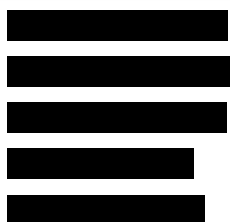


ANALIZA KLINICZNA

Wersja 2.00



IGŁY DO WSTRZYKIWACZY INSULINOWYCH I/LUB AGONISTÓW RECEPTORA GLP-1 BD MICRO-FINE PLUS



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 21 września 2020 roku

Dokument w dniu 9 listopada 2020 r. podlegał aktualizacji w zakresie wyników wyszukiwania w głównych bazach informacji medycznej. W dniu 13 maja 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr WS.4230.1.2021.KSE_ES dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Becton Dickinson Polska sp. z o. o.

ul. Osmańska 14
02-823 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| INDEKS SKRÓTÓW | 6 |
| STRESZCZENIE | 9 |
| 1. WSTĘP..... | 11 |
| 1.1. Cel analizy klinicznej | 11 |
| 1.2. Definicja problemu decyzyjnego | 11 |
| 2. PROBLEM ZDROWOTNY | 12 |
| 3. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ | 13 |
| 3.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej | 13 |
| 3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia..... | 13 |
| 3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych..... | 15 |
| 3.3.1. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej | 15 |
| 3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji..... | 16 |
| 3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań | 16 |
| 3.5. Ekstrakcja danych | 17 |
| 3.6. Analiza statystyczna..... | 18 |
| 3.6.1. Informacje ogólne..... | 18 |
| 3.6.2. Analiza wrażliwości | 18 |
| 4. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH | 20 |
| 5. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ PIERWOTNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY KLINICZNEJ | 23 |
| 6. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ | 29 |
| 6.1. Lipohipertrofia | 29 |
| 6.1.1. Lipohipertrofia oceniana palpacyjnie i wzrokowo | 29 |
| 6.1.2. Lipohipertrofia oceniana ultrasonograficznie..... | 30 |
| 6.2. Inne powikłania skórne..... | 30 |
| 6.3. Ból | 31 |
| 6.4. Hipoglikemie..... | 33 |
| 6.5. Dobowa dawka insuliny..... | 33 |
| 6.6. Wahania poziomu glikemii | 34 |
| 6.7. Poziom HbA1c | 34 |
| 6.8. Podsumowanie..... | 34 |
| 7. WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH | 36 |

| | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 8. POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA | 37 |
| 9. OGRANICZENIA..... | 38 |
| 10. WNIOSKI KOŃCOWE | 39 |
| 11. Dyskusja | 40 |
| 12. Bibliografia | 45 |
| 13. SPIS TABEL, RYSUNKÓW, WYKRESÓW..... | 48 |
| ANEKS A. WPLÝW LIPOHIPERTROFII NA POWIKŁANIA METABOLICZNE..... | 50 |
| A.1. Metodyka..... | 50 |
| A.2. Podsumowanie wyników..... | 50 |
| A.3. Szczegółowe wyniki | 54 |
| A.3.1. Lipohipertrofia oceniana palpacyjnie i wzrokowo | 54 |
| A.3.2. Lipohipertrofia oceniana ultrasonograficznie | 58 |
| ANEKS B. STRATEGIE WYSZUKIWANIA BADAŃ | 59 |
| ANEKS C. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY..... | 61 |
| C.1. Badania włączone do porównania jednokrotnego stosowanie igły vs wielokrotne stosowanie igły | 61 |
| C.2. Badania włączone do porównania obecności lipohipertrofii vs brak lipohipertrofii | 72 |
| C.3. Badania włączone do obu porównań | 83 |
| ANEKS D. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ | 106 |
| D.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach randomizowanych..... | 106 |
| D.2. Ocena wiarygodności badań przekrojowych (JBI)..... | 109 |
| D.3. Ocena wiarygodności badań jednoramiennych (NICE) | 112 |
| D.4. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych (AMSTAR II)..... | 112 |
| ANEKS E. WYKRESY DLA METAANALIZ | 114 |
| 13.1. Wpływ wielokrotnego stosowania igieł do penów a ryzyko powikłań | 114 |
| 13.2. Wpływ powikłań (lipohipertrofii) na wyrównanie metaboliczne cukrzycy | 117 |
| ANEKS F. DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH..... | 121 |
| ANEKS G. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY | 123 |
| ANEKS H. FORMULARZE WYKORZYSTANE W ANALIZIE | 159 |
| H.1. Formularze do oceny wiarygodności badań | 159 |
| H.1.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane..... | 159 |
| H.1.2. Skala JBI..... | 163 |

| | |
|----------------------------------------------------|-----|
| H.1.3. Skala NICE | 163 |
| H.1.4. Skala AMSTAR II | 164 |
| H.2. Formularze do ekstrakcji danych z badań | 167 |

Indeks skrótów

| | |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| aOR | Iloraz szans z dostosowaniem (<i>Adjusted Odds Ratio</i>) |
| AOTMiT | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji |
| bd | Brak danych |
| BD | Becton Dickinson |
| CI | Przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>) |
| CSII | Ciągły podskórny wlew insuliny (<i>Continuous Subcutaneous Insulin Infusion</i>) |
| FITTER | Wytyczne dotyczące technik podawania insuliny (<i>Forum for Injection Technique and Therapy: Expert Recommendations</i>) |
| G | Grubość igły w skali Gauge |
| GLP-1 | Glukagonopodobny peptyd 1 (<i>Glucagon-Like Peptide 1</i>) |
| HbA1c | Hemoglobina glikowana (<i>Glycated hemoglobin</i>) |
| HTA | Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>) |
| IDF | Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (<i>International Diabetes Federation</i>) |
| IS | Istotny statystycznie (<i>Statistically Significant</i>) |
| ITQ | Ogólnoświatowe badanie dotyczące technik podawania insuliny (<i>Insulin Technique Questionnaire</i>) |
| IQR | Rozstęp ćwiartkowy (<i>Interquartile range</i>) |
| IU | Jednostka insuliny (<i>Insulin Unit</i>) |
| JBI | Skala do oceny badań przekrojowych wg JBI (<i>The Joanna Briggs Institute</i>) |
| LA | Lipoatrofia |

| | |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| LH | Lipohipertrofia |
| MD | Średnia różnica (<i>Mean Difference</i>) |
| MDI | Wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (<i>Multiple Daily Injections</i>) |
| n | Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy |
| N | Liczebność grupy |
| Skala NICE | Skala do oceny badań jednoramiennych wg NICE (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>) |
| NNH | Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (<i>Number Needed to Harm</i>) |
| NNT | Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich. (<i>Number Needed To Treat</i>) |
| NS | Nieistotny statystycznie |
| OB | Okres obserwacji |
| p | Poziom istotności statystycznej |
| PFED | Polska Federacja Edukacji w Diabetologii |
| PICO | Akronim: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe (<i>Population, Intervention, Comparatoe, Outcomes</i>) |
| PTD | Polskie Towarzystwo Diabetologiczne |
| RD | Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>) |
| RoB2 | Skala do oceny ryzyka błędu systematycznego ver. 2 (<i>Risk of Bias 2</i>) |
| RR | Ryzyko względne (<i>Relative Risk</i>) |
| SD | Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>) |
| Skala NICE | Skala do oceny badań jednoramiennych zaproponowana przez agencję HTA - NICE (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>) |
| T1DM | Cukrzyca typu 1 (<i>Type 1 Diabetes Mellitus</i>) |

- T2DM** Cukrzyca typu 2
(*Type 2 Diabetes Mellitus*)
- uOR** Iloraz szans bez dostosowania
(*Unadjusted Odds Ratio*)
- WMD** Ważona średnia różnica
(*Weighted Mean Difference*)

Streszczenie

■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena wpływu jednokrotnego stosowania igieł do penów na ryzyko rozwoju powikłań oraz kontrolę glikemii w porównaniu do ich wielokrotnego zastosowania w populacji chorych z cukrzycą, stosujących insulinę lub agonistów receptora GLP-1.

■ Metodyka

Analiza kliniczna przeprowadzona została w oparciu o badania pierwotne (randomizowane, nierandomizowane) i wtórne, odnalezione w ramach przeglądu systematycznego przeprowadzonego zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. W celu odnalezienia odpowiednich doniesień naukowych przeszukano elektroniczne bazy informacji medycznej (m.in. MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library). Selekcja odnalezionych badań dokonywana była niezależnie przez dwóch analityków.

■ Charakterystyka badań

Kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniło 26 badań pierwotnych (w tym 2 badania eksperymentalne i 24 badania przekrojowe dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej) oraz 1 opracowanie wtórne (łącznie 40 pozycji bibliograficznych).

Zakwalifikowane do analizy badania przeprowadzono w populacji pacjentów z cukrzycą poddanych insulinoterapii lub terapii z wykorzystaniem agonistów receptora GLP-1 z wykorzystaniem wstrzykiwaczy (penów) lub strzykawek. W większości prac pacjenci stosowali igły o różnych długościach, najczęściej jednak nie podawano informacji o ich producencie. Badania cechowały się dużym zróżnicowaniem pod względem liczebności próby, wieku pacjentów, typu cukrzycy i czasu jej trwania, a także schematu insulinoterapii (rodzaj insuliny, czas trwania insulinoterapii, dawkowanie, rodzaj stosowanego urządzenia, technika iniekcji).

■ Wyniki analizy klinicznej

W ramach przeprowadzonej analizy wykazano, iż jednokrotne użycie igieł do penów związane było z istotnym statystycznie zmniejszeniem ryzyka wystąpienia:

- lipohipertrofii ocenianej badaniem fizykalnym (RR = 0,74 [0,65; 0,83], NNT = 7 [5; 11]);
- lipohipertrofii ocenianej ultrasonograficznie (RR = 0,04 [0,03; 0,07], NNT = 2 [2; 2]);
- lipohipertrofii i/lub siniaczenia i/lub krwawienia (RR = 0,82 [0,72; 0,93], NNT = 7 [4; 16], p = 0,001),
- bólu podczas iniekcji (RR = 0,21 [0,06; 0,79], NNT_{7 dni} = 2 [2; 4]);
- niewyjaśnionej hipoglikemii (RR = 0,58 [0,42; 0,82], NNT = 8 [5; 18]).

Ponadto, w dodatkowej metaanalizie wykazano, że u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną lub analogami receptora GLP-1 obecność lipohipertrofii była skorelowana z gorszą kontrolą glikemii manifestującą się wyższym poziomem HbA1c, większym ryzykiem niewyjaśnionej hipoglikemii oraz większymi wahaniami poziomu glikemii, a także większym dobowym zapotrzebowaniem na insulinę

■ Wnioski końcowe

Jednokrotne stosowanie igieł do wstrzykiwaczy związane było ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia powikłań w miejscu iniekcji, takich jak lipohipertrofia i ból, a także z poprawą kontroli metabolicznej cukrzycy wyrażonej redukcją ryzyka wystąpienia epizodów niewyjaśnionej hipoglikemii.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena wpływu jedнокrotnego stosowania igieł do wstrzykiwaczy automatycznych (penów) na zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań oraz kontrolę glikemii w porównaniu do wielokrotnego zastosowania igieł do penów w populacji z cukrzycą, stosujących insulinę lub agonistów receptora GLP-1.

Analiza kliniczna została oparta o przegląd systematyczny literatury przeprowadzony zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dla analiz oceny technologii medycznych [1].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzania analizy klinicznej przedstawia Tabela 1.

Tabela 1.
Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO

| Obszar | Szczegóły |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Populacja | <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z cukrzycą stosujący insulinę lub agonistów receptora GLP-1. |
| Interwencja | <ul style="list-style-type: none"> • Igły BD Micro-Fine Plus o rozmiarze 5 mm x 0,25 mm (31G) oraz 8 mm x 0,30 mm (30G) używane prawidłowo (jednokrotne wykorzystanie igieł do penów insulinowych/GLP-1). |
| Komparator | <ul style="list-style-type: none"> • Wielokrotne wykorzystanie igieł do penów insulinowych/GLP-1 |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • ból / dyskomfort przy iniekcji, • powikłania skórne (krwawienie, siniaczenie, zakażenia), • lipohipertrofia (lipodystrofia), • kontrola glikemii (wahania poziomu glikemii, poziom HbA1c), • dobowy dawka insuliny, • hipoglikemia (objawowa, bezobjawowa, ciężka, niewyjaśniona) |
| Metodyka | <ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane, • badania nierandomizowane, • przeglądy systematyczne. |

2. Problem zdrowotny

Opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem wskaźników epidemiologicznych dostępnych w literaturze dla populacji docelowej przedstawiono w Analizie Problemu Decyzyjnego, będącej częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego [2].

