteria włączenia: badania RCT, badania kliniczne i obserwacyjne z grupą kontrolną, niezależnie od wielkości grup i czasu obserwacji. W celu oceny zmiany poziomu HbA1c włączano badania typu crossover trwające min. 12 tygodni przed i po dokonaniu zmiany terapii.</p> <p>Kryteria wyłączenia: Badania typu crossover były wyłączone z oceny ilościowej w zakresie oceny punktów końcowych progresywnych (retinopatia) lub nieodwracalnych (zgon). Do oceny wiarygodności badań wykorzystano skalę Jadad, NOS, AHRQ.</p>	<p>Włączone badania: Łącznie do przeglądu zakwalifikowano 45 badań z 50 publikacji. Do porównania mieszanki insuliny aspart z insuliną NPH włączono 8 badań (liczba pacjentów N=1191), natomiast do porównania insuliny lispro vs NPH włączono 12 badań (liczba pacjentów N=572). Metaanalizy przeprowadzono na różnej liczbie badań. W zależności od porównania oraz ocenianego punktu końcowego do oceny włączano od 2 do 5 badań.</p> <p>Wyniki: Wyniki badań wskazują, że mieszanki analogów insuliny mogą być mniej skuteczne w porównaniu do mieszanek insuliny ludzkiej w odniesieniu do obniżania poziomu glikemii na czczo (0,2 mmol/l, (95%CI: -0,1;0,6 mmol/l)), ale różnica ta nie była istotna statystycznie. Mieszanki analogów insuliny były porównywalnie skuteczne do mieszanek insuliny ludzkiej w zakresie obniżenia poziomu HbA1c (-0,05% (95%CI: -0,14%; 0,04%). Mieszanki insuliny aspart były mniej skuteczne, a mieszanki insuliny lispro porównywalne względem mieszanek insuliny ludzkiej w odniesieniu do tego punktu końcowego. Mieszanki analogów insuliny były bardziej skuteczne w regulacji poziomu glikemii poposiłkowej. Żadna z mieszanek analogów insuliny nie była lepsza niż mieszanki insuliny ludzkiej w obniżeniu poziomu HbA1c. Mieszanki analogów (porównywane jako grupa i jako indywidualne terapie) były porównywalne do mieszanek insuliny ludzkiej w odniesieniu do występowania epizodów hipoglikemii ciężkich i lekkich (odpowiednio OR=0,6 (95%CI: 0,2; 1,3) oraz OR=1,0 (95%CI: 0,6; 1,5)). W odniesieniu do zwiększania masy ciała, wpływ mieszanek insuliny aspart oraz mieszanek insuliny lispro był porównywalny względem mieszanek insuliny ludzkiej.</p> <p>Wnioski: Wpływ mieszanek analogów insuliny jest porównywalne w zakresie kontroli glikemii względem mieszanek insuliny ludzkiej</p>
<p>Gough Tibaldi 2007</p>	<p>Populacja: dorośli z T2DM</p>	<p>Włączone badania: Do oceny BIAsp 30 względem mieszanki insuliny ludzkiej BHI 30 włączono 12</p>

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka
<p>Źródła finansowania (konflikt interesów): badanie sponsorowane przez NovoNordisk, autorzy otrzymywali honoraria od NovoNordisk, Lilly, Sanofi, Pfizer, GSK Takeda, Merck, Novartis</p> <p>Cel: ocena wpływu analogów w porównaniu do insuliny ludzkiej na kontrolę glikemii poposiłkowej u pacjentów z T2DM</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa</p> <p>Okres wyszukiwania doniesień: 14.07.2005</p>	<p>Interwencje: mieszanka insuliny aspart (BIAsp 30) w różnych schematach podawania</p> <p>Komparator: mieszanka insuliny ludzkiej BHI 30 (i inne schematy, które są nieistotne dla celu niniejszego przeglądu)</p> <p>Punkty końcowe: skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo BIAsp 30;</p> <p>Kryteria włączenia: włączano badania zgodnie z powyższymi kryteriami dot. populacji, interwencji i punktów końcowych uwzględniających podawanie BIAsp 30 w ramach jednej z poniższych kategorii:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2x/d vs insulina bazalna - 2x/d vs inne leczenie - 1x/d - 3x/d - w połączeniu z tiazolidynedionami - vs insulina BHI 30 <p>Kryteria wyłączenia: nie podano</p> <p>Badania oceniano w skali Oxford CEBM</p>	<p>doniesień (4 abstrakty, 8 publikacji) z 10 badań przeprowadzanych na >1000 pacjentach. Schemat podawania BIAsp 30 2x.d raportowano w 5 badaniach, podawanie 1x.d raportowano w 3 badaniach.</p> <p>Wyniki: W 4 badaniach udowodniono, że BIAsp 30 jest porównywalny w zakresie kontroli HbA1c względem BHI 30. W 4 badaniach udowodniono także porównywalny wpływ obu terapii na kontrolę glikemii poposiłkowej. W 6 badaniach odnotowano porównywalny wpływ obu terapii na częstość występowania epizodów hipoglikemii. W 1 badaniu porównującym wpływ BIAsp 30, BHI 30 oraz insuliny NPH na kontrolę glikemii u pacjentów wcześniej nieskutecznie leczonych OAD, wskazało na porównywalną redukcję poziomu HbA1c (obniżenie o 1,1-1,3% od wartości wyjściowej 9,3-9,5%), poziomu glukozy na czczo (obniżenie o 28-37%). Wszystkie terapie były dobrze tolerowane. Nie odnotowano epizodów ciężkiej hipoglikemii wśród pacjentów leczonych BIAsp 30 lub BHI 30 raz na dobę. Średni przyrost masy ciała był większy NS w grupie osób leczonych BIAsp 30 lub BHI 30 względem leczonych insuliną NPH (0,7 vs 1,0 vs 0,1 kg, P=0,25). W badaniu Iwamoto 2003 (N=428) zmiana poziomu HbA1c po 24 i 48 tygodniach terapii względem wartości wyjściowej nie różniła się między grupami leczonymi BIAsp 30 oraz BHI. Odnotowano różnice w zakresie glikemii poposiłkowej, która była IS niższa w grupie leczonej BIAsp 30 (73,8 mg/dL) względem leczonych BHI (103,3 mg/dL, P<0,0001). W tym badaniu epizody ciężkiej hipoglikemii zdarzały się rzadko, natomiast epizody lekkiej hipoglikemii występowały 30% rzadziej w grupie leczonej BIAsp (różnica nieistotna statystycznie). W długoterminowej obserwacji Boehm 2004 (N=125) średnia redukcja HbA1c po 24 miesiącach leczenia była porównywalna między grupami, natomiast odnotowano IS różnicę w liczbie epizodów hipoglikemii w 2 roku terapii (0% vs 10% dla odpowiednio BIAsp 30 vs BHI 30, P=0,04). Odnotowano także mniejsze przybieranie na wadze, ale różnica nie była istotna statystycznie (0,05 vs 2,0 kg, P=0,07). W badaniu REACH w 16 tygodniowej obserwacji badano liczbę epizodów hipoglikemii nocnych, która była niższa o ok. 20% w grupie chorych leczonych BIAsp 30 vs BHI (6,31 vs 7,82 odpowiednio dla BIAsp 30 vs BHI 30, P=0,02). Nie odnotowano jednak różnic IS w odniesieniu do satysfakcji pacjenta.</p> <p>Wnioski: Autorzy wskazują na obecność badań porównujących obie terapie bez odniesienia się do skuteczności i bezpieczeństwa obu terapii.</p>

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka
Cukrzyca typu 1 i typu 2		
<p>Heller 2013 Źródła finansowania (konflikt interesów): badanie sponsorowane przez NovoNordisk, Cel: ocena wpływu insuliny aspart w porównaniu do bazalnej RHI w leczeniu cukrzycy Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa Okres wyszukiwania doniesień: nie podano</p>	<p>Populacja: dorośli z T1DM lub z T2DM Interwencje: insulina aspart Komparator: RHI Punkty końcowe: poziom HbA1c – pierwszorzędowy, drugorzędowe: poziom glukozy na czczo, zmiana glikemii poposiłkowej Kryteria włączenia: włączano badania, z grupami równoległymi, w których podawano insulinę aspart oraz RHI jako bazalną oraz insulinę NPH (NHP podawano w obu grupach); badania trwające min 12 tygodni Kryteria wyłączenia: badania w populacji kobiet w ciąży lub dzieci (<18 r. ż.) Ocena jakości badań: nie podano</p>	<p>Włączone badania: Do przeglądu włączono 10 badań (8 badań z grupami równoległymi, 2 badania typu crossover). We wszystkich badaniach leczonych insuliną aspart było N=2 238 pacjentów, a leczonych RHI było N=1 489 pacjentów. Spośród włączonych badań, 6 przeprowadzono w grupie osób z T1DM, 3 badania w grupie chorych z T2DM oraz 1 badanie w obu typach cukrzycy łącznie. Wyniki: Po 12 tygodniach terapii poziom HbA1c był IS niższy w grupie leczonych insuliną aspart w porównaniu do terapii RHI, aczkolwiek różnica jest niewielka (-0,07%, 95%CI: -0,12%; -0,02%, P=0,005). Po 24 tygodniach terapii poziom HbA1c był podobny (-0,11%, 95%CI: -0,17%--0,06%, P=0,001). Do porównania nie włączono badania 066, w którym pomiaru HbA1c dokonywano w chwili rozpoczęcia badania oraz po 16 tygodniach. W badaniach, w których dokonywano pomiaru glikemii na czczo (6 badań), nie odnotowano różnic IS między porównywanymi grupami po 12 i 24 tygodniach terapii. W 12 tyg. okresie obserwacji, poziom glikemii poposiłkowej był IS niższy w grupie leczonej insuliną aspart (-0,41 mmol/l, 95%CI: -0,48; -0,35, P=0,001) oraz (-0,47 mmol/l, 95%CI: -0,70; -0,25; P=0,001) odpowiednio w modelu efektów stałych oraz w modelu efektów losowych. Badania wskazują na wyższą częstość epizodów hipoglikemii w grupie chorych z cukrzycą typu 1 w porównaniu do osób z cukrzycą typu 2. Metaanaliza wskazuje na porównywalną częstość epizodów hipoglikemii niezależnie od modelu przyjętego do obliczeń; odpowiednio (0,99, 95%CI: 0,9; 1,09, P=0,813) oraz (1,00, 95%CI: 0,86; 1,16, P=0,970) w modelu efektów stałych oraz w modelu efektów losowych. Wskazano na IS niższą liczbę epizodów hipoglikemii nocnych w grupie chorych leczonych insuliną aspart w porównaniu do leczonych RHI (RR=0,76, 95%CI: 0,67; 0,85, P=0,001). Wnioski: Metaanaliza wskazuje, że insulina aspart (dodana do NPH) jest minimalnie, ale IS lepsza od insuliny RHI (dodanej do NPH) w zakresie kontroli glikemii (zmiana poziomu HbA1c, poziom glikemii poposiłkowej, liczba epizodów nocnej hipoglikemii).</p>
<p>Rys 2011 Źródła finansowania (konflikt interesów): nie podano</p>	<p>Populacja: osoby z T1DM lub z T2DM bez ograniczeń wieku</p>	<p>Włączone badania: Do przeglądu włączono łącznie 28 doniesień. Cukrzyca typu 1: Włączono 18 badań w T1DM (14 badań w grupie osób dorosłych z T1DM oraz 4</p>

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka
<p>interesów): badanie sponsorowane przez NovoNordisk,</p> <p>Cel: ocena wpływu insuliny aspart w porównaniu do bazalnej RHI w leczeniu cukrzycy</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa</p> <p>Okres wyszukiwania doniesień: do lipca 2009</p>	<p>Interwencje: insulina aspart lub mieszanka insuliny aspart</p> <p>Komparator: odpowiednio RHI lub BHI</p> <p>Punkty końcowe: poziom HbA1c – pierwszorzędowy, drugorzędowe: poziom glukozy na czczo, zmiana glikemii poposiłkowej</p> <p>Kryteria włączenia: włączano badania trwające min. 12 tygodni z czasem trwania terapii min. 4 tygodnie</p> <p>Kryteria wyłączenia: badania w populacji <10 osób, kobiet w ciąży lub cukrzycy wtórnej, trwające <4 tygodnie</p> <p>Ocena jakości badań: skala Jadad</p>	<p>badania w grupie dzieci z T1DM). Spośród włączonych było 13 badań RCT oraz 5 badań typu crossover. Badania oceniono na 1 do maks. 3 punktów w skali Jadad.</p> <p>Cukrzyca typu 2: Włączono 11 badań, w tym 6 badań z grupami równoległymi i 5 badań typu crossover. Badania oceniono na 1 do maks. 5 pkt w skali Jadad.</p> <p>Badanie Boehm 2002 dotyczyło leczenia T1DM oraz T2DM, dlatego włączono je do oceny w obu ocenianych populacjach.</p> <p>Wyniki</p> <p>Cukrzyca typu 1: MA na podstawie 13 badań wskazała na IS różnice w zakresie obniżenia poziomu HbA1c na korzyść insuliny aspart w porównaniu do insuliny ludzkiej (-0,11%, 95%CI: -0,16; 0,06). Ograniczeniem, które może wpływać na uzyskany wynik jest fakt, że badania różniły się schematami stosowanych terapii (w 9 badaniach stosowano dodatkowo bolus NPH lub długodziałających analogów; w 2 badaniach IAsp porównywana była z RHI podawaną w ciągłej insulinoterapii, a w 2 badaniach porównywano BIAsp względem BHI. Analiza w podgrupach wskazała na różnicę IS na korzyść IAsp w ciągłej insulinoterapii (WMD= -0,31%, 95%CI: -0,55; -0,08), oraz jako insulinę bazalną (WMD= -0,12%, 95%CI: -0,17; -0,06) i brak różnic IS w porównaniu mieszanek insulin (WMD= -0,18%, 95%CI: -0,03; 0,39).</p> <p>Ocena pomiarów glikemii poposiłkowej mierzonych po śniadaniu, obiedzie i kolacji wskazała na różnice IS na korzyść IAsp. Ocena glikemii na czczo wskazała na różnice na korzyść insuliny ludzkiej.</p> <p>Do oceny satysfakcji z leczenia stosowano Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ), który wykorzystano w 3 badaniach, ale tylko w 1 badaniu przedstawiono wyniki dotyczące elastyczności leczenia. Całkowity wynik DTSQ odnotowano IS na korzyść IAsp (SMD= 0,30, 95%CI: 0,20-0,40), a w zakresie elastyczności leczenia (SMD=0,31; 95%CI: 0,15; 0,47). Przeprowadzenie MA nie było możliwe.</p> <p>Epizody hipoglikemii oceniano w 7 spośród włączonych badań. W 1 badaniu wyniki dotyczące wszystkich epizodów hipoglikemii występowały IS rzadziej w grupie osób leczonych RHI, ale w pozostałych 6 badaniach nie odnotowano różnic IS. MA 6 badań wskazała na IS wyższą częstość epizodów hipoglikemii w grupie leczonej IAsp (RR= 1,06, 95%CI: 1,01; 1,10, NNH=23,72). Epizody</p>

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka
		<p>ciężkiej hipoglikemii były raportowane w 8 badaniach, ale żadne z nich nie wskazywało na różnice między grupami.</p> <p>Epizody hipoglikemii nocnej były oceniane w 3 badaniach, w 2 spośród nich wskazano na IS niższe ryzyko występowania epizodów hipoglikemii nocnej na korzyść IAsp. MA 3 badań wskazała na redukcję ryzyka =0,33, 95%CI: 0,17; 0,46.</p> <p>W żadnym z 6 badań w których oceniano zmianę masy ciała nie odnotowano różnic w zakresie BMI i zmian masy ciała.</p> <p>Cukrzyca typu 2: Poziom HbA1c był mierzony w 10 badaniach, ale ze względu na brak danych, do MA włączono 9 badań. Wyniki wskazują na brak różnic między IAsp a RHI we wpływie na poziom HbA1c. Różnice IS uzyskano po wyłączeniu badania, w którym u pacjentów stosowano system ciągłego pomiaru glikemii (WMD= -0,10%, 95%CI: -0,19; -0,02).</p> <p>Poziom glikemii poposiłkowej był mierzony w 3 badaniach, a 2 spośród nich wskazywały na korzystny wpływ IAsp. MA wskazała na różnice IS na korzyść IAsp (WMD= 01,18 mmol/L, 95%CI: -1,88; -0,47). Różnice w glikemii poposiłkowej wynikały głównie z różnic pomiarów dokonywanych po śniadaniu i obiedzie (dane dotyczące glikemii poposiłkowej mierzonej po kolacji nie były dostępne).</p> <p>Różnice w poziomie glikemii na czczo oceniano w 4 badaniach, w 2 spośród nich wyniki IS wskazywały na przewagę RHI nad IAsp.</p> <p>Nie odnotowano różnic IS w ocenie częstości epizodów hipoglikemii (RR=1,04; 95%CI: 0,92; 1,17) oraz ciężkich hipoglikemii między analizowanymi grupami. Epizody hipoglikemii nocnej były raportowane w 1 badaniu, ale nie wykazało one różnic IS. Dane dotyczące zmian masy ciała były raportowane w 3 badaniach, w 1 nie odnotowano różnic IS, w pozostałych 2 badaniach przedstawione dane były niekompletne.</p> <p>Wnioski autorów: Wyniki badań wskazują, że insulina aspart stosowana u pacjentów z T1DM umiarkowanie lepiej wpływa na poprawę kontroli glikemii (zmiana poziomu HbA1c, zmiana poziomu glikemii poposiłkowej). Stosowanie insuliny aspart zamiast RHI lepiej wpływa na uzyskanie satysfakcji z leczenia oraz IS ograniczenia występowania epizodów hipoglikemii nocnych, ale nie wpływa na występowanie epizodów hipoglikemii ciężkich oraz wszystkich</p>