3. Metodyka analizy klinicznej

3.1. Schemat przeprowadzania analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia i wykluczenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych, potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o kryteria włączenia i wykluczenia do analizy,
- opracowanie wyników badań klinicznych,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji.

3.2. Kryteria włączenia i wykluczenia

W ramach przeglądu systematycznego poszukiwano prac umożliwiających ocenę ryzyka powikłań związanych z wielokrotnym zastosowaniem igieł do penów w populacji docelowej (Tabela 2).

Do analizy klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z analizy klinicznej

| Obszar | Szczegóły | Uwagi |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kryteria włączenia | | |
| Populacja | <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z cukrzycą, stosujący insulinę lub agonistów receptora GLP-1, podawane za pomocą penów (wstrzykiwaczy automatycznych). | <p><i>W pierwszej kolejności poszukiwano prac odpowiadających populacji docelowej, a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej.</i></p> |
| Interwencja | <ul style="list-style-type: none"> • Igły BD Micro-Fine Plus o rozmiarze 5 mm x 0,25 mm (31G) oraz 8 mm x 0,30 mm (30G) wykorzystywane jednokrotnie | <p><i>Z uwagi na ograniczoną dostępność badań dedykowanych ocenianej interwencji w analizie klinicznej uwzględniano badania, w których stosowano igły przeznaczone do jednorazowego użycia różnych producentów o dowolnych parametrach fizycznych (długość, grubość).</i></p> <p><i>Dodatkowo w przypadku badań RWD do analizy klinicznej kwalifikowano prace, w których za jednokrotne wykorzystanie igieł uznawano zastosowanie tej samej igły do ≤5 razy.</i></p> |
| Komparator | <ul style="list-style-type: none"> • Wielokrotne wykorzystanie igieł do penów insulinowych/GLP-1 | - |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • ból / dyskomfort przy iniekcji, • powikłania skórne (krwawienie, siniaczenie, zakażenia), • lipohipertrofia (lipodystrofia), • kontrola glikemii (wahania poziomu glikemii, poziom HbA1c), • dobowy dawka insuliny, • hipoglikemia (objawowa, bezobjawowa, ciężka, niewyjaśniona) | - |
| Metodyka | <p>Opublikowane w języku polskim lub angielskim:</p> <ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane, • badania nierandomizowane, • przeglądy systematyczne | <p><i>Za spełniające kryteria włączenia uznawano prace przeprowadzone i opublikowane po 1990 roku ze względu na wprowadzenie po tym okresie do praktyki klinicznej penów (wstrzykiwaczy).</i></p> |
| Kryteria wykluczenia | | |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane wyłącznie w postaci materiałów konferencyjnych (abstrakty, postery) • Badania przeprowadzone w populacji stosującej inne niż peny urządzenia do podawania insuliny/GLP-1 (tj. pompy insulinowe, strzykawki) lub badania przeprowadzone w populacji mieszanej pod tym względem, o ile nie zostały zaprezentowane wyniki analizy warstwowej, a odsetek pacjentów stosujących inne urządzenia przekraczał 50%. | |

3.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie doniesień naukowych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed rozpoczęciem prac nad przeglądem systematycznym. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz metodykę przeprowadzania analizy i syntezy danych.

Przeszukanie w elektronicznych bazach informacji medycznej zostało przeprowadzone z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji oraz interwencji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. Nie stosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji.

Przeszukanie baz danych w oparciu o ustaloną strategię zostało przeprowadzone przez jednego analityka [REDAKTOWANE]. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (poprawność zapisu słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd. została zweryfikowana przez drugiego analityka [REDAKTOWANE]. Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w Aneksie (Aneks A).

3.3.1. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- materiałów dostarczonych przez Zamawiającego.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library:
 - CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
 - CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
 - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*) i in.,

Ostatniego przeszukania głównych źródeł informacji medycznej dokonano 28 sierpnia 2020 r. Następnie w dniu 9 listopada 2020 r. przeprowadzono aktualizacyjne wyszukiwanie w głównych źródłach informacji medycznej, w ramach którego nie zidentyfikowano żadnych nowych doniesień naukowych spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

3.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez dwóch spośród czterech analityków [redacted]. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka [redacted]. Stopień zgodności pomiędzy analitykami na etapie II wynosił 100%.

3.4. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań randomizowanych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, *Risk of Bias*) zaproponowaną w najnowszej wersji *The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (ver. 6.0) [3]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem specyfiki ocenianego problemu zdrowotnego. Ryzyko błędu systematycznego przyjmuje jedną z trzech wartości: niskie, wysokie lub niejasne (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena wiarygodności metodycznej badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy czym najslabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [3]. Formularz do oceny wiarygodności z wykorzystaniem narzędzia RoB2 przedstawiono w Aneksie (Rozdz. H.1.1).

Ocenę wiarygodności badań przekrojowych (*cross-sectional studies*) przeprowadzono za pomocą narzędzia zaproponowanego przez *Joanna Briggs Institute* (JBI) [4], które składa się z ośmiu zdefiniowanych pytań kontrolnych, na które należy udzielić jednej z czterech odpowiedzi (TAK, NIE, NIEJASNE, NIE DOTYCZY) w oparciu o informacje przedstawione w ocenianej publikacji. Ocenie podlegają następujące obszary jak: opis kryteriów włączenia, charakterystyka wyjściowa pacjentów, ekspozycja, diagnoza i definicja stanu zdrowia, czynniki zakłócające i ich wpływ na uzyskane wyniki, a także poprawność i wiarygodność uzyskanych wyników. Ogólna ocena wiarygodności sprowadza się do decyzji odnośnie włączenia lub wykluczenia danego badania z analizy klinicznej. Formularz do oceny wiarygodności z wykorzystaniem skali JBI przedstawiono w Aneksie (Rozdz. H.1.2)

W przypadku badań jednoramiennych, ocenę wiarygodności przeprowadzono za pomocą skali zaproponowanej przez brytyjską agencję HTA (NICE). Współczynnik wiarygodności we wspomnianej skali przyjmuje wartości od 0 do 8 pkt. Najwyższą ocenę w zakresie wiarygodności przyznaje się: prospektywnym, wielośrodkowym badaniom z konsekwentnym doбором badanej próby, w których jasno określano cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia, podano definicje punktów końcowych, sposób prezentacji wyników umożliwia jasne wnioskowanie, a ponadto, autorzy badania przeprowadzili odpowiednie analizy w warstwach. Formularz do oceny wiarygodności z wykorzystaniem skali NICE przedstawiono w Aneksie (Rozdz.H.1.3).

Niezależnie od oceny wiarygodności, każde badanie scharakteryzowano pod także względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia do/z badania,
- charakterystyki wyjściowej populacji (liczebność grup, płeć, wiek, czas od rozpoczęcia insulinoterapii, typ cukrzycy, odsetek pacjentów stosujących peny i strzykawki, itd.),
- rodzaju stosowanych igieł i analizowanych podgrup,
- okresu obserwacji,
- ocenianych punktów końcowych,
- metodyki badania (rodzaj badania, utrata z badania, rodzaj analizy wyników, typ i podtyp badania zgodnie z wytycznymi AOTMiT, lokalizacja badania, sponsor).

W przypadku prac, dla których kryteria kwalifikacji pacjentów były szersze, charakterystykę wyjściową populacji w miarę dostępności danych prezentowano dla populacji zbliżonej do populacji docelowej.

Wiarygodność zakwalifikowanych do analizy opracowań wtórnych oceniono wg skali AMSTAR II, dla której formularz przedstawiono w Aneksie (Rozdz. H.1.4) [5].

Oceny wiarygodności poszczególnych prac dokonało niezależnie dwóch analityków [REDACTED] a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

3.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcję danych z badań włączonych przeprowadził jeden analityk [REDACTED] według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Rozdz. H.2). Poprawność ekstrakcji została sprawdzona przez drugiego analityka [REDACTED]. W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy innego analityka [REDACTED].

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych. W przypadku dostępności kilku źródeł (np. publikacji pełnotekstowych) dotyczących tego samego badania i/lub okresu obserwacji, dane ekstrahowano z publikacji najbardziej aktualnej i/lub najbardziej kompletnej pod względem raportowanych punktów końcowych.

3.6. Analiza statystyczna

3.6.1. Informacje ogólne

Wyniki dla zmiennych dychotomicznych zaprezentowano w postaci parametrów względnych (RR) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano, gdy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano wartość parametru RD (bezwzględna różnica ryzyka, *risk difference*). Dla zmiennych ciągłych wyniki porównania przedstawiono w postaci średniej różnicy (MD, *mean difference*), a pochodzące z metaanaliz w postaci średniej ważonej różnicy (WMD, *weighted mean difference*). W przypadku raportowania samych średnich bez miar rozrzutu wartości parametrów MD obliczano na podstawie podanych przez autorów wartości p, o ile do jej oszacowania wykorzystano test parametryczny oparty na teście t-Studenta (np. ANOVA). Przedstawiano również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Wyniki analiz statystycznych pochodzące z publikacji źródłowych, opatrzone odpowiednim opisem. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95-procentowymi przedziałami ufności (chyba, że podano inaczej). Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość $p < 0,05$. Wyniki metaanaliz prezentowano z wykorzystaniem wykresów *forest plot*.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel,
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0),
- Curve Snap v.1.1 (program do odczytywania danych z wykresów).

3.6.2. Analiza wrażliwości

Z uwagi na różnorodność badań zakwalifikowanych do analizy klinicznej zarówno w zakresie definicji jednorazowego zastosowania igły, jak również sposobu podawania insuliny / agonistów receptora GLP-1 (peny vs strzykawki) oprócz analizy głównej obejmującej wszystkie badania przeprowadzono analizę wrażliwości w następujących wariantach, w których uwzględniano:

1. wszystkie badania, w których jednorazowe zastosowanie igły oznaczało użycie tej samej igły tylko jeden raz, w tym wszystkie badania bez względu na rodzaj urządzenia którym podawano insulinę.
2. wszystkie badania, w których jednorazowe zastosowanie igły oznaczało użycie tej samej igły tylko jeden raz, z wykluczeniem badań dla których nie podano informacji na temat odsetka stosujących peny.
3. wszystkie badania, w których jednorazowe zastosowanie igły oznaczało użycie tej samej igły tylko jeden raz, a odsetek pacjentów stosujących peny wynosił $\geq 70\%$.
4. wszystkie badania, w których jednorazowe zastosowanie igły oznaczało użycie tej samej igły tylko jeden raz, a odsetek pacjentów stosujących peny wynosił $\geq 80\%$.

5. wszystkie badania, w których jednorazowe zastosowanie igły oznaczało użycie tej samej igły tylko jeden raz, a odsetek pacjentów stosujących peny wynosił $\geq 90\%$.
6. wszystkie badania, a w których jednorazowe zastosowanie igły oznaczało użycie tej samej igły tylko jeden raz, a odsetek pacjentów stosujących peny wynosił 100%.

4. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych



Kryteria

włączenia spełniło:

- **26 badań pierwotnych**, opisanych w 39 publikacjach, w tym:
 - 2 badania eksperymentalne (3 publikacje),
 - 24 badania z zakresu rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) (36 publikacji),
- **1 opracowanie wtórne**, opisane w 1 publikacji.