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka
		<p>epizodów hipoglikemii. Stosowanie insuliny aspart w populacji osób z T2DM wpływa na zmiany glikemii poposiłkowej, ale nie wpływa na inne oceniane punkty końcowe.</p>
<p>Whyte 2011 Źródła finansowania (konflikt interesów): nie podano Cel: ocena wpływu analogów insuliny w porównaniu do RHI w leczeniu cukrzycy Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa Okres wyszukiwania doniesień: od kwietnia 2007 do grudnia 2010</p>	<p>Populacja: osoby z T1DM lub z T2DM lub z cukrzycą ciężarnych Interwencje: insulina aspart, insulina lispro, insulina glulisine Komparator: insulina ludzka (RHI) Punkty końcowe: poziom HbA1c, : poziom glukozy na czczo, zmiana glikemii poposiłkowej, hipoglikemia ogółem, hipoglikemia ciężka, hipoglikemia nocna Kryteria włączenia: nie podano Kryteria wyłączenia: nie podano Ocena jakości badań: skala GRADE</p>	<p>Włączone badania: przegląd stanowi uzupełnienie przeglądu Singh o odnalezione dodatkowo i po czasie ostatniego przeszukiwania, doniesienia naukowe. Zidentyfikowano 35 doniesień, spośród których ostatecznie 8 wybrano do włączenia do przeglądu. Część z odnalezionych badań była wcześniej włączona do przeglądu Singh 2009. W oparciu o włączone badania zaktualizowano 3 porównania z przeglądu Singh 2009.</p> <p>Wyniki: Cukrzyca typu 1: Stosowanie analogu insuliny (IAsp lub ILis) zamiast RHI wpływa IS na zmianę poziomu HbA1c (WMD= -0,12 (-0,16; -0,07)). Cukrzyca typu 2: Brak różnic IS w zakresie zmiany poziomu HbA1c między insuliną aspart a RHI (WMD= -0,10(-0,21; 0,03). Stosowanie analogu insuliny (IAsp lub ILis) zamiast RHI nie wpływa na zmianę poziomu HbA1c (WMD= -0,08 (-0,16; 0,01)) Insulina glulizynowa: w przeglądzie Siebenhofer 2006 udowodniono brak różnic IS w odniesieniu do poziomu HbA1c oraz częstości hipoglikemii. Nie włączono porównania insuliny glulizynowej do przeglądu Singh 2009 a także do bieżącego przeglądu – z uwagi na brak nowych doniesień.</p> <p>Wnioski: Uzyskane w przeglądzie różnice IS są niewielkie i nie stanowią różnic istotnych klinicznie. Metodyka badań oraz różnice w definiowaniu i raportowaniu punktów końcowych w poszczególnych badaniach wpływają na obniżenie oceny wiarygodności dostępnych badań.</p>
<p>Siebenhofer 2009 Źródła finansowania (konflikt interesów): nie podano Cel: ocena wpływu analogów insuliny w porównaniu do RHI w leczeniu cukrzycy</p>	<p>Populacja: osoby z T1DM lub z T2DM lub z cukrzycą ciężarnych Interwencje: insulina aspart, insulina lispro, insulina glulisine Komparator: insulina ludzka (RHI)</p>	<p>Włączone badania: Do przeglądu włączono 49 RCT, przeprowadzonych na populacji pacjentów–N=8 274, w tym 2 badań dla insuliny aspart, 4 - dla insuliny lispro oraz 1 badania dla insuliny glulizynowej. Metodykę większości włączonych badań oceniono jako niską.</p> <p>Wyniki: Cukrzyca typu 1: Ocenę wpływu insuliny na poziom HbA1c w porównaniu ILis vs RHI</p>

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka
<p>Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa</p> <p>Okres wyszukiwania doniesień: od kwietnia 2007 do grudnia 2010</p>	<p>Punkty końcowe: poziom HbA1c, : poziom glukozy na czczo, zmiana glikemii poposiłkowej, hipoglikemia ogółem, hipoglikemia ciężka, hipoglikemia nocna, jakość życia, powikłania w postaci retinopatii, nefropatii, neuropatii, umieralność, zawał serca, udar, zaburzenia krążenia obwodowego, choroby naczyniowe, choroby nerek, hiperglikemia, nagły zgon.</p> <p>Kryteria włączenia: RCT (otwarte, zaślepienie, z grupami równoległymi, typu crossover), z okresem leczenia min. 4 tygodnie,</p> <p>Kryteria wyłączenia: nie podano</p> <p>Ocena jakości badań: skala Jadad, kryteria Schulza oraz ocena wg kategorii Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention</p>	<p>przeprowadzono w oparciu o 15 badań. Zmiana odnotowana na korzyść ILis. MD= -0,11, 95%CI: -0,18; -0,04. Ocenę wpływu IAsp na poziom HbA1c w porównaniu do RHI, przeprowadzono w oparciu o 6 badań. Uzyskano w=różnicę na korzyść IAsp. MD= -0,11, 95%CI: -0,19; -0,03. Wskazano, że u pacjentów z cukrzycą typu 1, kontrola poziomu HbA1c jest IS lepsza w grupie analogów, WMD dla ILis i IAsp ogółem= -0,11%, 95%CI: -0,16%; -0,06%. Analiza podgrup ze względu na schemat podawania insuliny w grupie pacjentów z cukrzycą typu 1 wskazała na różnice IS w kontroli HbA1c na korzyść analogów insuliny stosowanych w ciągłej podskórnej insulinoterapii, WMD= -0,2%, 95%CI: -0,3%; -0,1%, podczas gdy nie odnotowano różnic w efekcie dla intensywnej insulinoterapii WMD= -0,1%, 95%CI: -0,1%; 0,0.</p> <p>Częstość epizodów hipoglikemii ogółem była porównywalna między grupami, WMD=-0,23, 95%CI: -1,16; 0,69. Częstość epizodów hipoglikemii ciężkiej zawierała się w przedziale od 0 do 247,3 (mediana 21,8) na 100 pacjento-lat w grupie leczonej analogami insulin, a w grupie leczonej RHI zawierała się w przedziale od 0 do 544 na 100 pacjento-lat (mediana 46,1).</p> <p>Cukrzyca typu 2: Nie odnotowano różnic między interwencjami w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2, WMD= 0,0%, 95%CI: -0,1%; 0,0%. Częstość epizodów hipoglikemii ogółem była porównywalna między grupami, WMD= -0,2, 95%CI: -0,5; 0,1. Częstość epizodów hipoglikemii ciężkiej w cukrzycy typu 2 zawierała się w przedziale od 0 do 30,3 na 100 pacjento-lat (mediana 0,3) w grupie analogów insulin, a w grupie leczonej RHI zawierała się w przedziale od 0 do 50,4 epizodów na 100 pacjento-lat (mediana 1,4). Nie odnaleziono badań zaprojektowanych na ocenę odległych efektów zdrowotnych (umieralność, powikłania cukrzycy) w poszczególnych grupach pacjentów.</p> <p>Wnioski autorów: Przegląd wskazuje jedynie na niewielkie korzyści wynikające ze stosowania krótkodziałających analogów insulin w przeważającej populacji pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną. Do czasu opublikowania długoterminowych obserwacji skuteczności i bezpieczeństwa analogów insulin zaleca się ostrożną reakcję na promowane analogi insulin Dla celów bezpieczeństwa konieczne są długoterminowe obserwacje dużych populacji pacjentów w dobrze zaprojektowanych badaniach obserwacyjnych oraz obserwacje kobiet w ciąży w celu oceny bezpieczeństwa matki oraz dziecka.</p>

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka
<p>Singh 2009 Źródła finansowania (konflikt interesów): Health Canada - COMPUS Cel: ocena skuteczności i bezpieczeństwa analogów insuliny w porównaniu do RHI w leczeniu cukrzycy Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa Okres wyszukiwania doniesień: od 1966 do kwietnia 2007</p>	<p>Populacja: osoby z T1DM lub z T2DM lub z cukrzycą ciężarnych Interwencje: jednofazowa insulina ludzka lub terapia mieszaną krótko- lub długodziałającym analogiem insuliny Komparator: jednofazowa insulina lub mieszanka insuliny ludzkiej Punkty końcowe: poziom HbA1c, : poziom glukozy na czczo, zmiana glikemii poposiłkowej, hipoglikemia, hipoglikemia nocna, jakość życia, masa ciała, poziom cholesterolu, ciśnienie tętnicze Kryteria włączenia: RCT publikowane w języku angielskim, Kryteria wyłączenia: wyłączono porównania dla insuliny glulizynowej, która nie była dostępna w Kanadzie w tym czasie Ocena jakości badań: zmodyfikowana skala Jadad</p>	<p>Włączone badania: włączono 5 badań dla porównania szybko działających analogów insuliny. Wyniki: Cukrzyca typu 1 u osób dorosłych: Zmiana na korzyść insuliny lispro w porównaniu do RHI w odniesieniu do poziomu HbA1c oceniona na podstawie 22 badań (liczba pacjentów N=6 021), wartość WMD= -0,09, 95%CI: -0,16; -0,02. Zmiana na korzyść insuliny aspart w porównaniu do RHI w odniesieniu do poziomu HbA1c oceniona na podstawie 7 badań (N=3 035) WMD = -0,13 (95%CI: -0,20; -0,07). Epizody ciężkiej hipoglikemii w porównaniu ILis vs RHI oceniono na podstawie 10 badań (N=4 502). RR= 0,80, 95%CI: 0,67; 0,96). Epizody hipoglikemii nocnej w porównaniu ILis vs RHI oceniono na podstawie 4 badań (N= 725), Iloraz ryzyk (risk ratio) = 0,51, 95%CI 0,42; 0,62). Epizody ciężkiej hipoglikemii w porównaniu IAsp vs RHI oceniono na podstawie 4 badań (N=1 814). RR= 0,83, 95%CI: 0,64; 1,04. Epizody hipoglikemii nocnej w porównaniu IAsp vs RHI podawanych tylko w ciągłej insulinoterapii oceniono na podstawie 1 badania (N=118). Iloraz ryzyk= 0,55, 95%CI: 0,55, 95%CI: 0,43; 0,70. Cukrzyca typu 1 u dzieci i młodzieży: Brak różnic w odniesieniu do poziomu HbA1c między terapią insuliną lispro a RHI. Wynik uzyskany na podstawie 4 badań (N=286). WMD= 0,14 (95%CI: -0,18; 0,46). Brak różnic w odniesieniu do zmian poziomu HbA1c między insuliną lispro a RHI podawaną metodą wielokrotnych iniekcji w populacji młodzieży oceniony na podstawie 1 badania (N=926). WMD= -0,01 (95%CI: -0,21; 0,19). Epizody ciężkiej hipoglikemii w porównaniu ILis vs RHI w populacji dzieci oceniono na podstawie 3 badań (N=222). RR=0,69, 95%CI: 0,24; 2,01. Epizody nocnej hipoglikemii w porównaniu ILis vs RHI w populacji dzieci oceniono na podstawie 3 badań (N=234). Iloraz ryzyk = 0,96, 95%CI: 0,74; 1,26. Epizody ciężkiej hipoglikemii w porównaniu ILis vs RHI podawanych metodą wielu iniekcji w populacji młodzieży oceniono na podstawie 1 badania (N=926). RR= 1,00, 95%CI: 0,29; 3,43. Epizody hipoglikemii nocnej w porównaniu ILis vs RHI podawanych w metodą wielu iniekcji w populacji młodzieży oceniono na podstawie 1 badania (N=926). Iloraz ryzyk = 0,61, 95%CI: 0,57; 0,64. Cukrzyca typu 2 u osób dorosłych: Kontrola glikemii została oceniona na podstawie zmian</p>

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka
		<p>parametru HbA1c. Nie odnotowano różnic w zmianie poziomu HbA1c w porównaniu ILis vs RHI. Oceny dokonano na podstawie 11 badań (N=3 093), WMD= -0,03, 95%CI: -0,12; 0,06. Porównania skuteczności IAsp vs RHI w zakresie zmian poziomu HbA1c dokonano na podstawie 6 badań (N=1 031), WMD= -0,09, 95CI: -0,21; 0,04.</p> <p>Epizody ciężkiej hipoglikemii w porównaniu ILis vs RHI oceniono na podstawie 2 badań (N=1 622). RR= 0,43, 95%CI: 0,08; 2,37. Epizody hipoglikemii nocnej w porównaniu ILis vs RHI oceniono na podstawie 1 badania (N=178), RR =1,63, 95%CI: 0,71; 3,73.</p> <p>Epizody ciężkiej hipoglikemii w porównaniu IAsp vs RHI oceniono na podstawie 1 badania (N=121), RR=0,39, 95%CI: 0,11; 1,36.</p> <p>Epizody hipoglikemii nocnej w porównaniu IAsp vs RHI podawanych w insulinoterapii ciągłej oceniono na podstawie 1 badania (N=93), RR= 0,65, 95%CI: 0,28; 1,53.</p> <p>Cukrzyca typu 1 u kobiet w ciąży: Nie odnotowano różnic IS dla porównania ILis vs RHI u kobiet w ciąży z cukrzycą typu 1, w odniesieniu do zmiany poziomu HbA1c, WMD=0,20%, 95%CI: -1,03%; 1,43%. Nie odnotowano także różnic IS dla porównania ILis vs RHI u kobiet w ciąży z cukrzycą typu 1, w odniesieniu do epizodów ciężkiej hipoglikemii, RR=0,21; 95%CI: 0,01; 4,10.</p> <p>Nie odnotowano różnic IS dla porównania IAsp vs RHI u kobiet w ciąży z cukrzycą typu 1, w odniesieniu do zmiany poziomu HbA1c WMD= 0,08%, 95%CI: -0,28; 0,12%, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia epizodów ciężkiej hipoglikemii RR=1,14, 95%CI: 0,76; 1,71; oraz w odniesieniu do ryzyka wystąpienia epizodów hipoglikemii ogółem, RR=1,04, 95%CI: 0,98; 1,11.</p> <p>Cukrzyca ciężarnych: Nie odnotowano różnic IS dla porównania ILis vs RHI u kobiet z cukrzycą ciężarnych w odniesieniu do zmiany poziomu HbA1c, WMD=0,06%, 95%CI: -0,11%; 0,23%.</p> <p>Wnioski autorów: Odnotowane zmiany IS na korzyść analogów insuliny w odniesieniu do zmiany poziomu HbA1c są mniejsze niż minimalne klinicznie istotne różnice opisywane w literaturze. Odnotowane różnice IS w odniesieniu do epizodów hipoglikemii, ale nie zaobserwowano większych klinicznych korzyści wynikających z mniejszej liczby epizodów hipoglikemii.</p>

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka
<p>CADTH 2008</p> <p>Źródła finansowania (konflikt interesów): Jeden z autorów zadeklarował KI, pozostali zadeklarowali brak KO</p> <p>Cel: ocena wpływu krótkodziałających analogów insuliny w leczeniu cukrzycy</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa</p> <p>Okres wyszukiwania doniesień: od 1990 do 01.2007</p>	<p>Populacja: osoby z T1DM lub z T2DM lub z cukrzycą ciężarnych</p> <p>Interwencje: insulina aspart, insulina lispro</p> <p>Komparator: insulina ludzka (RHI), OAD lub inny analog</p> <p>Punkty końcowe: poziom HbA1c, : hipoglikemia, jakość życia, powikłania cukrzycy, śmiertelność</p> <p>Kryteria włączenia: RCT</p> <p>Kryteria wyłączenia: RCT oceniające farmakokinetykę/farmakodynamikę, czas terapii <4 tygodni, ocena insuliny glulizynowej lub innych insuliny niedostępnych w Kanadzie, RCT przeprowadzane na łącznej populacji T1DM oraz T2DM</p> <p>Ocena jakości badań: skala JADAD</p>	<p>Włączone badania: Do przeglądu włączono 50 RCT oceniających analogi w cukrzycy typu 1, w tym 8 badań w populacji pediatrycznej oraz 42 badania w populacji dorosłych z cukrzycą typu 1. Wielkość populacji w poszczególnych badaniach wyniosła od N=10 do N=1 008. Do oceny SAI w cukrzycy typu 2 włączono 30 RCT. Wielkość populacji w poszczególnych badaniach wyniosła od N=7 do N=876. Do oceny terapii w cukrzycy ciężarnych włączono 3 RCT. Liczba kobiet objętych badaniami wahała się od +n41 do N=49. Większość badań była doniesieniami o niskiej wiarygodności (Jadad ≤2). Ze względu na brak raportowania niektórych wyników, część ocenianych efektów nie została wykorzystana do przeprowadzenia metaanalizy.</p> <p>Wyniki:</p> <p>Cukrzyca typu 1 u osób dorosłych: Różnica IS na korzyść ILis vs RHI w zakresie obniżenia poziomu HbA1c w analizie łącznej bez względu na sposób podania (CSII i MDI. WMD= -0,09%, 95%CI: -0,16; -0,02. Różnice IS odnotowano w subpopulacji leczonych ciągłą insulinoterapią (WMD= -0,018%, 95%CI: -0,32; -0,05), ale wyniku nie potwierdzono w przypadku insuliny podawanych metodą wielu iniekcji (WMD= -0,06%, 95%CI: -0,14; 0,02). IAsp IS w porównaniu do RHI wpływała na obniżenie HbA1c (WMD= -0,13%, 95%CI: -0,20; -0,07).</p> <p>ILis IS w porównaniu do RHI obniżała ryzyko ciężkich hipoglikemii (RR=0,80, 95%CI: 0,67; 0,96). Nie odnotowano różnic IS w odniesieniu do epizodów ciężkich hipoglikemii w porównaniu IAsp vs RHI. Ryzyko wystąpienia nocnych hipoglikemii było IS niższe w grupie leczonych ILis oraz IAsp vs RHI (odpowiednio rate ratio=0,60; 95%CI: 0,40; 0,90 oraz rate ratio = 0,55, 95%CI: 0,43; 0,70). Ryzyko hipoglikemii ogółem nie było IS różne w grupie leczonej IAsp względem RHI za wyjątkiem schematu podawania ciągłej insulinoterapii (rate ratio= 0,58, 95%CI: 0,40; 0,85).</p> <p>Poziom glikemii poposiłkowej był IS niższy w grupie leczonej ILis w porównaniu do RHI (WMD= -1,31 mmol/L, 95%CI: -2,35; -0,27).</p> <p>Nie odnotowano różnic w ocenie zmian masy ciała oraz nasilenia i epizodów kwasicy ketonowej między grupami leczonymi analogami insuliny a RHI.</p> <p>Jedynie w kilku badaniach oceniano ryzyko zgonu, ale nie odnotowano różnic IS między grupami. W ocenie jakości życia zebrano ograniczone dane, które wskazują że ILis wpływa bardziej na jakość</p>