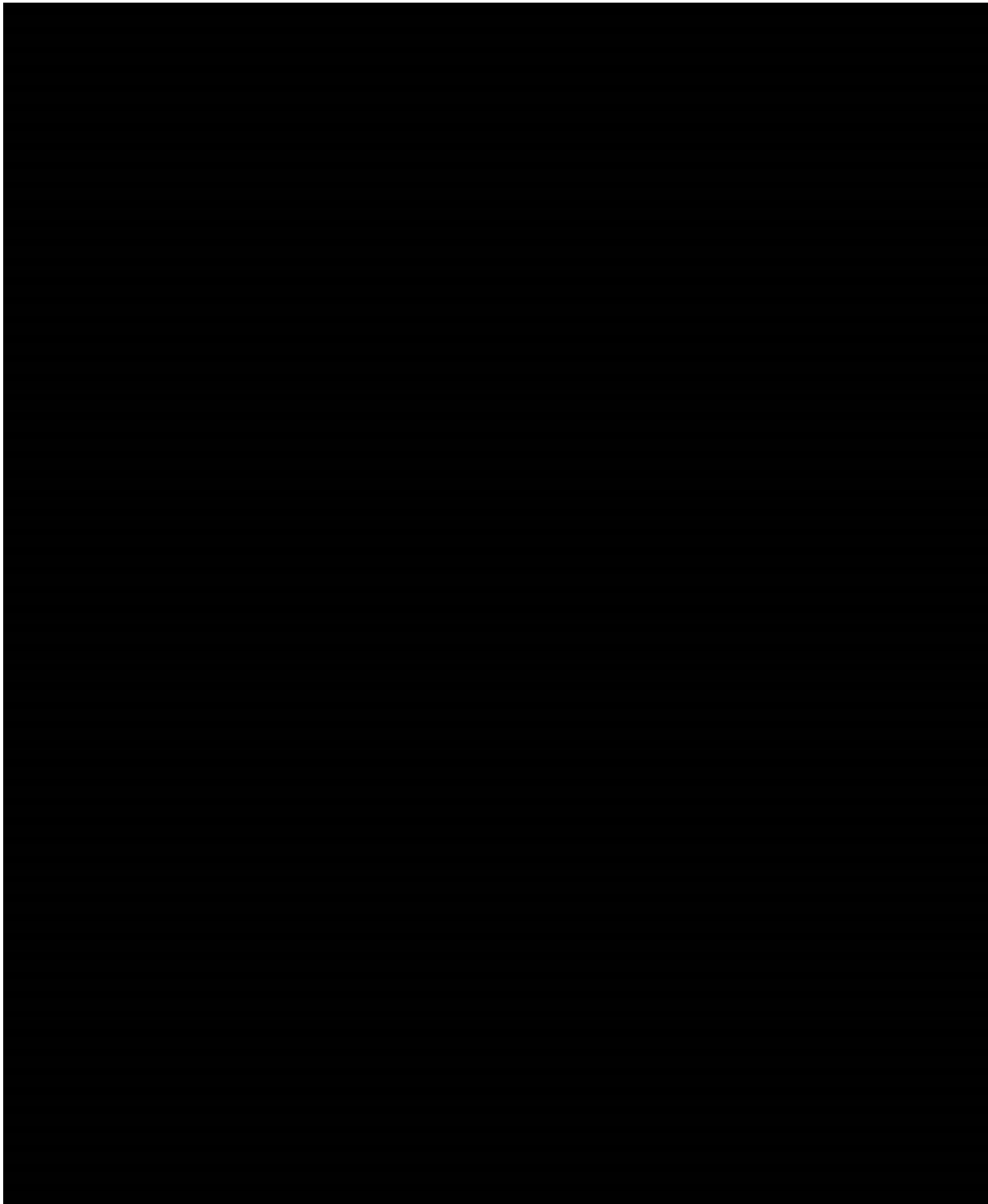
Poniżej zamieszczono zestawienie badań uwzględnionych w niniejszej analizie klinicznej (Tabela 3) oraz diagram PRISMA obrazujący proces selekcji badań (Rysunek 1). Badania wykluczone z niniejszej analizy klinicznej wraz ze szczegółowymi przyczynami wykluczenia zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. Aneks G).

Tabela 3.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej

| Nazwa badania | Publikacja | Szczegóły | Ref. |
|--------------------------------|-----------------|-----------------------------------------|------|
| Badania eksperymentalne | | | |
| Misnikova 2011 | Misnikova 2011 | Publ kacja główna | [6] |
| | Misnikova 2009 | Abstrakt do badania Misnikova 2011 | [7] |
| Puder 2005 | Puder 2005 | Publ kacja główna | [8] |
| Badania RWD | | | |
| Al Hayek 2016 | Al Hayek 2016 | Publ kacja główna | [9] |
| Al Jaber 2020 | Al Jaber 2020 | Publ kacja główna | [10] |
| Barola 2018 | Barola 2018 | Publ kacja główna | [11] |
| Baruah 2017 | Baruah 2017 | Publ kacja główna | [12] |
| Blanco 2013 | Blanco 2013 | Publ kacja główna | [13] |
| | Strauss 2013 | Abstrakt do badania Blanco 2013 | [14] |
| Cunningham 2013 | Cunningham 2013 | Publ kacja główna | [15] |
| De Coninck 2010 | De Coninck 2010 | Publ kacja główna | [16] |
| Długaszek 2015 | Długaszek 2015 | Publ kacja główna | [17] |
| Frid 2016 | Frid 2016a | Publ kacja główna | [18] |
| | Frid 2016b | Publ kacja główna | [19] |
| | - | Strona internetowa do badania Frid 2016 | [20] |
| Gentile 2019 | Gentile 2019 | Publ kacja główna | [21] |
| Gentile 2020 | Gentile 2020 | Publ kacja główna | [22] |
| Gupta 2018 | Gupta 2018 | Publ kacja główna | [23] |
| Ji 2014 | Ji 2014 | Publ kacja główna | [24] |
| Ji 2017 | Chandran 2015a | Poster do badania Ji 2017 | [25] |
| | Chandran 2015a | Abstrakt do badania Ji 2017 | [26] |
| | Hirsch 2015 | Artykuł do badania Ji 2017 | [27] |

| Nazwa badania | Publikacja | Szczegóły | Ref. |
|-------------------------------|------------------------|-----------------------------------------|------|
| | Ji 2017 | Publ kacja główna | [28] |
| | Ji 2018 | Publikacja dodatkowa do badania Ji 2017 | [29] |
| | Li 2015 | Abstrakt do badania Ji 2017 | [30] |
| | Li 2015b | Abstrakt do badania Ji 2017 | [31] |
| | Sun 2015a | Abstrakt do badania Ji 2017 | [32] |
| | Sun 2015b | Abstrakt do badania Ji 2017 | [33] |
| | Tao 2014 | Abstrakt do badania Ji 2017 | [34] |
| Nasser 2017 | Nasser 2017 | Publ kacja główna | [35] |
| Pozzuoli 2018 | Pozzuoli 2018 | Publ kacja główna | [36] |
| Schmeisl 2009 | Schmeisl 2009 | Publ kacja główna | [37] |
| Shetty 2018 | Shetty 2018 | Publ kacja główna | [38] |
| Strauss 2002 | Strauss 2002 | Publ kacja główna | [39] |
| Stollo 2019 | Stollo 2019 | Publ kacja główna | [40] |
| Surucu 2018 | Surucu 2018 | Publ kacja główna | [41] |
| Tosun 2019 | Tosun 2019 | Publ kacja główna | [42] |
| van Munster 2014 | van Munster 2014 | Publ kacja główna | [43] |
| Vardar 2007 | Vardar 2007 | Publ kacja główna | [44] |
| Opracowania wtórne | | | |
| Zabaleta-del-Olmo 2016 | Zabaleta-del-Olmo 2016 | Przegląd systematyczny z metaanalizą | [45] |

Rysunek 1.
Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA



5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej

W wyniku systematycznego przeszukania baz informacji medycznej zidentyfikowano 26 badań pierwotnych, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej, w tym:

- 2 badania eksperymentalne dotyczące igieł BD (Misnikova 2011, Puder 2005),
- 24 badania przekrojowe odzwierciedlające rzeczywistą praktykę kliniczną.

Badania eksperymentalne

Badanie Misnikova 2011 zaprojektowano jako zaślepienie, randomizowane, 7-dniowe badanie (podtyp IIA wg AOTMIT), mające na celu ocenę ryzyka powikłań klinicznych związanych z wielokrotnym użyciem igieł do wstrzykiwaczy, natomiast badanie Puder 2005 jako badanie jednoramienne (podtyp IID wg AOTMIT), mające na celu ocenę wpływu wielokrotnego użycia igieł do wstrzykiwaczy na ich kształt oraz odczucie bólu i dyskomfortu pacjenta. W obydwu badaniach stosowano igły do wstrzykiwaczy BD Microfine Plus, przy czym w badaniu Misnikova 2011 nie podano informacji o ich długości, natomiast w badaniu Puder 2005 stosowano igły 8 mm. U części pacjentów z badania Puder 2005 stosowano również igły do wstrzykiwaczy Novofine 8 mm. Obydwa badania przeprowadzono jednośrodkowo na terenie Europy (Rosja i Szwajcaria), w żadnym nie podano źródeł ich finansowania. W ocenie wiarygodności badania Misnikova 2011 stwierdzono ograniczenie związane z ryzykiem błędu systematycznego związanego z procesem randomizacji, w pozostałych domenach ryzyko błędu systematycznego było niskie (Tabela 4). Badanie Puder 2005 oceniono na 5/8 punktów w skali NICE.

W badaniu Misnikova 2011 uczestniczyło 45 dorosłych pacjentów z cukrzycą, z czego 15 pacjentom podawano insulinę zmieniając igłę po każdej iniekcji, natomiast u 15 pacjentów tę samą igłę stosowano przez 4 dni, a u kolejnych 15 pacjentów – przez 7 dni. Insulina podawana była 3 razy na dobę przez personel medyczny przez okres 7 dni, a pacjenci nie byli świadomi przydziału do grup. Z kolei w badaniu Puder 2005 uczestniczyło 15 dorosłych pacjentów z cukrzycą, a każdy z nich miał do dyspozycji 4 igły, z zaleceniem użycia pierwszej igły wyłącznie raz, drugiej 2 razy, trzeciej – 3 razy, a czwartej – 4 razy. W żadnym z badań nie podano szczegółowej charakterystyki wyjściowej pacjentów. W badaniu Misnikova 2011 58% pacjentów stanowiły osoby z T1DM, natomiast 42% pacjenci z T2DM. W badaniu Puder 2005 nie podano informacji o odsetku pacjentów z danym typem cukrzycy, natomiast mediana czasu trwania choroby wynosiła 19 lat.

Podsumowanie metodyki badań oraz charakterystyk wyjściowych pacjentów przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 5, Tabela 6).

Tabela 4.

Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu Misnikova 2011 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration

| Domena | Obszar | Misnikova 2011 |
|---------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------------|
| 1 | Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji | Pewne zastrzeżenia |
| 2 | Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji | Niskie |
| 3 | Ryzyko błędu wynikające z brakujących danych | Niskie |
| 4 | Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego | Niskie |
| 5 | Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku | Niskie |
| Ogólne ryzyko błędu | | Pewne zastrzeżenia |

Badania RWD

Wszystkie zakwalifikowane do analizy klinicznej prace z zakresu RWD to badania przekrojowe (podtyp IVC wg AOTMiT), obejmujące pacjentów z cukrzycą, ukierunkowane na ocenę techniki iniekcji lub ocenę rozpowszechnienia i/lub czynników ryzyka występowania lipodystrofii.

Zakwalifikowane prace różniły się liczbą i lokalizacją ośrodków – 13 badań miało charakter wieloośrodkowy, pozostałe to badania jednoośrodkowe. Spośród wszystkich zakwalifikowanych badań, 12 prac przeprowadzono na terenie Europy. W badaniach stosowano igły o różnych długościach i nie podawano szczegółowych informacji nt. nazwy i producenta stosowanych igieł. Sponsorem 5 badań była firma Becton Dickinson (De Coninck 2010, Frid 2016, Ji 2014, Ji 2017, Strauss 2002), 2 badania sfinansowano z grantu naukowego (Gentile 2019, Gentile 2020), natomiast w pozostałych przypadkach nie zamieszczono informacji o źródłach finansowania (10 badań) lub przeprowadzono je niezależnie od zewnętrznych sponsorów (7 badań). Wiarygodność badań przekrojowych w skali JBI była wystarczająca do uwzględnienia w analizie klinicznej. Szczegółową ocenę każdego z badań zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. D.2).

Populacje w zakwalifikowanych badaniach różniły między sobą zarówno w odniesieniu do liczebności jak i charakterystyki wyjściowej. Do najmniejszego pod względem liczebności badania włączono 50 pacjentów (Shetty 2018), natomiast do największego – 13 289 chorych (Frid 2016). W publikacji Frid 2016 opisano wyniki ogólnosiątkowego badania, przeprowadzonego w 2015 r. w ramach cyklicznej inicjatywy ITQ (*Injection Technique Questionnaire*), mającej na celu zebranie danych dotyczących techniki iniekcji u pacjentów z cukrzycą. Wcześniejsze wersje badania ITQ przeprowadzono w 1995 r., 2000 r. (Strauss 2002) i 2009 r. (De Coninck 2010).

Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania różniły się pod względem charakterystyki wyjściowej badanej próby, a różnice dotyczyły przede wszystkim wieku, typu cukrzycy i czasu jej trwania oraz aspektów związanych z insulinoterapią. Spośród zakwalifikowanych prac, 2 badania przeprowadzono w populacji pediatrycznej (Al Hayek 2016, van Munster 2014), 10 badań dotyczyło wyłącznie dorosłych (Al Jaber 2020, Gentile 2019, Gentile 2020, Ji 2014, Ji 2017, Schmiesl 2009, Strollo 2019, Surucu 2018, Tosun 2019, Vardar 2007), natomiast w 6 pracach populacja obejmowała zarówno dzieci jak i dorosłych (Barola 2018, Baruah 2017, Blanco 2013, De Coninck 2010, Frid 2016, Gupta 2018). W 4 badaniach

uczestniczyli pacjenci z T1DM (Al Hayek 2016, Barola 2018, Gupta 2018, van Munster 2014), w kolejnych 5 pracach – chorzy z T2DM (Al Jaber 2020, Baruah 2017, Gentile 2020, Ji 2014, Surucu 2018), natomiast w pozostałych populacja była mieszana pod względem typu cukrzycy. Średni czas trwania cukrzycy wahał się od 5,6 lat (Barola 2018) do 20,4 lat (Pozzouli 2018).

We wszystkich zakwalifikowanych badaniach uczestniczyli pacjenci leczeni insuliną, natomiast w badaniach Frid 2016 oraz De Coninck 2010 u niewielkiego odsetka stosowano agonistów receptora GLP-1 (odpowiednio 2% i 3% pacjentów), przy czym wyniki przedstawiono łącznie, niezależnie od rodzaju terapii (insulina vs agoniści GLP-1). Średni czas trwania terapii wynosił od 3 lat (Gentile 2019) do 15 lat (Cunningham 2013).

W większości badań jednorazowe zastosowanie igły oznaczało jej zmianę po każdej iniekcji. Wyjątek pod tym względem stanowiło 5 badań, w których definicja jednokrotnego stosowania igieł była nieco szersza i obejmowała: użycie tej samej igły 1–2 razy (Ji 2017), 1–3 razy (Barola 2018, Baruah 2017, Gentile 2019) lub 1–5 razy (Gupta 2018). Ponadto w 1 badaniu jednorazowe zastosowanie igły definiowano jako stosowanie tej samej igły nie dłużej niż przez 1 dzień (Długaszek 2015). Z kolei wielokrotne wykorzystywanie igieł definiowano jako użycie tej samej igły więcej niż 1 raz. Wyjątek pod tym względem stanowiło 7 prac, w których wielokrotne użycie igły określono jako wykorzystanie tej samej igły: co najmniej 3 razy (Barola 2018, Baruah 2017, Gentile 2019, Ji 2017, Surucu 2018), więcej niż 5 razy (Gupta 2018), dłużej niż 1 dzień (Długaszek 2015). W 10 badaniach stosowano wyłącznie peny insulinowe (Cunningham 2013, Długaszek 2015, Gentile 2020, Ji 2014, Ji 2017, Schmiessl 2009, Strollo 2019, Surucu 2018, Tosun 2019, Vardar 2007), w 11 pracach u większości chorych stosowano peny, natomiast u części chorych również strzykawki do podawania insuliny. Z kolei w 3 badaniach (Al Hayek 2016, Nasser 2017, van Munster 2014) nie podano informacji nt. urządzeń do podawania insuliny. W 4 pracach, w których pacjenci stosowali zarówno peny jak i strzykawki, przedstawiono wyniki w podgrupie dla pacjentów stosujących peny (De Coninck 2010, Frid 2016, Gupta 2018, Strauss 2002). W zdecydowanej większości badań lipodystrofia była oceniana przez personel medyczny wzrokowo i palpacyjnie, w jednym badaniu u części pacjentów dodatkowo przeprowadzono ocenę ultrasonograficzną (Blanco 2013), natomiast tylko w jednej pracy obecność zaburzeń tkanki tłuszczowej u wszystkich pacjentów potwierdzano metodą ultrasonograficzną (Gentile 2020). Ponadto w badaniach oceniano inne powikłania zarówno miejscowe (ból, krwawienie, siniaczenie), jak również metaboliczne, w tym w szczególności hipoglikemie, dawkę dobową insuliny, wahania dobowe glikemii oraz poziom HbA1c. Szczegółowe definicje punktów końcowych zamieszczono w Aneksie (Rozdz. Aneks F)

Szczegóły dotyczące metodyki zakwalifikowanych badań oraz charakterystyk wyjściowych pacjentów przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 5, Tabela 6)

Tabela 5.
Metodyka badań włączonych do analizy klinicznej

| Badanie | Typ badania (wg AOTMIT) | OB | Ośrodki | Lokalizacja | Rodzaj używanych igieł | Sponsor | Definicja jednorazowego użycia igły |
|--------------------------------|-------------------------|-------|---------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------|
| Badania eksperymentalne | | | | | | | |
| Misnikova 2011 | RCT, P (IIA) | 7 dni | J | Rosja | BD Microfine Plus, brak informacji o długości | bd | Użycie igły 1 raz |
| Puder 2005 | nRCT, P (IID) | bd | J | Szwajcaria | BD Microfine Plus 8 mm, Novofine 8 mm | bd | Użycie igły 1 raz |
| Badania RWD | | | | | | | |
| Al Hayek 2016 | CS (IVC) | - | J | Arabia Saudyjska | 4 mm, 6 mm, 8 mm | brak | Użycie igły 1 raz |
| Al Jaber 2020 | CS (IVC) | - | W | Arabia Saudyjska | 4 mm, 5 mm, 6 mm, 8 mm | brak | Użycie igły 1 raz |
| Barola 2018 | CS (IVC) | - | J | Indie | 4 mm, 5 mm, 6 mm, 8 mm | brak | Użycie igły 1–3 razy |
| Baruah 2017 | CS (IVC) | - | J | Indie | bd | brak | Użycie igły 1–3 razy |
| Blanco 2013 | CS (IVC) | - | W | Hiszpania | 5 mm, 6 mm, 8 mm, 12,7 mm | brak | Użycie igły 1 raz |
| Cunningham 2013 | CS (IVC) | - | W | Irlandia | bd | bd | Użycie igły 1 raz |
| De Coninck 2010 | CS (IVC) | - | W | USA, Europa, Chiny | 5 mm, 6 mm, 8 mm, 10 mm, 12 mm, 12,7 mm | Becton Dickinson | Użycie igły 1 raz |
| Długaszek 2015 | CS (IVC) | - | J | Polska | bd | bd | Używanie igły przez ≤1 dzień |
| Frid 2016 | CS (IVC) | - | W | Ameryka Pn./Pd., Europa, Azja, Australia, RPA | 4 mm, 5 mm, 6 mm, 8 mm | Becton Dickinson | Użycie igły 1 raz |
| Gentile 2019 | CS (IVC) | - | W | Włochy | 4 mm, 5 mm, 6 mm, 8 mm | Nefrocenter Research Network | Użycie igły 1–3 razy |
| Gentile 2020 | CS (IVC) | - | W | Włochy | 4 mm, 5 mm, 6 mm, 8 mm | Nefrocenter Research Network, NYX Startup | Użycie igły 1 raz |
| Gupta 2018 | CS (IVC) | - | J | Indie | bd | bd | Użycie igły ≤5 razy |
| Ji 2014 | CS (IVC) | - | W | Chiny | 5 mm, 6 mm, 8 mm, inne | Becton Dickinson | Użycie igły 1 raz |
| Ji 2017 | CS (IVC) | - | W | Chiny | 4 mm, 5 mm, 6 mm, 8 mm | Becton Dickinson | Użycie igły 1–2 razy |
| Nasser 2017 | CS (IVC) | - | W | Bahrajn | 4 mm, 5 mm, 6 mm, 8 mm; inne | brak | bd |
| Pozzouli 2018 | CS (IVC) | - | J | Włochy | 4 mm, 5 mm, 6 mm, 8 mm | bd | Użycie igły 1 raz |
| Schmiesl 2009 | CS (IVC) | - | J | Niemcy | bd | bd | Użycie igły 1 raz |
| Shetty 2018 | CS (IVC) | - | J | Indie | 4 mm, 6 mm, 8 mm | bd | Użycie igły 1 raz |
| Strauss 2002 | CS (IVC) | - | W | Europa | 5 mm, 6 mm, 8 mm, 12,7 mm | Becton Dickinson | Użycie igły 1 raz |
| Strollo 2019 | CS (IVC) | - | W | Włochy | 4 mm, 5 mm, 6 mm, 8 mm, 12 mm | bd | Użycie igły 1 raz |

| Badanie | Typ badania (wg AOTMIT) | OB | Ośrodki | Lokalizacja | Rodzaj używanych igieł | Sponsor | Definicja jednokrotnego użycia igły |
|------------------|-------------------------|----|---------|-------------|------------------------|---------|-------------------------------------|
| Surucu 2018 | CS (IVC) | - | J | Turcja | 4 mm, 5 mm, 6 mm, 8 mm | brak | Użycie igły 1 raz |
| Tosun 2019 | CS (IVC) | - | J | Turcja | bd | bd | Użycie igły 1 raz |
| van Munster 2014 | CS (IVC) | - | J | Holandia | bd | bd | Użycie igły 1 raz |
| Vardar 2007 | CS (IVC) | - | W | Turcja | 5 mm, 8 mm | bd | Użycie igły 1 raz |

CS – badanie przekrojowe (*cross-sectional*); J – badanie jednośrodkowe; nRCT – badanie nierandomizowane (*non-randomized controlled trial*); OB – okres obserwacji; RCT – badanie randomizowane (*randomized controlled trial*); W – badanie wielośrodkowe.

Tabela 6.
Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej

| Badanie | N | Wiek | | | Cukrzyca | | Insulinoterapia | | | Lipodystrofia | | | | | |
|--------------------------------|-------|----------------|--------|---------|----------|------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------|------------|--------------------------|--------|-----|----|
| | | Średnia [lata] | Dzieci | Dorośli | T1DM | T2DM | Średnia czasu trwania [lata] | Średnia czasu trwania [lata] | Średnia liczba iniekcji na dzień | Peny | Strzykawki | Wielokrotne użycie igieł | Ogółem | LH | LA |
| Badania eksperymentalne | | | | | | | | | | | | | | | |
| Misnikova 2011 | 45 | bd | 0% | 100% | 58% | 42% | bd | bd | 3 | 100% | 0% | 67% | 0% | 0% | 0% |
| Puder 2005 | 15 | bd | 0% | 100% | bd | bd | 19* | bd | bd | 100% | 0% | 100% | bd | bd | bd |
| Badania RWD | | | | | | | | | | | | | | | |
| Al Hayek 2016 | 174 | 15,4 | 100% | 0% | 100% | 0% | 6,1 | bd | bd | bd | bd | 46% | 48% | 39% | 9% |
| Al Jaber 2020 | 202 | 58,5 | 0% | 100% | 0% | 100% | 16,9 | 8,5 | 2,5 | 73% | 27% | 39% | 40% | 36% | 4% |
| Barola 2018 | 372 | 17,1 | 64% | 36% | 100% | 0% | 5,6 | bd | bd | 80% | 26% | 72% | 63% | 62% | 1% |
| Baruah 2017 | 748 | 54,6 | 2% | 98% | 0% | 100% | 12,2 | 3,4 | 2,1 | 68% | 34% | 72% | bd | 13% | bd |
| Blanco 2013 | 430 | 49 | 11% | 89% | 41% | 59% | bd | bd | 3,0 | 96% | 4% | 56% | 64% | 63% | 2% |
| Cunningham 2013 | 55 | 55,2 | bd | bd | 75% | 25% | bd | 15,0 | bd | 100% | 0% | 15% | bd | 51% | bd |
| De Coninck 2010 | 4352 | 48,4 | 11% | 68% | bd | bd | 13,9 | 11 | bd | 92% ^a | 12% | 52% | bd | 48% | bd |
| Długaszek 2015 | 130 | 58 | bd | bd | 40% | 60% | 20 | 14 | 4 | 100% | 0% | bd | bd | 60% | bd |
| Frid 2016 | 13289 | 51,9 | 9% | 91% | 34% | 65% | 13,2 | 8,7 | 3,0 | 90% ^a | 20% | bd | bd | 29% | bd |
| Gentile 2019 | 296 | 64 | 0% | 100% | 6% | 94% | 7 | 3 | 3,7 | 80% | 20% | 68% | 57% | 57% | 0% |
| Gentile 2020 | 1227 | 61,8 | 0% | 100% | 0% | 100% | 10,6 | 7,6 | 3–4 | 100% | 0% | 65% | bd | 59% | bd |