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wylączenia	Charakterystyka
		<p>życia pacjentów. Wskazuje się, że pacjenci preferowali ILis ze względu na komfort stosowania terapii.</p> <p>Cukrzyca typu 1 u dzieci i młodzieży: Brak różnic IS w odniesieniu do zmian HbA1c oraz epizodów ciężkiej hipoglikemii między ILis a RHI stosowanych w populacji dzieci. Brak różnic IS w odniesieniu do nocnych hipoglikemii oraz hipoglikemii ogółem między ILis a RHI w populacji starszych dzieci, ale różnice IS na korzyść ILis odnotowano w populacji młodzieży. Iloraz ryzyk w odniesieniu do epizodów nocnych hipoglikemii oraz hipoglikemii ogółem wyniósł odpowiednio risk ratio= 0,61, 95%CI: 0,57; 0,64 oraz risk ratio = 0,90, 95%CI: 0,99, 0,93* dla porównania ILis vs RHI podawane metodą wielokrotnych iniekcji.</p> <p>* wartość skopiowana z oryginalnego tekstu. Wymagałaby potwierdzenia u autorów. Wydaje się być nieprawidłowa. Wartość średnia nie zawiera się w przedziale ufności, a poza tym wydaje się, że wartości skrajne powinny być podane w odwrotnej kolejności.</p> <p>Cukrzyca typu 1 u kobiet w ciąży: Nie odnotowano różnic IS w odniesieniu do zmian poziomu HbA1c, epizodów ciężkiej hipoglikemii oraz epizodów hipoglikemii ogółem między analogami insuliny a RHI.</p> <p>Cukrzyca ciężarnych: Nie odnotowano różnic IS między ILis a RHI w odniesieniu do zmian poziomu HbA1c oraz epizodów hipoglikemii ogółem.</p> <p>Cukrzyca typu 2 u dorosłych: Nie odnotowano różnic IS w odniesieniu do zmian poziomu HbA1c dla żadnego z ocenianych analogów insuliny w porównaniu do RHI. Ryzyko wystąpienia epizodu hipoglikemii ciężkiej było porównywalne między ocenianymi grupami. Ryzyko wystąpienia epizodu hipoglikemii nocnej było IS niższe w grupie ILis w porównaniu do RHI, RR=0,58, 95%CI: 0,48; 0,70. Ryzyko wystąpienia epizodów hipoglikemii ogółem było porównywalne między analogami insuliny a RHI.</p> <p>Poziom glikemii poposiłkowej był niższy w grupie ILis w porównaniu do RHI. Nie odnotowano różnic w ocenie zmian masy ciała, BMI, poziomie cholesterolu oraz ryzyka zgonu między grupami leczonymi analogami insuliny a RHI. Nie odnotowano różnic w ocenie jakości życia między ILis a RHI.</p> <p>Wnioski autorów: Odnaleziono wiele krótko- i średnioterminowych badań oceniających różnice między analogami insuliny a insuliną ludzką w populacji osób z cukrzycą typu 1 lub</p>

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka
		<p>typu 2 w odniesieniu do wpływu stosowanych terapii na poziom HbA1c oraz wystąpienie epizodów hipoglikemii. Metodykę większości badań oceniono jako niską. Na podstawie odnalezionych dowodów naukowych można wnioskować, że efekt generowany przez analogi insuliny w porównaniu do RHI wydaje się być co najwyżej marginalny.</p>
<p>Gough 2007 Źródła finansowania (konflikt interesów): nie podano Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa RAI oraz innych analogów insuliny w porównaniu do insuliny ludzkiej Synteza wyników: jakościowa Okres wyszukiwania doniesień: do 2006</p>	<p>Populacja: T1DM oraz T2DM Interwencje: analogi insuliny (krótkodziałające, długodziałające, mieszanki i pojedyncze insuliny) Komparator: insuliny ludzkie (pojedyncze insuliny i mieszanki) Punkty końcowe: HbA1c, PPG, FG, zmiana masy ciała, epizody hipoglikemii Kryteria włączenia: RCT, trwające min. 12 tygodni, prowadzone w populacji min. 50 pacjentów Kryteria wyłączenia: nie podano Ocena jakości badań: nie podano</p>	<p>Włączone badania: Do oceny RAI vs RHI w cukrzycy typu 1 dla porównania ILis vs RHI włączono 7 badań, dla porównania IAsp vs RHI włączono 5 badań, a dla porównania IGlu vs RHI włączono 1 badanie.</p> <p>Wyniki: Cukrzyca typu 1: Różnice IS w zmianie poziomu HbA1c odnotowano w 1 z 7 badań porównujących ILis vs RHI, w 4 z 5 badań porównujących IAsp vs RHI oraz w jedynym badaniu porównującym IGlu vs RHI.</p> <p>Epizody hipoglikemii ogółem: w 3 badaniach różnice IS na korzyść ILis vs RHI (spadek liczby epizodów); różnice NS w 1 badaniu dla porównania ILis vs RHI; brak wyników dla porównania IAsp vs RHI; różnice NS dla porównania IGlu vs RHI</p> <p>Epizody hipoglikemii nocnej: w 2 badaniach różnice IS na korzyść ILis vs RHI, w 3 badaniach różnice IS na korzyść IAsp; różnice NS w 1 badaniu dla porównania IAsp vs RHI</p> <p>Epizody hipoglikemii ciężkiej: różnice IS w 2 badaniach dla porównania ILis vs RHI. Brak wyników dla pozostałych porównań.</p> <p>Cukrzyca typu 2: Nie odnotowano różnic IS w porównaniu ILis vs RHI w odniesieniu do zmian poziomu HbA1c. Odnotowano natomiast zmianę IS na korzyść IGlu vs RHI w odniesieniu do poziomu HbA1c. Ocena hipoglikemii ogółem oraz hipoglikemii nocnych IS na korzyść ILis w 1 z 3 badań, w 2 badaniach z 3 różnice NS.</p> <p>Nie odnotowano różnic IS w porównaniu IGlu vs RHI w odniesieniu do epizodów hipoglikemii. Porównanie BIAsp 30 vs BHI 30 wskazało na brak różnic IS w odniesieniu do poziomu HbA1c. Brak różnic IS między BIAsp 30 a BJI 30 w 4 z 5 badań w odniesieniu do epizodów hipoglikemii. Różnice</p>

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka
		<p>IS odnotowano w 1 z 5 badań.</p> <p>Wnioski:</p>
<p>Plank 2005</p> <p>Źródła finansowania (konflikt interesów): badanie sfinansowane ze środków uniwersyteckich</p> <p>Cel: ocena wpływu krótkodziałających analogów insuliny w porównaniu do RHI w leczeniu cukrzycy</p> <p>Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa</p> <p>Okres wyszukiwania doniesień: od stycznia 1966 do grudnia 2003</p>	<p>Populacja: osoby z T1DM lub z T2DM lub z cukrzycą ciężarnych</p> <p>Interwencje: insulina aspart, insulina lispro</p> <p>Komparator: insulina ludzka (RHI)</p> <p>Punkty końcowe: poziom HbA1c, : poziom glukozy na czczo, zmiana glikemii poposiłkowej, hipoglikemia ogółem, hipoglikemia ciężka, hipoglikemia nocna</p> <p>Kryteria włączenia: RCT, z grupami równoległymi i typu crossover), z czasem terapii >4 tygodni; niezależnie od schematu, dawki, drogi podania insuliny</p> <p>Kryteria wyłączenia: nie podano</p> <p>Ocena jakości badań: skala GRADE</p>	<p>Włączone badania: Do przeglądu włączono 42 badania, w których uczestniczyło 7 933 pacjentów, w tym 5 925 pacjentów z T1DM oraz 1901 pacjentów z T2DM.</p> <p>Wyniki:</p> <p>Cukrzyca typu 1 u osób dorosłych: Odnotowano zmiany poziomu HbA1c na korzyść analogów insuliny w porównaniu do RHI (WMD=-0,12%, 95%CI: -0,17%; -0,07%). W odniesieniu do liczby epizodów hipoglikemii ogółem nie odnotowano różnic IS między ocenianymi grupami (-0,05, 95%CI: -0,22; 0,11).</p> <p>Cukrzyca typu 1 u dzieci i młodzieży oraz u kobiet w ciąży: Nie odnotowano różnic IS między ocenianymi interwencjami w odniesieniu do zmiany poziomu HbA1c. W odniesieniu do częstości epizodów hipoglikemii nie odnotowano różnic IS między ocenianymi grupami w populacji dzieci, ale odnotowano różnice IS w populacji młodzieży (nie przedstawiono jednak szczegółowych danych). W populacji kobiet T1DM w ciąży wskazano, że biochemiczna hipoglikemia IS częściej zdarzała się w grupie leczonej analogami insuliny, nie wskazano jednak szczegółowych danych. Nie odnotowano różnic w zakresie płodowych i matczyńskich punktów końcowych.</p> <p>Cukrzyca typu 2: Zmiana poziomu HbA1c między ocenianymi grupami nie była IS (WMD= -0,02%, 95%CI: -0,10%; 0,07%). W odniesieniu do liczby epizodów hipoglikemii ogółem nie odnotowano różnic IS między ocenianymi grupami ((-0,04, 95%CI: -0,12; 0,04).</p> <p>Cukrzyca ciężarnych: Nie odnotowano różnic IS między ocenianymi grupami w odniesieniu do zmiany poziomu HbA1c. Nie odnotowano różnic IS w odniesieniu do częstości hipoglikemii między ocenianymi grupami. Nie odnotowano różnic w zakresie płodowych i matczyńskich punktów końcowych.</p> <p>Jakość życia: QoL oceniano w 11 badaniach, ale ze względu na otwarty charakter badań i zastosowanie różnorodnych instrumentów do oceny QoL, obiektywna interpretacja wyników była utrudniona. W 3 badaniach dotyczących T1DM nie odnotowano różnic IS między interwencjami, w 4</p>

Badanie, metodyka	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka
		<p>badaniach odnotowano poprawę QoL w grupie leczonej analogami. W 2 badaniach otwartych dotyczących T2DM nie odnotowano różnic między interwencjami.</p> <p>Liczba, rodzaj i częstość zdarzeń niepożądanych była porównywalna między ocenianymi grupami.</p> <p>Wnioski autorów: Wyniki badania wskazują na niewielki efekt zdrowotny zastosowania analogów insuliny w porównaniu do RHI w postaci zmiany poziomu HbA1c w populacji osób dorosłych z T1DM i nie pozostają bez wpływu na oceniane punkty końcowe w pozostałych populacjach, T2DM oraz w przypadku T1DM w populacji dzieci i młodzieży oraz w przypadku cukrzycy ciężarnych oraz T1DM u kobiet w ciąży.</p>

4.2.2. Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo w badaniach obserwacyjnych

Do przeglądu włączono 6 badań obserwacyjnych. Badania obserwacyjne zostały ocenione wg skali NOS. Szczegóły oceny przedstawia tabela poniżej

Tabela 4. Ocena metodyki badań obserwacyjnych wg skali NOS

Publikacja	OCENA BADANIA OBSERWACYJNEGO wg NOS
Cammarota 2013	7*
Colatrella 2013	7*
Rathmann 2012	7*
Morgan 2011	7*
Shah 2009	7*

Szczegółową charakterystykę oraz wyniki badań przedstawia natomiast tabela poniżej.