| Badanie | N | Wiek | | Cukrzyca | | | Insulinoterapia | | | | Lipodystrofia | | | | |
|-------------------------|------|----------------|--------|----------|------|------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|------------------|---------------|--------------------------|--------|-----|----|
| | | Średnia [lata] | Dzieci | Dorośli | T1DM | T2DM | Średnia czasu trwania [lata] | Średnia czasu trwania [lata] | Średnia liczba iniekcji na dzień | Peny | Strzykawki | Wielokrotne użycie igieł | Ogółem | LH | LA |
| Gupta 2018 | 139 | 21,7 | 44% | 56% | 100% | 0% | 8,7 | bd | 3,6 | 34% ^a | 66% | 58% | 70% | 70% | 0% |
| Ji 2014 | 380 | 54,6 | 0% | 100% | 0% | 100% | bd | 3,6 | 2,2 | 100% | 0% | 91% | 37% | 35% | 2% |
| Ji 2017 | 401 | 59,6 | 0% | 100% | 7% | 93% | 11,8 | 5,8 | 2,1 | 100% | 0% | 95% | bd | 53% | bd |
| Nasser 2017 | 95 | bd | bd | bd | 3% | 97% | bd | bd | 2,8 | bd | bd | 11% | bd | 37% | bd |
| Pozzouli 2018 | 352 | 67,7 | bd | bd | 10% | 90% | 20,4 | 9,1 | 3,1 | 95% | 6% | 9% | bd | 43% | bd |
| Schmiesl 2009 | 500 | 47,7 | 0% | 100% | 49% | 48% | 16,6 | 14,2 | 4,8 | 100% | 0% | 78% | bd | 41% | bd |
| Shetty 2018 | 50 | 51,1 | bd | bd | 14% | 86% | 10,9 | bd | bd | 80% | 20% | 94% | bd | 26% | bd |
| Strauss 2002 | 1002 | 46,9 | bd | bd | 58% | 40% | 14,7 | bd | 3,3 | 79% ^a | 34% | 59% | bd | 30% | bd |
| Strollo 2019 | 387 | 61 | 0% | 100% | 21% | 79% | 13 | 10 | 3,8 | 100% | 0% | 84% | bd | 77% | bd |
| Surucu 2018 | 436 | bd | 0% | 100% | 0% | 100% | bd | bd | 2,3 | 100% | 0% | 56% | 44% | 44% | 0% |
| Tosun 2019 | 200 | 59,9 | 0% | 100% | 11% | 89% | 12,8 | 7,6 | bd | 100% | 0% | 51% | bd | bd | bd |
| van Munster 2014 | 231 | 14,0* | 100% | 0% | 100% | 0% | 6,0* | bd | bd | bd | bd | 11% | 39% | 34% | 8% |
| Vardar 2007 | 215 | 59,6 | 0% | 100% | 14% | 86% | bd | bd | bd | 100% | 0% | 66% | bd | 48% | bd |

* – mediana; LA – lipoatrofia; LH – lipohipertrofia.

W przypadku wartości procentowych, odse ki mogą nie sumować się do 100% z uwagi na: brak danych dla części pacjentów badania, jednoczesne stosowanie penów i strzykawek oraz jednoczesną obecność lipohipertrofii i lipoatrofii.

a) W analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie pacjentów stosujących peny (dostępna analiza warstwowa).

6. Wyniki analizy klinicznej

6.1. Lipohipertrofia

6.1.1. Lipohipertrofia oceniana palpacyjnie i wzrokowo

Metaanaliza 16 badań, w których lipohipertrofię oceniano wzrokowo i palpacyjnie wskazuje, iż jednokrotne użycie igieł było związane z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem rozwoju lipohipertrofii w porównaniu z wielokrotnym stosowaniem tej samej igły. We wszystkich zdefiniowanych wariantach analizy wrażliwości uzyskano przewagę grupy badanej nad grupą kontrolną, co sugeruje że obserwowana korelacja była niezależna od definicji wielokrotnego użycia, a także od rodzaju stosowanych urządzeń do podawania insuliny. Jednocześnie największą redukcję ryzyka względnego, wynoszącą 31%, stwierdzono w wariacie odpowiadającym populacji docelowej, czyli obejmującym badania, w których stosowano wyłącznie automatyczne wstrzykiwacze, a wielokrotne użycie igieł definiowano jako zastosowanie tej samej igły > 1 raz.

W ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono także dodatkową analizę ukierunkowaną na ocenę wpływu obecności lipohipertrofii na wyrównanie metaboliczne (Aneks A) a jej wyniki wykazały, że obecność lipohipertrofii była skorelowana z wyższym poziomem HbA1c, większym dobowym zapotrzebowaniem na insulinę, a także większym ryzykiem niewyjaśnionej hipoglikemii oraz wahań poziomu glikemii (Aneks A).

Tabela 7.
Wyniki porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do ryzyka rozwoju lipohipertrofii

| Badanie | Jednokrotne użycie igieł | Wielokrotne użycie igieł | RR [95% CI] | RD/NNT [95%CI] | p ^a /TH |
|------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Al Hayek 2016 | 26/94 (28) | 57/80 (71) | 0,39 [0,27; 0,55] | NNT = 3 [2; 4] | <0,05 ^b |
| Al Jaber 2020 | 45/120 (38) | 34/79 (43) | 0,87 [0,62; 1,23] | -0,06 [-0,19; 0,08] | 0,580 |
| Barola 2018 | 62/106 (58) | 169/266 (64) | 0,92 [0,77; 1,11] | -0,05 [-0,16; 0,06] | 0,840 |
| Baruah 2017 | 12/208 (6) | 82/540 (15) | 0,38 [0,21; 0,68] | NNT = 11 [8; 20] | <0,001 |
| Blanco 2013 | 109/190 (57) | 168/240 (70) | 0,82 [0,71; 0,95] | NNT = 8 [5; 29] | 0,0083 ^c |
| Cunningham 2013 | 25/47 (53) | 3/8 (38) | 1,42 [0,56; 3,61] | 0,16 [-0,21; 0,52] | 0,442 |
| De Coninck 2010 | 744/1716 (43) | 1140/2250 (51) | 0,86 [0,80; 0,92] | NNT = 14 [10; 24] | <0,0001 |
| Długaszek 2015 | bd | bd | bd | bd | <0,05 |
| Frid 2016 | bd | bd | bd | bd | <0,05 |
| Gentile 2019 | 18/94 (19) | 115/202 (57) | 0,34 [0,22; 0,52] | NNT = 3 [3; 4] | bd ^d |
| Gupta 2018 | 15/17 (88) | 24/30 (80) | 1,10 [0,86; 1,42] | 0,08 [-0,13; 0,29] | 0,750 |
| Ji 2014 | bd | bd | bd | bd | 0,004 ^e |

| Badanie | Jednokrotne użycie igieł | Wielokrotne użycie igieł | RR [95% CI] | RD/NNT [95%CI] | p ^a /TH | |
|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|----------------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | | | | |
| Ji 2017 | 7/20 (35) | 206/381 (54) | 0,65 [0,35; 1,18] | -0,19 [-0,41; 0,02] | 0,0958 | |
| Nasser 2017 | bd | bd | bd | bd | 0,198 ^f | |
| Pouzzoli 2017 | 135/321 (42) | 16/31 (52) | 0,81 [0,57; 1,17] | -0,10 [-0,28; 0,09] | bd | |
| Schmeisl 2009^a | 37/112 (33) | 169/388 (44) | 0,76 [0,57; 1,01] | NNT = 10 [5; 197] | bd | |
| Shetty 2018 | 1/3 (33) | 12/47 (26) | 1,31 [0,24; 6,96] | 0,08 [-0,47; 0,63] | 0,007 | |
| Strauss 2002 | bd | bd | bd | bd | 0,058 | |
| Strollo 2016 | 33/61 (54) | 265/326 (81) | 0,67 [0,53; 0,84] | NNT = 4 [3; 8] | <0,001 ^h | |
| Surucu 2018 | 57/158 (36) | 134/278 (48) | 0,75 [0,59; 0,95] | NNT = 9 [5; 39] | 0,014 | |
| van Munster 2014 | 20/44 (45) | 11/21 (52) | 0,87 [0,52; 1,46] | -0,07 [-0,33; 0,19] | NS | |
| Vardar 2007 | 15/74 (20) | 89/141 (63) | 0,32 [0,20; 0,51] | NNT = 3 [2; 4] | <0,001 ⁱ | |
| Metaanaliza | AG | 1342/3291 (41) | 2579/5106 (51) | 0,74 [0,65; 0,85] | NNT = 8 [6; 13] | p < 0,0001, I ² = 73% |
| | AW I | 1190/2782 (43) | 1964/3611 (54) | 0,71 [0,60; 0,84] | NNT = 7 [4; 14] | p < 0,0001, I ² = 74% |
| | AW II i III | 1144/2644 (43) | 1896/3510 (54) | 0,76 [0,66; 0,88] | NNT = 7 [5; 19] | p = 0,0049, I ² = 64% |
| | AW IV | 1099/2524 (44) | 1862/3431 (54) | 0,75 [0,63; 0,88] | NNT = 7 [4; 19] | p = 0,0026, I ² = 68% |
| | AW V | 1098/2521 (44) | 1850/3384 (55) | 0,74 [0,63; 0,88] | NNT = 7 [4; 17] | p = 0,0014, I ² = 72% |
| | AW VI | 854/2010 (42) | 1666/3113 (54) | 0,69 [0,52; 0,92] | NNT = 6 [4; 37] | p = 0,0002, I ² = 82% |

AG – analiza główna; AW – analiza wrażliwości

a) Wartość raportowana przez autorów badania lub wynik testu heterogeniczności.

b) Analiza regresji: aOR = 7,47; p = 0,001.

c) Wartość p dla korelacji.

d) Analiza regresji 1 vs 3 iniekcje tą samą igłą: uOR = 3,7 [1,55; 6,71], p = 0,002; aOR = 6,4 [3,13; 10,78], p = 0,022; 1 vs >3 iniekcje tą samą igłą: uOR = 5,4 [1,18; 17,36], p = 0,024; aOR = 7,6 [1,88; 33,48], p = 0,032. Badania Gentile 2016 nie uwzględniano w metaanalizach z uwagi na niepewność obliczeń.

e) Wartość p dla korelacji <0,001.

f) Wartość p dla analizy regresji.

g) Dane pochodzą z przeglądu systematycznego Zabaleta-del-Olmo 2016.

h) Wartość OR raportowana przez autorów badania: analiza jednoczynnikowa OR = 4,27 [3,89; 4,81], <0,001; analiza wieloczynnikowa: OR = 3,78 [3,06; 4,12].

i) Analiza regresji: OR = 2,82 [1,40; 5,66].

6.1.2. Lipohipertrofia oceniana ultrasonograficznie

W badaniu Gentile 2020, w którym obecność lipohipertrofii potwierdzana była ultrasonograficznie, redukcja ryzyka wystąpienia lipohipertrofii u pacjentów z T2DM, stosujących igły do wstrzykiwaczy jednokrotnie wynosiła 96% względem pacjentów stosujących igły wielokrotnie (Tabela 7).

Tabela 8.

Wyniki porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do ryzyka rozwoju lipohipertrofii

| Badanie | Jednokrotne użycie igieł | Wielokrotne użycie igieł | RR [95% CI] | RD/NNT [95%CI] | p ^a /TH |
|---------------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|-----------------------|--------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Gentile 2020 | 16/430 (4) | 702/797 (88) | 0,04 [0,03; 0,07] | NNT = 2 [2; 2] | 0,0001 |

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

6.2. Inne powikłania skórne

W badaniu Tosun 2019 u pacjentów jednokrotnie wykorzystujących igły ryzyko powikłań (lipodystrofia i/lub krwawienie i/lub siniaczenie) było o 18% mniejsze niż w grupie stosującej igły wielokrotnie

(RR = 0,82 [0,72; 0,93]; NNT = 7 [4; 16], p = 0,001). W dwóch badaniach nie obserwowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do krwawienia (Ji 2014) i siniaczenia (De Coninck 2010) (Tabela 9).

Tabela 9.
Wyniki porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do ryzyka wystąpienia innych powikłań skórnych

| Badanie | Punkt końcowy | Jednokrotne użycie igieł | Wielokrotne użycie igieł | RR [95% CI] | RD/NNT [95%CI] | p ^a |
|------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Ji 2014 | krwawienie | bd | bd | bd | bd | NS |
| Tosun 2019 | powikłania ^b | 74/98 (76) | 94/102 (92) | 0,82 [0,72; 0,93] | NNT = 7 [4; 16] | 0,001 |
| De Coninck 2010 | siniaczenie | bd | bd | bd | bd | 0,777 |

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Powikłania definiowane jako lipodystrofia i/lub krwawienie i/lub siniaczenie.

6.3. Ból

W randomizowanym badaniu Misnikova 2011, ból przy iniekcji raportowano istotnie statystycznie rzadziej u pacjentów jednokrotnie używających igieł w porównaniu do stosowania tej samej igły przez 4 dni (RR = 0,24 [0,06; 0,89], NNT = 3 [2,6]), jak również przez 7 dni (RR = 0,21 [0,06; 0,79], NNT = 2 [2; 4]) (Tabela 10). Jednocześnie, istotnie statystycznie słabszy ból wyrażony w milimetrach w oparciu o skalę wzrokowo-analogową odnotowano u pacjentów jednokrotnie stosujących igły w porównaniu z pacjentami stosującymi tę samą igłę przez 4 dni w 4. dniu obserwacji (WMD = -10,00 [-19,78, -0,22], p = 0,045) oraz stosującymi tę samą igłę przez 7 dni w 7. dniu obserwacji (WMD = -16,40 [-31,21; -1,59, p = 0,03] (Tabela 11, Wykres 1). W eksperymentalnym badaniu Puder 2005 nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami wykorzystującymi igły jednokrotnie oraz wielokrotnie (użycie tej samej igły do 5 razy) w odniesieniu do odczuwanego bólu i dyskomfortu (Tabela 11, Wykres 2).

W badaniu RWD De Coninck 2010 również nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w bólu w zależności od częstości zmiany igieł (Tabela 10).

Tabela 10.
Wyniki porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bólu – dane dychotomiczne

| Badanie | OB | Jednokrotne użycie igieł | Wielokrotne użycie igieł | RR [95% CI] | RD/NNT [95%CI] | p ^a |
|------------------------|---------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-----------------------|----------------|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Misnikova 2011 | 1 dzień | 1/15 (7) | 4/30 (13) ^b | 0,50 [0,06; 4,09] | -0,07 [-0,24; 0,11] | bd |
| Misnikova 2011 | 4 dni | 2/15 (13) | 17/30 (57) ^b | 0,24 [0,06; 0,89] | NNT = 3 [2; 6] | bd |
| Misnikova 2011 | 7 dni | 2/15 (13) | 19/30 (63) ^b | 0,21 [0,06; 0,79] | NNT = 2 [2; 4] | bd |
| De Coninck 2010 | bd | bd | bd | bd | bd | 0,152 |

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Dane łączne dla grup stosujących te same igły przez 4 i 7 dni.

Tabela 11.
Wyniki porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do nasilenia bólu – dane ciągłe

| Badanie | Punkt końcowy | Podgrupa ^a | OB. [dni] | Jednokrotne użycie igieł | | Wielokrotne użycie igieł | | MD [95% CI] | p ^b |
|----------------|---------------|-----------------------|-----------|--------------------------|---------------|--------------------------|---------------|-------------------------------------------|----------------|
| | | | | N | Średnia (SD)* | N | Średnia (SD)* | | |
| Misnikova 2011 | ból [mm] | 4 dni | 1 | 15 | 0,70 (bd) | 15 | 4,70 (bd) | -4,00 [bd] | NS |
| | ból [mm] | 7 dni | 1 | 15 | 0,70 (bd) | 15 | 6,00 (bd) | -5,30 [bd] | NS |
| | ból [mm] | 4 dni | 4 | 15 | 5,90 (bd) | 15 | 15,90 (bd) | -10,00 [-19,78; -0,22]^c | 0,045 |
| | ból [mm] | 7 dni | 4 | 15 | 5,90 (bd) | 15 | 18,10 (bd) | -12,20 [-25,86; 1,46] | 0,08 |
| | ból [mm] | 4 dni | 7 | 15 | 4,70 (bd) | 15 | 17,10 (bd) | -12,40 [bd] | NS |
| | ból [mm] | 7 dni | 7 | 15 | 4,70 (bd) | 15 | 21,10 (bd) | -16,40 [-31,21; -1,59]^c | 0,03 |
| Puder 2005 | ból | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd | 0,1 |
| | dyskomfort | bd | bd | bd | bd | bd | bd | bd | 0,96 |

*Dane odczytane z wykresu.

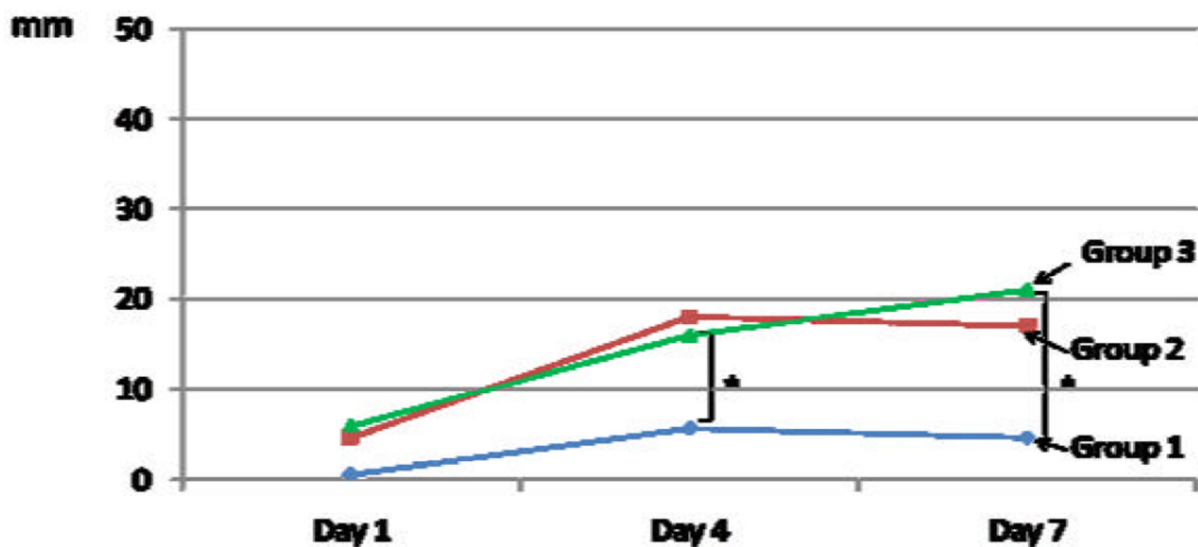
W badaniu Misnikova 2011 i Puder 2005 ból oceniano za pomocą skali wzrokowo-analogowej.

a) W badaniu Misnikova 2011 dokonano porównania jednokrotnego użycia igieł względem podgrup stosujących tę samą igłę przez 4 oraz 7 dni.

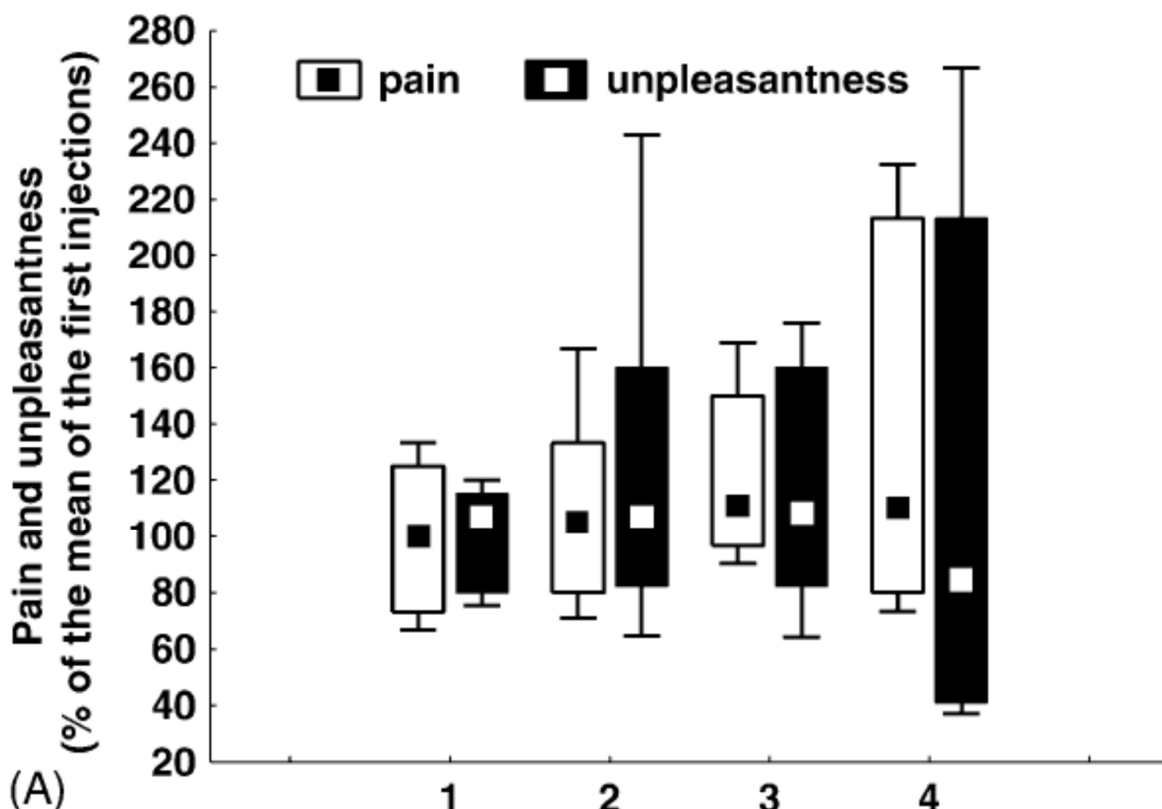
b) Wartość raportowana przez autorów badania.

c) Przedział ufności obliczony na podstawie raportowanej przez autorów badania wartości p.

Wykres 1.
Ból w mm na skali wzrokowo-analogowej w badaniu Misnikova 2011



Wykres 2.
Ból i dyskomfort raportowany przez pacjentów w badaniu Puder 2005



6.4. Hipoglikemie

W badaniu Blanco 2013 odnotowano 42-procentową redukcję ryzyka niewyjaśnionej hipoglikemii, zdefiniowanej jako wystąpienie ≥ 1 epizodu hipoglikemii w tygodniu, dla którego brak jest zdefiniowanego zdarzenia wywołującego, takiego jak zmiana leków, diety lub aktywności (RR = 0,58 [0,42; 0,82]; NNT = 8 [5; 18]) (Tabela 12).

Tabela 12.
Wyniki dla porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do ryzyka niewyjaśnionej hipoglikemii

| Badanie | Jednokrotne użycie igieł | Wielokrotne użycie igieł | RR [95% CI] | RD/NNT [95%CI] | p ^a |
|-------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|-----------------|----------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Blanco 2013 | 37/190 (19) | 80/240 (33) | 0,58 [0,42; 0,82] | NNT = 8 [5; 18] | bd |

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

6.5. Dobowa dawka insuliny

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do całkowitej dobowej dawki insuliny (WMD = 1,08 [-6,04; 8,21]) (Tabela 13).

Tabela 13.
Wyniki dla porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do dobowej dawki insuliny

| Badanie | Jednokrotne użycie igieł | | Wielokrotne użycie igieł | | MD [95% CI] | p ^a |
|--------------------|--------------------------|---------------|--------------------------|---------------|---------------------|----------------|
| | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | | |
| Blanco 2013 | 190 | 49,00 (27,90) | 240 | 52,00 (26,00) | -3,00 [-8,15; 2,15] | NS |

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

6.6. Wahania poziomu glikemii

W badaniu Blanco 2013 dostrzegalna była tendencja w kierunku zmniejszenia ryzyka występowania wahań poziomu glikemii u pacjentów jednokrotnie używających igieł w porównaniu z grupą kontrolną (Tabela 14).

Tabela 14.
Wyniki dla porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do wahań poziomu glikemii

| Badanie | Jednokrotne użycie igieł | Wielokrotne użycie igieł | RR [95% CI] | RD/NNT [95%CI] | p ^a |
|--------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|---------------------------|----------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Blanco 2013 | 55/190 (29) | 91/240 (38) | 0,76 [0,58; 1,01] | NNT = 12 [6; 1508] | bd |

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

6.7. Poziom HbA1c

W dwóch badaniach (De Coninck 2010, Ji 2014) nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami odniesieniu do poziomu HbA1c (Tabela 15).