Tabela 5. Charakterystyka badania

Badanie	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka
<p>Cammarota 2013 Źródła finansowania (konflikt interesów): Badanie sfinansowano z funduszu „Federico II University of Naples, Włochy Cel: ocena wpływu krótkodziałających analogów insuliny w porównaniu do RHI w odniesieniu do występowania powikłań cukrzycy w grupie pacjentów z cukrzycą Okres trwania badania: 3 lata (01.2005-12.2008) Metodyka: kohorta oceniona retrospektywnie na podstawie wyników zawartych w bazie danych</p>	<p>Populacja: osoby z cukrzycą Interwencje: insulina aspart, insulina lispro Komparator: insulina ludzka (RHI) Punkty końcowe: pierwszy epizod powikłania cukrzycy, epizody mikro- i makroangiopatii oraz zaburzeń metabolicznych Kryteria włączenia: pacjenci, którym przepisano min. 4-krotnie insulinę w 2005 r. Kryteria wyłączenia: Pacjenci, którym przepisano leki p/płytkowe, nitraty, pentoksyfilinę, bez preskrypcji insuliny w okresie trwania badania.</p>	<p>Populacja objęta badaniem: Obserwacją objęto 914 osób leczonych insuliną ludzką oraz 1 372 osoby leczone analogami insuliny. Wyniki: W trakcie 3-letniej obserwacji odnotowano 286 (31,3%) incydentów w grupie leczonej RHI oraz 235 (17,1%) incydentów w grupie leczonej analogami insuliny, HR=0,56, 95%CI: 0,45; 0,69. W odniesieniu do epizodów powikłań makronaczyniowych, odnotowano 203 (22,2%) epizody makronaczyniowe w grupie RHI oraz 147 (10,7%) epizodów makronaczyniowych w grupie leczonej analogami insuliny, HR= 0,56, 95%CI: 0,43; 0,72. Ryzyko zdarzeń mikronaczyniowych było porównywalne między grupami, HR=0,89, 95%CI: 0,54; 1,48. Ryzyko hipoglikemii było porównywalne między grupami, HR=0,51, 95%CI: 0,23; 1,12. Wnioski: Badanie wskazuje na niższe ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz metabolicznych powikłań cukrzycy u osób stosujących analogi insuliny zamiast RHI.</p>
<p>Colatrella 2013 Źródła finansowania (konflikt interesów): autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów Cel: ocena wpływu ILis z protaminą w porównaniu do NPH w leczeniu cukrzycy ciężarnych lub cukrzycy typu 1 u kobiet w ciąży Okres trwania badania: rekrutacja od 01.2008 do 08.2010 Metodyka: retrospektywne wieloośrodkowe badanie obserwacyjne</p>	<p>Populacja: cukrzyca ciężarnych lub cukrzyca typu 1 u kobiet w ciąży Interwencje: ILis z protaminą lub insulina NPH dodana do krótkodziałających analogów insuliny lub do zmiany nawyków żywieniowych Komparator: insulina NPH Punkty końcowe: Matczyne: termin oraz rodzaj porodu, zaburzenia ciśnienia tętniczego, kontrola glikemii (poziom HbA1c, poziom glikemii na czczo), epizody hipoglikemii, przyrost masy ciała, zapotrzebowanie</p>	<p>Populacja objęta badaniem: Badaniem objęto 89 kobiet w ciąży leczonych ILis z protaminą lub insuliną NPH, w tym 25 kobiet z T2DM oraz 64 kobiety z cukrzycą ciężarnych. N=53 kobiety leczono ILis z protaminą, a N=36 kobiet leczono insuliną NPH. Czas trwania cukrzycy typu 2 nie różnił się między grupami. Wyniki: Wyniki matczyne były porównywalne między grupami w odniesieniu do czasu i rodzaju porodu. Częstość nadciśnienia tętniczego nie różniła się w grupach, jeśli wyniki oceniano w populacjach podzielonych ze względu na typ cukrzycy. Epizody hipoglikemii były porównywalne między grupami, poziom glikemii na czczo również był porównywalny między grupami. Zapotrzebowanie na insulinę było wyższe w grupie leczonej insuliną NPH. Parametry noworodkowe były porównywalne między grupami. Nie odnotowano</p>

Badanie	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka
	na insulinę Noworodkowe: długość i masa ciała noworodka, APGAR w 5 min., obecność malformacji, hipoglikemia, hiperbilirubinemia, chorobowość z innych przyczyn (zaburzenia oddychania i in.), śmiertelność	epizodów malformacji wrodzonych, śmierci okołoporodowej. Wnioski autorów: Wyniki ciążowe w przypadku kobiet z T2DM lub z cukrzycą ciężarnych wskazują na brak różnic między insuliną Lis z protaminą a insuliną NPH, za wyjątkiem konieczności stosowania wyższych dawek insuliny NPH.
<p>Rathmann 2013</p> <p>Źródła finansowania (konflikt interesów): autorzy zadeklarowali konflikt interesów *wynagrodzenie z NovoNordisk na badanie przekazane przez IMS Health), wynagrodzenie z IMS Health za napisanie manuskryptu i przeprowadzenie analizy</p> <p>Cel: ocena wpływu IAsp vs RHI na częstość powikłań mikro- i makronaczyniowych w grupie pacjentów z cukrzycą typu 2 w praktyce lekarskiej</p> <p>Okres trwania badania: 2000-2011</p> <p>Metodyka: Ocena danych praktyk lekarskich w Niemczech</p>	<p>Populacja: Pacjenci z cukrzycą typu 2</p> <p>Interwencje: Insulina aspart</p> <p>Komparator: Insulina ludzka</p> <p>Punkty końcowe: Powikłania mikro- i makronaczyniowe raportowane za pomocą kodu ICD-10 (choroba wieńcowa, zawał serca, udar mózgu, uwzględniający przemijający atak niedokrwienny, choroba naczyń obwodowych, retinopatia, neuropatia, nefropatia. Poziom HbA1c, poziom glukozy na czczo, BMI.</p> <p>Kryteria włączenia: nie podano</p> <p>Kryteria wykluczenia: nie podano</p>	<p>Populacja objęta badaniem: Do badania włączono grupy liczące po 3 154 pacjentów. Średnia wieku w obu grupach wyniosła ok. 60 lat, czas trwania choroby wyniósł przeciętnie ok. 2 lata. Pacjenci leczeni IAsp częściej leczeni byli przez diabetologów, a ich miejscem zamieszkania częściej był wschodni region Niemiec (p<0,05). Były również różnice IS w odniesieniu do terapii dodanej. W grupie IAsp pacjenci częściej otrzymywali długodziałające analogi insulin, a w grupie leczonej RHI, pacjenci częściej otrzymywali insulinę NPH. Nadciśnienie częściej występowało w grupie leczonej RHI (p<0,05). Rozpowszechnienie choroby wieńcowej oraz niewydolności serca było nieznacznie wyższe w grupie leczonej insuliną ludzką (p<0,05).</p> <p>Wyniki: Łączne ryzyko zdarzeń makronaczyniowych było 15% niższe w grupie leczonej IAsp (p=0,01). Również niższe było ryzyko udaru w grupie leczonej IAsp (HR=0,58, 95%CI: 0,45; 0,74, zawału serca (HR=0,69, 95%CI: 0,54; 0,88) oraz choroby naczyń obwodowych (HR= 0,80, 95%CI: 0,69; 0,93). Nie odnotowano różnic IS między grupami w odniesieniu do powikłań mikronaczyniowych (retinopatia, neuropatia, nefropatia), HR=0,96, 95%CI: 0,87; 1,06.</p> <p>Wnioski: Stosowanie krótkodziałających analogów insulin wiązało się z niższym ryzykiem zdarzeń makronaczyniowych. Uzyskane wyniki wymagają potwierdzenia w randomizowanych badaniach klinicznych.</p>
<p>Morgan 2011</p> <p>Źródła finansowania (konflikt interesów):</p>	<p>Populacja: Pacjenci z T1DM oraz T2DM wcześniej leczeni i wcześniej nieleczeni insuliną</p>	<p>Populacja objęta badaniem: 7 720 pacjentów, spośród których 1333 miało T1DM. Dane zaczerpnięto z 350 praktyk lekarza rodzinnego w UK.</p>