Tabela 15.
Wyniki dla porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do poziomu HbA1c

| Badanie | Jednokrotne użycie igieł | | Wielokrotne użycie igieł | | MD [95% CI] | p ^a |
|------------------------|--------------------------|--------------|--------------------------|--------------|-------------|----------------|
| | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | | |
| De Coninck 2010 | bd | bd | bd | bd | bd | 0,813 |
| Ji 2014 | bd | bd | bd | bd | bd | 0,48 |

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

6.8. Podsumowanie

W metaanalizie dostępnych badań obserwacyjnych stwierdzono, że u pacjentów z cukrzycą poddanych insulinoterapii (lub terapii analogami receptora GLP-1) jednokrotne stosowanie igieł do penów w porównaniu do ich wielokrotnego użycia było związane z mniejszym o około 30% ryzykiem rozwoju lipohipertrofii stwierdzanej w badaniu fizykalnym oraz mniejszym o 96% ryzykiem lipohipertrofii ocenianej ultrasonograficznie. Ponadto, pojedyncze doniesienia naukowe wskazują również, iż pacjenci jednokrotnie używający igieł rzadziej doświadczali bólu, a także epizodów niewyjaśnionej hipoglikemii (Tabela 16).

W dodatkowej analizie wykazano ponadto, że obecność lipohipertrofii była skorelowana z wyższym poziomem HbA1c, większym dobowym zapotrzebowaniem na insulinę, a także większym ryzykiem niewyjaśnionej hipoglikemii oraz wahań poziomu glikemii (Aneks A).

Tabela 16.
Podsumowanie wyników analizy klinicznej

| Punkt końcowy | Korzystny wpływ jednokrotnego użycia igieł | Wynik | Wniosek |
|----------------------------|--------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lipohipertrofia | TAK | RR = 0,74 [0,65; 0,85] | Jednokrotne użycie igieł związane było z mniejszym o 26% ryzykiem rozwoju lipohipertrofii. |
| Ból | TAK | RR = 0,21 [0,06; 0,79] | Jednokrotne użycie igieł związane było z mniejszym o 79% ryzykiem wystąpienia bólu przy iniekcji. |
| Inne powikłania skórne | NIE | NS | Brak różnic odniesieniu do innych niż lipodystrofia powikłań skórnych (krwawienie, siniaczenie) pomiędzy jednokrotnym i wielokrotnym użyciem igieł. |
| Niewyjaśniona hipoglikemia | TAK | RR = 0,58 [0,42; 0,82] | Jednokrotne użycie igieł związane było z mniejszym o 42% ryzykiem wystąpienia niewyjaśnionej hipoglikemii |
| Wahania poziomu glikemii | NIE | RR = 0,76 [0,58; 1,01] | Brak różnic odniesieniu wahań poziomu glikemii pomiędzy jednokrotnym i wielokrotnym użyciem igieł. |
| Dobowa dawka insuliny | NIE | MD = -3,00 [-8,15; 2,15] | Brak różnic odniesieniu do dobowej dawki insuliny pomiędzy jednokrotnym i wielokrotnym użyciem igieł. |
| Poziom HbA1c | NIE | NS | Brak różnic odniesieniu do poziomu HbA1c pomiędzy jednokrotnym i wielokrotnym użyciem igieł. |

Kolor zielony oznacza istotną statystycznie korzyść z jednokrotnego zastosowania igły. **Kolor szary** oznacza brak istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami.

7. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej oraz innych źródeł odnaleziono 1 przegląd systematyczny spełniający kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej, w ramach którego dokonano oceny związku pomiędzy wielokrotnym zastosowaniem igieł do penów i strzykawkę a ryzykiem wystąpienia powikłań u pacjentów z cukrzycą.

Charakterystykę ww. opracowania wraz z wnioskami autorów pracy przedstawiono poniżej (Tabela 17), natomiast szczegółową ocenę wiarygodności wg AMSTAR II zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. D.4).

Tabela 17.
Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych

| Charakterystyka przeglądu | | Zabaleta-del-Olmo 2016 |
|---------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Cel | Ocena bezpieczeństwa wielokrotnego wykorzystywania igieł do penów i strzykawkę |
| | Populacja | Pacjenci z cukrzycą lub osoby bez cukrzycy, niezależnie od płci i wieku, rodzaju ośrodka oraz sposobu iniekcji (samodzielna / przez personel medyczny) |
| Metodyka | Metodyka | Badania eksperymentalne, badania obserwacyjne (kohortowe, kliniczno-kontrolne, przekrojowe), niezależnie od języka publikacji |
| | Przeszukane źródła danych | MEDLINE (przez PubMed), CINAHL (przez EBSCO), SCOPUS, WoS (<i>Web of Science</i>), CCRCT (<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>), Open Grey, referencje włączonych badań Data ostatniego przeszukania: XII 2015 |
| | Analiza danych | Ilościowa i jakościowa |
| | Oceniane interwencje | Jednokrotne wykorzystanie igieł vs wielokrotne wykorzystanie igieł do penów lub strzykawkę |
| | Wyniki przeglądu | Dostępne dowody naukowe nie przemawiają jednoznacznie za lub przeciw wielokrotnemu wykorzystywaniu igieł do podskórnej iniekcji insuliny. Z uwagi na duże rozpowszechnienie wielokrotnego wykorzystywania igieł u pacjentów z cukrzycą, konieczne jest prowadzenie dalszych badania w celu ustalenia bezpieczeństwa tej praktyki. |
| | Ograniczenia przeglądu | <ul style="list-style-type: none"> • połowa badań uwzględnionych w przeglądzie opublikowana w latach 80. i 90. XX wieku • nie zidentyfikowano wszystkich badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu (np. badanie Cunningham 2013) • odległa data ostatniego przeszukania baz (brak uwzględnienia prac opublikowanych po 2015 r.) |
| | Ocena wiarygodności wg AMSTAR II | Umiarkowana |

8. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach niniejszej analizy klinicznej dokonano również poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa igieł do wstrzykiwaczy BD Microfine®. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

Na stronach internetowych ww. agencji nie odnaleziono żadnych alertów bezpieczeństwa związanych z bezpieczeństwem stosowania wnioskowanej interwencji, tj. igieł do wstrzykiwaczy BD Microfine®.

Na stronie FDA odnaleziono natomiast 1 ogólny komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania igieł do wstrzykiwaczy, skierowany zarówno do pacjentów i ich opiekunów, jak i do personelu medycznego. W komunikacie tym podkreślono, że w przypadku stosowania wielodawkowych wstrzykiwaczy, za każdym razem należy użyć nowej igły do podania insuliny. Agencja zauważyła, że z uwagi na dostępność dużej liczby różnorodnych wstrzykiwaczy oraz rodzajów igieł, pacjenci mogą mieć problemy z prawidłową techniką iniekcji, zwłaszcza przy zmianie jednego rodzaju igieł na inny. Opisywano przypadki pacjentów, którzy przed wstrzyknięciem insuliny nie zdejmowali wewnętrznej osłonki igły, co uniemożliwiało podskórne podanie insuliny i w konsekwencji związane było z występowaniem epizodów hiperglikemii, w tym również śmiertelnych. Wobec powyższego FDA zaleca pacjentom, aby przy każdym rozpoczynaniu nowego opakowania igieł sprawdzili czy nowy typ igły jest taki sam jak stosowany dotychczas, a w przypadku wątpliwości co do prawidłowego użycia igły skontaktowali się z lekarzem lub farmaceutą. W przypadku personelu medycznego, agencja przypominała o konieczności odpowiedniej edukacji pacjentów w zakresie użycia igieł i prawidłowej techniki iniekcji, a także potencjalnego ryzyka związanego z niedokładnym dawkowaniem insuliny [46].

9. Ograniczenia

Uzyskane wyniki oraz przedstawione wnioski należy interpretować, mając na uwadze ograniczenia, które zidentyfikowano w czasie opracowywania analizy klinicznej. Niemniej wyniki te stanowią najlepsze dostępne dane odnośnie wpływu ocenianej interwencji na ryzyko wystąpienia powikłań oraz kontroli glikemii w populacji docelowej.

1. W większości badań zakwalifikowanych do analizy klinicznej nie podano informacji nt. producenta igieł stosowanych w populacji badanej. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, gdyż badania odzwierciedlają rzeczywistą praktykę kliniczną, a firma Becton Dickinson jest wiodącym producentem igieł do wstrzykiwaczy, dlatego zapewne znaczny odsetek pacjentów uczestniczących w badaniach stosował igły tej firmy.
2. W większości badań zakwalifikowanych do analizy klinicznej nie przedstawiono wyników w zależności od długości zastosowanej igły. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, gdyż większość zakwalifikowanych do analizy badań odzwierciedla rzeczywistą praktykę kliniczną.
3. Badania zakwalifikowane do analizy klinicznej były zróżnicowane pod względem rodzaju urządzenia służącego do podawania insuliny (pen, strzykawka, CSII) oraz definicji wielokrotnego użycia igły. Zmienność wydaje się mieć umiarkowany wpływ na uzyskane rezultaty, co potwierdzono w ramach analizy wrażliwości ukierunkowanej na powyższe cechy, uzyskując zasadniczo spójne wyniki.
4. Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania różniły się pod względem metody stwierdzania obecności lipohipertrofii – wprawdzie we wszystkich pracach ocenę przeprowadzał personel medyczny (pielęgniarka/lekarz), tym niemniej bardziej obiektywne metody (ultrasonografia) zastosowano u wszystkich pacjentów jedynie w badaniu Gentile 2020.
5. W trakcie ekstrakcji danych w niektórych badaniach (Gentile 2019, Stollo 2019) zidentyfikowano rozbieżności i niespójności w zakresie prezentowanych wyników. Każdorazowo w takim przypadku odstępowano od uwzględniania w analizie niepewnych danych i/lub przedstawiano szczegółowy opis.
6. Większość przeprowadzonych na potrzeby niniejszej analizy klinicznej metaanaliz cechowała się znaczącą heterogenicznością, której źródeł nie udało się w sposób jednoznaczny wyjaśnić, niemniej najbardziej prawdopodobną przyczyną wydaje się być zmienność międzypopulacyjna oraz różnice w standardach opieki diabetologicznej właściwej dla poszczególnych regionów geograficznych.
7. Większość badań dotyczyła pacjentów na insulinoterapii, jedynie w dwóch badaniach u części pacjentów stosowano agonistów GLP-1, przy czym nie podano dla tej grupy oddzielnych danych.
8. W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie precyzji wyników.

10. Wnioski końcowe

Wyniki badań eksperymentalnych wskazują, iż wielokrotne użycie igieł prowadzi do pogorszenia ich parametrów fizycznych, co przekłada się na zwiększenie dolegliwości bólowych.

Szczegółowa analiza wyników badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej wskazuje, że jednokrotne stosowanie igieł było związane z lepszą kontrolą metaboliczną cukrzycy, objawiającą się mniejszym ryzykiem niewyjaśnionej hipoglikemii. Ponadto w grupie stosującej igły jednokrotnie rzadziej niż przy ich wielokrotnym użyciu obserwowano dolegliwości bólowe oraz lipohipertrofię, która uznawana jest za istotny czynnik ryzyka nieprawidłowej kontroli metabolicznej cukrzycy.

W dodatkowej metaanalizie wykazano, że u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną lub analogami receptora GLP-1 obecność lipohipertrofii była skorelowana z gorszą kontrolą glikemii manifestującą się wyższym poziomem HbA1c, większym ryzykiem niewyjaśnionej hipoglikemii oraz większymi wahaniami poziomu glikemii, a także większym dobowym zapotrzebowaniem na insulinę.

11. Dyskusja

Cukrzyca to przewlekła choroba metaboliczna, cechująca się podwyższonym stężeniem glukozy we krwi, którego przyczyną jest brak wytwarzania lub zaburzenie wydzielania i działania insuliny. Stanowi ona istotny problem z perspektywy zdrowia publicznego, ze względu na szerokie rozpowszechnienie oraz znaczne obciążenie systemu ochrony zdrowia. W 2019 roku na cukrzycę chorowało 574 mln osób na świecie, z czego w Polsce – ponad 2,3 mln, natomiast prognozy wskazują, że w 2045 r. problem ten może dotyczyć nawet 700,2 mln ludzi [47]. W 2019 roku cukrzyca była przyczyną zgonu u ponad 4 mln osób na świecie, zaś koszty związane z opieką zdrowotną przekraczały 760 mld USD [47]. Istotnym problemem związanym z cukrzycą jest także występowanie powikłań, takich jak np. dolegliwości sercowo-naczyniowe, niewydolność nerek, ślepotą i inne [48].