Badanie	Kryteria włączenia/wyłączenia	Charakterystyka
<p>Badanie sfinansowane przez NovoNordisk</p> <p>Cel: Ocena różnic w zakresie poziomu HbA1c, masy ciała, częstości hipoglikemii oraz przerywania leczenia w grupie osób leczonych BIAsp 30 vs BHI30 w praktyce rodzinnej w UK</p> <p>Okres trwania badania: 01.01.2002-24.11.2009</p> <p>Metodyka: badanie retrospektywne</p>	<p>Interwencja: BIAsp 30</p> <p>Komparator: BHI 30</p> <p>Punkty końcowe: poziom HbA1c, zmiana masy ciała, hipoglikemia</p> <p>Kryteria włączenia: nie podano</p> <p>Kryteria wykluczenia: nie podano</p>	<p>Wyniki: Zmiana poziomu HbA1c była IS w populacji T1DM na korzyść BIAsp 30 (0,57%, P=0,045), w populacji wcześniej nieleczonych osób z T2DM (-0,17%, P=0,003) oraz w grupie osób wcześniej leczonych insuliną T2DM (-0,23%, P=0,007). Nie odnotowano różnic IS w grupie pacjentów z T1DM. Ryzyko hipoglikemii było IS niższe w grupie BIAsp 30 vs BHI 30 w grupie pacjentów z T2DM wcześniej nieleczonych insuliną (0,74, 95%CI: 0,62; 0,89). Nie odnotowano różnic w tym zakresie między ocenianymi interwencjami w pozostałych podgrupach pacjentów.</p> <p>Wnioski: Badanie wskazało na różnice w zakresie poprawy poziomu HbA1c na korzyść BIAsp 30 vs BHI 30 w populacji pacjentów nigdy wcześniej nieleczonych insuliną z cukrzycą typu 1 i typu 2. BIAsp 30 wpływała na obniżenie liczby epizodów hipoglikemii u pacjentów z T2DM wcześniej nieleczonych insuliną oraz wpłynęła na obniżenie liczby dyskontynuacji terapii.</p>
<p>Shah 2009</p> <p>Źródła finansowania (konflikt interesów): badanie sponsorowane przez NovoNordisk</p> <p>Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa BIAsp 30 u pacjentów z T2DM wcześniej leczonych BHI 30</p> <p>Okres trwania badania: 6 miesięcy</p> <p>Metodyka: badanie obserwacyjne</p>	<p>Populacja: osoby dorosłe z T2DM</p> <p>Interwencja: BIAsp 30</p> <p>Komparator: BHI 30</p> <p>Punkty końcowe: epizody ciężkich hipoglikemii, zmiana masy ciała, poziom HbA1c, poziom glikemii poposiłkowej, poziom glikemii na czczo</p> <p>Kryteria włączenia: charakterystyka badania IMPROVE</p> <p>Kryteria wykluczenia: j. w.</p>	<p>Populacja objęta badaniem: Badaniem objęto 3 856 osób z T2DM, których czas trwania choroby wynosił 10,7 ± 6,9 lat. Zmiana terapii następowała w dawkowaniu 1:1, zmniejszenie dawkowania do 90% dawki BHI 30 lub zwiększenie dawkowania >10% dawki dodatkowo.</p> <p>Wyniki: Zmiana terapii z BHI-30 na BIAsp 30 skutkowała IS obniżenie poziomu HbA1c, a także na zmniejszenie częstości epizodów hipoglikemii nocnych, ciężkich i lekkich niezależnie od przyjętego schematu BIAsp 30.</p> <p>Wnioski: Zmiana terapii z BHI na BIAsp 30 bez zmiany dawkowania była najprostszą i najbardziej efektywną.</p>

5. Wnioski

W ramach niniejszej analizy dokonano podsumowania wyników oceny skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania analogów insuliny w postaci produktów jednofazowych oraz mieszanek w porównaniu do produktów jednofazowych i mieszanek insuliny ludzkiej w leczeniu cukrzycy. Niniejszą ocenę oparto na 15 przeglądach systematycznych oraz na 5 badaniach obserwacyjnych.

Tabela poniżej przedstawia zestawienie różnic między ocenianymi terapiami w odniesieniu do najważniejszych punktów końcowych. W odnalezionych przeglądach wskazuje się, że uzyskane różnice IS między ocenianymi interwencjami w odniesieniu do zmiany poziomu HbA1c pod względem istotności klinicznej stanowić mogą jedynie marginalną różnicę. Stąd nie przedstawiano ponownie szczegółowych wyników.

Kolorem wypełnienia pola zaznaczono istnienie różnic istotnych statystycznie, a w treści wskazano terapię, której korzyść wykazano w badaniu. W przypadku zdarzeń negatywnych, jak np. epizody hipoglikemii, w przypadku wykazania różnic IS w odpowiednich polach wskazywano interwencję, której stosowanie wiązało się z IS mniejszą liczbą negatywnych zdarzeń.

W ocenie wpływu insulinoterapii u kobiet ciężarnych (cukrzyca ciężarnych, cukrzyca typu 1 lub 2 u kobiet w ciąży) na zdrowie matki i dziecka (Colatrella 2013), wskazuje się na brak jakichkolwiek różnic w skutkach między IAsp z protaminą względem Insuliny NPH (w tym w odniesieniu do poziomu HbA1c, poziomu glikemii na czczo, częstości i ciężkości epizodów hipoglikemii), za wyjątkiem konieczności stosowania wyższych dawek Insuliny NPH.

Tabela 6. Podsumowanie wyników odnalezionych dowodów naukowych w odniesieniu do najważniejszych punktów końcowych

Badanie	HbA1c	FG	Hipoglikemia ogółem	Hipoglikemia ciężka	Hipoglikemia nocna	Pow. makronacyniowe	Pow. mikronacyniowe
Pacjenci leczeni insuliną							
Heller 2013	IAsp	NS	NS	X	NS	X	X
AHRQ 2008 vs RHI	NS	RHI ^j	NS	NS	X	X	X
AHRQ 2008 vs NPH	NS	X	NS	X	X	X	X
Cammarota 2013 – BO	X	X	X	X	X	RAI	NS
Cukrzyca typu 1							
Conegero Sanches 2013	NS	X	NS	X	X	X	X
Rys 2011	IAsp	NS	RHI	NS	IAsp	X	X
Jacobsen 2009	RAI	X	RAI	X	X	X	X
Siebenhofer 2009 - IAsp	NS	X	NS	opis	?	X	X
Siebenhofer 2009 – ILis	IS	X	NS	opis	?	X	X

Badanie	HbA1c	FG	Hipoglikemia ogółem	Hipoglikemia ciężka	Hipoglikemia nocna	Pow. makronaczy niowe	Pow. mikronaczy niowe
Gough 2007 -ILis	NS ^c	X	ILis ^d	ILis ^e	ILis ^e	X	X
Gough 2007 - IAsp	IAsp	X	X	X	IAsp ^d	X	X
Gough 2007 – IGlu	IGlu	X	NS	X	X	X	X
Plank 2005	RAI	X	NS	X	X	X	X
Morgan 2013 - BO	BIAsp ^a	X	NS	X	X	X	X
Cukrzyca typu 1 u osób dorosłych							
SINGH 2009 – IAsp	IS	X	X	IS	IS	X	X
SINGH 2009 - ILis	IS	X	X	NS	X	X	X
CADTH 2008 – IAsp	IS	X	NS	NS	IS	X	X
CADTH 2008 – ILis	IS	X	X	IS	IS	X	X
Cukrzyca typu 1 u dzieci i młodzieży							
Siebenhofer 2009	NS	X	NS/IS ⁱ	NS	NS/IS ⁱ	X	X
SINGH 2009 – IAsp	NS	X	X	NS	NS	X	X
SINGH 2009 - ILis	NS	X	X	NS	IS	X	X
CADTH 2008 – IAsp	X	X	X	X	X	X	X
CADTH 2008 – ILis	NS	X	NS/IS ⁱ	NS	NS/IS ⁱ	X	X
PLANK 2005	NS	X	NS/RAI ^h	X	X	X	X
Cukrzyca typu 1 u kobiet w ciąży							
Gonzales Blanco 2011	NS	X	NS	X	X	X	X
Siebenhofer 2009	NS	X	RHI	opis	X	X	X
CADTH 2008	NS	X	NS	NS	X	X	X
PLANK 2005	NS	X	RHI	X	X	X	X
Cukrzyca typu 2							
Rys 2011	NS	RHI	NS	NS	NS	X	X
Whyte 2011	RAI	X	X	NS	NS	X	X
Mannucci 2009	RAI	X	X	NS	X	X	X
Siebenhofer 2009	NS	X	NS	opis	?	X	X
SINGH 2009 – IAsp	NS	X	X	NS	NS	X	X
SINGH 2009 – ILis	NS	X	X	NS	NS	X	X

Badanie	HbA1c	FG	Hipoglikemia ogółem	Hipoglikemia ciężka	Hipoglikemia nocna	Pow. makronaczy niowe	Pow. mikronaczy niowe
CADTH 2008 –IAsp	NS	NS	IS	NS	NS	X	X
CADTH 2008 - ILis	NS	X	NS	NS	IS	X	X
Qayyum 2008	NS	NS	NS	NS	X	X	X
Gough 2007 – ILis	NS	X	IS ^f	X	IS ^f	X	X
Gough 2007 - IGlu	IS	X	NS	X	X	X	X
Gough 2007 - BIAsp	NS	X	NS	X	IS ^g	X	X
Gough Tibaldi 2007 BIAsp	NS	NS	NS	?	X	X	X
PLANK 2005	NS	X	NS	X	X	X	X
Morgan 2013 - BO	BIAsp 30	X	BIAsp 30	X	X	X	X
Rathmann 2013 – BO	NS	X	X	X	X	RAI ^b	NS
Shah 2013 – BO	BIAsp 30	BIAsp 30	X	BIAsp 30	BIAsp 30	X	X
Cukrzyca ciężarnych							
Siebenhofer 2009	NS	X	NS	X	X	X	X
CADTH 2008 - ILis	NS	X	NS	X	X	X	X
PLANK 2005	NS	X	?	X	X	X	X

BO – badanie obserwacyjne

? dane niejednoznaczne (w 1 badaniu brak różnic, w 2 badaniu – różnice IS na korzyść analogów insuliny) a tylko w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych insuliną

b wyjściowe ryzyko choroby wieńcowej i niewydolności serca było IS wyższe w grupie RHI

c w 6 z 7 badań włączonych do oceny

d dane z 3 badań

e dane z 2 badań

f dane z 1 badania (w pozostałych 2 różnice NS)

g dane z 1 badania (w pozostałych 5 różnice NS)

h brak różnic IS w populacji dzieci, różnice IS na korzyść RAI w populacji młodzieży

i wyniki NS w populacji dzieci, IS w populacji młodzieży

j vs BIAsp 70/30 oraz Lispro 50/50

Odnalezione dowody naukowe wskazują na niską siłę ocenianej interwencji. Wykazane różnice istotne statystycznie w ocenie poziomu HbA1c były interpretowane jak różnice o marginalnym znaczeniu klinicznym. Nie udowodniono różnic w odniesieniu do pierwszorzędných punktów końcowych wg EBM, jak np. zgon/przeżycie. W odniesieniu do punktów końcowych zebranych w tabeli powyżej, brak różnic jest bardziej zauważalny, gdy porównanie skuteczności i bezpieczeństwa jest dokonywane w całej populacji osób leczonych insulinami, lub w populacji osób z cukrzycą typu 2. Więcej dowodów naukowych przemawia na korzyść analogów insuliny stosowanych w szczególności w populacji osób z cukrzycą typu 1, a w szczególności w populacji dorosłych z cukrzycą typu 1. Przy czym nadal wskazuje się na różnice istotne

statystycznie i marginalny efekt kliniczny. W pozostałych przypadkach większość dowodów naukowych wskazuje na brak różnic istotnych statystycznie między porównywanymi interwencjami.

5.1. Ograniczenia

Na ocenę interwencji w znacznym stopniu wpływa jakość badań włączonych do przeglądów, w większości publikacji oceniona jako niska (ze względu na brak zaślepienia, krótki czas obserwacji, brak oceny pierwszorzędowych punktów końcowych wg EBM, m. in. zgon).

Wskazać należy, że na wyniki niniejszego przeglądu wpływać może ryzyko związane z błędem publikacji. Spośród odnalezionych doniesień nie odnaleziono rekordu, który byłby ukierunkowany na porównanie insuliny ludzkiej względem analogów (mieszanki lub produkty jednofazowe). Ponadto, trzy spośród włączonych badań obserwacyjnych były sponsorowane przez producenta analogów insuliny. W 4 spośród 15 włączonych przeglądów systematycznych zadeklarowano, że opracowanie zostało zrealizowane dzięki wsparciu producenta analogów insuliny, w 2 przeglądach nie podano informacji o konflikcie interesów, a w 9 zadeklarowano brak konfliktu interesów.

6. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne

1. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2014. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Diabetologia kliniczna 2014, tom 3, Suplement A
2. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Clinical Practice Guidelines. Pharmacotherapy in type 1 diabetes. Can J Diabetes 37 (2013) S56-S60
3. International Diabetes Federation 2012. Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for type 2 diabetes.
4. International Diabetes Federation, International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Global IDF/ISPAD guideline for diabetes in childhood and adolescence. 2011
5. University Hospitals of Leicester. NHS Trust. Leicestershire Diabetes Guidelines: Insulin therapy, 2013
6. Leicestershire Medicines Strategy Group. Leicestershire Guidance on place of long-acting human insulin analogues in therapy, 2011
7. National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes. Management of type 2 diabetes. NICE Clinical guideline 87, 2009
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of diabetes. A national clinical guideline. 2010

Badania włączone do przeglądu

1. Conegero Sanches AC, Correr CJ, Venson R, Rodrigues Goncalves P, Martins Garcia M, Piantavini MS, Pontarolo R. Insulin analogues versus human insulin in type 1 diabetes: direct and indirect meta-analyses of efficacy and safety. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences vol. 49, n. 3, 2013
2. Heller S, Bode B, Kozlovski P, Svendsen AL. Meta-analysis of insulin aspart versus regular human insulin used in a basal-bolus regimen for the treatment of diabetes mellitus. Journal of Diabetes 5 (2013): 482-491
3. Gonzalez Blanco C, Ballasteros AC, Saladich IG, Corcoy Pla R. Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 1 diabetes mellitus using lispro versus regular insulin: a systematic review and meta-analysis. Diabetes technology & therapeutics Vol. 13, Number 9, 2011
4. Rys P, Pankiewicz O, Łach 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 & Metabolism 37 (2011): 190-200
5. Whyte P. Review of the evidence comparing insulin (human or animal) with analogue insulins. 18th Expert Committee on selection and use of essential medicines. WHO Technical Report Series No 964. Accra, Ghana, 2011
6. Jacobsen IB, Henriksen JE, Hother-Nielsen O, Vach W, Beck-Nielsen H. Evidence-based insulin treatment in type 1 diabetes mellitus. Diabetes research and clinical practice 86 (2009) 1-20
7. Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. Diabetes, Obesity and Metabolism, 11, 2009, 53-59
8. Siebenhofer A, Plank J, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Narath M, Gfrerer R, Pieber TR. Short acting insulin analogues versus regular human insulin in patients with diabetes mellitus (review). The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library 2009, Issue 1
9. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu Ch, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. CMAJ 2009; 180(4): 385-97
10. Tran K, Banerjee S, Li H, Cimon K, Daneman D, Simpson S, Campbell K. Update of CADTH Technology Report No 87. Rapid-acting insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus: meta-analyses of clinical outcomes. Volume 2, Issue 2, January 2008

11. Qayyum R, Bolen S, Maruthur N, Feldman L, Wilson LM, Marinopoulos SS, Ranasinghe P, Amer M, Bass EB. Systematic Review: Comparative Effectiveness and safety of premixed insulin analogues in type 2 diabetes. *Annals of internal medicine*, Vol. 149, Number 8, 2008: 549-559
12. Qayyum R, Wilson LM, Bolen S, Maruthur N, Marinopoulos SS, Feldman L, Ranasinghe P, Amer M, Bass EB. Comparative effectiveness, safety and indications of insulin analogues in premixed formulations for adults with type 2 diabetes. Comparative effectiveness review No 14. (Prepared by the Johns Hopkins University Evidence-based Practice Center under Contract No 290-02-0018) Rockville, MD: Agency for Health Research and Quality. September 2008
13. Gough SCL. A review of human and analogue insulin trials. *Diabetes research and clinical practice* 77 (2007): 1-15
14. Gough SCL, Tibaldi J. Biphasic insulin aspart in type 2 diabetes mellitus. An evidence-based medicine review. *Clin Drug Invest* 2007; 27 (5): 299-324
15. Plank J, Siebenhofer A, Berghold A, Jeitler K, Horvath K, Mrak P, Pieber TR. Systematic Review and meta-analysis of short-acting insulin analogues in patients with diabetes mellitus. *Arch intern med/ Vol* 165, June 27, 2005
16. Cammarota S, Falconio LM, Bruzzese D, Catapano AL, Casula M, Citarella A, De Luca L, Flacco ME, Manzoli L, Masulli M, Menditto E, Mezzetti A, Riegler S, Novellino E, Riccardi G. Lower rate of cardiovascular complications in patients on bolus insulin analogues: a retrospective population-based cohort study. *PLOS One*, November 2013, Volume 8, Issue 11
17. Colatrella A, Visali N, Abbruzzese S, Leotta S, Bongiovanni M, Napoli A. Comparison of insulin lispro protamine suspension with PNH insulin in pregnant women with type 2 and gestational diabetes mellitus: maternal and perinatal outcomes. *International Journal of Endocrinology*. Volume 2013
18. Rathmann W, Kostev K. Lower incidence of recorded cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes using insulin aspart vs. those on human regular insulin: observational evidence from general practices. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 15: 358-363, 2013
19. Morgan CJ, Evans M, Toft AD, Jenkins-Jones S, Poole CD, Currie CJ. Clinical effectiveness of biphasic insulin aspart 30:70 versus biphasic human insulin 30 in UK general clinical practice: a retrospective database study. *Clinical Therapeutics/Volume* 33, Number 1, 2011
20. Shah S, Benroubi M, Borzi V, Gumprecht J, Kawamori R, Shaban J, Shestakova M, Wenying Y, Valensi P on behalf of the IMPROVE Study Group Expert Panel. Safety and effectiveness of biphasic insulin aspart 30/70 (NovoMix 30) when switching from a human premix insulin in patients with type 2 diabetes: subgroup analysis from the 6-month IMPRVE observational study. *Int J Clin Pract* April 2009, 63, 4, 574-82

7. Załączniki

Załącznik 1. Strategia wyszukiwania - PubMed

Zapytanie	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	Insulin AND Diabetes	1 334

Załącznik 2. Strategia wyszukiwania – OVID SP

Zapytanie	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	Insulin AND Diabetes	1 540

Załącznik 3. Strategia wyszukiwania – Cochrane Library

Zapytanie	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	Insulin AND Diabetes	507

Załącznik 4. Strategia wyszukiwania – clinicaltrials.gov

Zapytanie	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	Insulin AND Diabetes phase 4	1 348

Data ostatniego przeszukiwania: 12.06.2015 r.