W ostatnich latach nastąpił wyraźny przełom w leczeniu cukrzycy dzięki wprowadzeniu nowoczesnych preparatów insulinowych oraz innych leków przeciwcukrzycowych, ale terapia cukrzycy wciąż stanowi poważne wyzwanie dla współczesnej medycyny. Podstawową metodą leczenia T1DM oraz zaawansowanej T2DM jest insulinoterapia, której skuteczność w kontroli glikemii uzależniona jest nie tylko od rodzaju preparatu, lecz także od techniki podawania insuliny. Według polskich i zagranicznych (PFED, FITTER) organizacji diabetologicznych prawidłowa technika iniekcji jest istotnym elementem warunkującym uzyskanie optymalnej kontroli glikemii, dlatego w 2016 roku opracowano rekomendacje w oparciu o międzynarodowy konsensus ekspertów klinicznych z 54 krajów (FITTER) [19]. Zgodnie z ww. wytycznymi prawidłowa technika iniekcji zapewnia skuteczne i bezpieczne dostarczenie insuliny do tkanki podskórnej i obejmuje m.in.: zachowanie higieny, unikanie podawania insuliny w obszary skóry zmienionej chorobowo (lipohipertrofia, obrzęki, stan zapalny, owrzodzenia lub z innymi objawy świadczące o zakażeniu), unikanie podawania insuliny w to samo miejsce (rotacja) lub przez ubranie. Istotne jest również stosowanie igieł krótkich (4–5 mm) do wstrzykiwaczy w celu uniknięcia podania domięśniowego, a także zmiana igły po każdej iniekcji [19].

Igły do wstrzykiwaczy to sterylne wyrób medyczny przeznaczony do jedнокrotnego użytku. Obecnie nie podlegają one finansowaniu ze środków publicznych w Polsce, a powszechną praktyką wśród diabetyków jest wykorzystywanie tej samej igły wielokrotnie, co potwierdziły wyniki badania ankietowego przeprowadzonego w 2019 roku przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków, w którym wykazano, że ponad 70% pacjentów wykorzystuje tę samą igłę więcej niż 5 razy, a blisko 30% – więcej niż 15 razy [49, 50]. Głównymi przyczynami tego stanu jest niewystarczająca edukacja pacjentów (m.in. w zakresie prawidłowej techniki iniekcji) oraz brak refundacji igieł w warunkach polskich. Co istotne, blisko 80% ankietowanych zadeklarowało gotowość do zmiany dotychczasowych nawyków, gdyby igły były finansowane ze środków publicznych [49, 50].

Istnieje szereg doniesień naukowych potwierdzających, że wielokrotne wykorzystywanie tej samej igły prowadzi do pogorszenia jej właściwości fizycznych. Skutkuje to dolegliwościami w miejscu podania, takimi jak ból, obrzęk i siniaki [6], a w dłuższym okresie przyczynia się do pogorszenia kontroli

metabolicznej cukrzycy i większego zużycia insuliny, co z kolei przekłada się na wyższe koszty leczenia cukrzycy [13].

W związku z powyższym w ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono ocenę wpływu jednokrotnego stosowania igieł do penów (prawidłowego) na zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań oraz poprawę kontroli glikemii w porównaniu do wielokrotnego zastosowania igieł w populacji chorych z cukrzycą, stosujących insulinę lub agonistów receptora GLP-1 w warunkach eksperymentalnych oraz w rzeczywistej praktyce klinicznej. Nie przeprowadzono natomiast oceny jakości i skuteczności samej igły, gdyż można założyć, że objęcie refundacją igieł do wstrzykiwaczy nie będzie się wiązało z zastępowaniem jednych igieł przez inne, ale przede wszystkim będzie polegało na zwiększeniu ich dostępności, a co za tym idzie umożliwi zmianę dotychczasowych nawyków polegających na wielokrotnym wykorzystaniu tej samej igły. Analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury, zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań [1].

W ramach przeglądu systematycznego zastosowano bardzo czułą strategię wyszukiwania, pozwalającą na identyfikację dużej liczby badań klinicznych odzwierciedlających RWD, które zazwyczaj cechują się znacznego stopnia różnorodnością w zakresie charakterystyki populacji, jak również sposobów postępowania. W związku z powyższym kryteria włączenia zostały zdefiniowane bardzo szeroko zarówno odnośnie do populacji, jak również rodzaju stosowanego leczenia. Uwzględniano badania dotyczące wszystkich typów cukrzycy leczonej insuliną lub analogami receptora GLP-1 w iniekcjach podskórnych, wykluczano natomiast chorych leczonych schematem CSII. Ocenianą interwencją było jednorazowe użycie igły stosowanej za pomocą wstrzykiwacza (pena), tym niemniej ze względu na dużą różnorodność badań dopuszczano prace, w których u części pacjentów stosowano strzykawki, a definicja interwencji była mniej restrykcyjna (stosowanie tej samej igły do ≤ 5 razy). Tym niemniej w miarę dostępności danych przeprowadzono analizę w podgrupach, ze szczególnym uwzględnieniem populacji docelowej.

W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano 26 badań, w których dostępne było porównanie wpływu jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł na ryzyko powikłań zarówno miejscowych, jak również metabolicznych. Spośród odnalezionych prac, dwie miały charakter eksperymentalny (Misnikova 2011, Puder 2005), natomiast pozostałe to badania przekrojowe odzwierciedlające rzeczywistą praktykę kliniczną. W randomizowanym badaniu Misnikova 2011 wykazano, że wielokrotne użycie tej samej igły pogarsza jej właściwości mechaniczne, co przekłada się na występowanie dolegliwości w miejscu iniekcji (m.in. dolegliwości bólowych). Z kolei skumulowane wyniki badań przekrojowych wskazują, że w grupie pacjentów stosujących igły jednokrotnie ryzyko lipohipertrofii ocenianej palpacyjnie i/lub wzrokowo było mniejsze niż w ramieniu kontrolnym, co potwierdzono zarówno w metaanalizie obejmującej wszystkie włączone badania, jak również w poszczególnych analizach wrażliwości. Redukcja ryzyka względnego wahała się od 24% do 31% w zależności od definicji jednorazowego użycia oraz rodzaju urządzenia wykorzystywanego do iniekcji insuliny, przy czym największą przewagę uzyskano w analizie odpowiadającej populacji docelowej, w której u wszystkich pacjentów leki podawano za pomocą automatycznych wstrzykiwaczy, a igły

zmieniano po każdej iniekcji. Największą różnicę na korzyść jedнокrotnego użycia igieł odnotowano w przypadku lipohipertrofii ocenianej ultrasonograficznie (Gentile 2020), która jest metodą zasadniczo bardziej obiektywną aniżeli ocena wzrokowa czy palpacyjna, a tym samym pozwala bardziej precyzyjnie zidentyfikować zmiany typowe dla lipohipertrofii, zwłaszcza te niewidoczne i niewyczuwalne. Wprawdzie we wspomnianym badaniu (Gentile 2020) odnotowano aż 99% zgodność w zakresie rozpoznawania lipohipertrofii obiema metodami, tj. ultrasonograficzną oraz palpacyjną i/lub wzrokową, ale na uzyskany wynik wpływ mogły mieć dwa istotne czynniki. Po pierwsze doświadczenie autorów pracy, gdyż należą oni do grupy specjalizującej się w ocenie lipohipertrofii (*AMD-OSDI Study Group on Injection Techniques and Nefrocenter Research & Nyx Start-up Study Group*) [22, 51, 52]. Po drugie, ocenę kliniczną przeprowadzono zgodnie ze szczegółowym protokołem rozpoznawania zaburzeń tkanki łącznej, który został przetestowany w ramach wcześniejszych badań. Dostępne dane literaturowe wskazują natomiast, że w praktyce klinicznej zgodność obu metod jest znacznie mniejsza, a zastosowanie ultrasonografii zwiększa odsetek pacjentów, u których rozpoznaje się LH [53]. Poza zmniejszonym ryzykiem lipohipertrofii, pojedyncze doniesienia naukowe wskazują również, iż w grupie pacjentów jednokrotnie używających igły mniejsze było ryzyko niewyjaśnionej hipoglikemii.

W przeprowadzonych metaanalizach (analiza główna i analizy wrażliwości) dotyczących ryzyka rozwoju lipohipertrofii u pacjentów stosujących wielokrotnie tą samą igłę stwierdzono znaczącą heterogeniczność, której źródeł nie udało się w sposób jednoznaczny wyjaśnić. Należy mieć jednak świadomość, że uwzględnione w analizie badania to w większości prace opisujące dane zebrane w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej, często w pojedynczych ośrodkach zlokalizowanych zarówno w Europie jak i Azji, w których analizowana populacja różniła się charakterystyką wyjściową oraz standardami leczenia, toteż potencjalnego źródła heterogeniczności można upatrywać w zmienności międzypopulacyjnej oraz standardach opieki diabetologicznej właściwej dla poszczególnych regionów geograficznych.

Lipohipertrofia jest jednym z najczęściej raportowanych powikłań spowodowanych nieprawidłową techniką iniekcji, w tym również wielokrotnym wykorzystywaniem tej samej igły. Na podstawie systematycznego przeglądu literatury stwierdzono, że lipohipertrofia była skorelowana z wyższym o 0,42% poziomem HbA1c, co uznaje się za różnicę istotną klinicznie [54]. Ponadto pacjenci z lipohipertrofią ponad 2-krotnie częściej doświadczali epizodów niewyjaśnionej hipoglikemii oraz wahań poziomu glikemii. Wyższe było u nich również dobowe zużycie insuliny. Przyczynę powyższych zaburzeń należy upatrywać w zmienionych właściwościach absorpcyjnych podskórnej tkanki tłuszczowej, co prowadzi do magazynowania insuliny i jej spowolnionego wchłaniania do krwi. W konsekwencji dochodzi do zmniejszenia efektywnej dawki insuliny w organizmie oraz pogorszenia kontroli glikemii (podwyższony poziom HbA1c), z następową koniecznością podawania wyższych dawek insuliny. Z drugiej strony, epizodyczne i nagłe uwolnienia insuliny zmagazynowanej w zmienionej tkance podskórnej sprzyja epizodom niewyjaśnionej hipoglikemii [19, 55]. Zarówno zmniejszone wchłanianie insuliny skutkujące hiperglikemią, jak i nagłe uwolnienie zmagazynowanej insuliny wywołujące epizody hipoglikemii, prowadzą do istotnych wahań poziomu glikemii, które mogą być przyczyną powikłań mikro- i makronaczyniowych [56, 57]. Wobec powyższego, zapobieganie rozwojowi

lipohipertrofii, również poprzez jednokrotne użycie igieł, ma istotne znaczenie kliniczne dla pacjentów z cukrzycą.

Powyżej zaprezentowane wyniki należy interpretować w świetle zidentyfikowanych ograniczeń. Po pierwsze zdecydowana większość badań ma charakter obserwacyjny, co stwarza potencjalne ryzyko stwierdzenia przypadkowych zależności, niekoniecznie związanych z analizowanym czynnikiem. Tym niemniej uzyskane wyniki dotyczące zależności pomiędzy wielokrotnym użyciem igły a rozwojem powikłań obserwowano w licznych badaniach obserwacyjnych, różniących się zarówno charakterystyką populacji, jak również standardami postępowania, co zwiększa prawdopodobieństwo występowania związku przyczynowo-skutkowego, który stosunkowo łatwo wytłumaczyć w oparciu o dotychczasową wiedzę medyczną [19]. Należy również podkreślić, iż włączone prace stanowiły najlepsze dostępne dowody naukowe, a przeprowadzenie długoterminowych badań eksperymentalnych dotyczących jednokrotnego i wielokrotnego wpływu użycia igieł na rozwój istotnych klinicznie powikłań w miejscu iniekcji i powikłań cukrzycowych byłoby niemożliwe ze względów etycznych. Po drugie, w badaniach włączonych do metaanalizy lipohipertrofia była oceniana palpacyjnie i/lub wzrokowo, przy czym najczęściej przez personel medyczny, który nie był świadomy wyników kwestionariusza dotyczącego techniki iniekcji. Wydaje się jednak, że mogło to wpłynąć niedoszacowanie ocenianej zależności, gdyż w badaniu Gentile 2020 wpływ jednokrotnego stosowania igieł na ryzyko lipohipertrofii ocenianej metodą ultrasonograficzną był znacznie wyższy niż w pozostałych badaniach włączonych do analizy, raportujących lipohipertrofię ocenianą w ramach badania fizykalnego [22].

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono również jeden przegląd systematyczny (Zabaleta-del-Olmo 2016) spełniający kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej [45]. Celem wspomnianego opracowania wtórnego była ocena bezpieczeństwa praktyki polegającej na wielokrotnym stosowaniu igieł do penów i strzykawek w populacji stosującej insulinę (z/bez cukrzycy), niezależnie od płci i wieku, a także rodzaju ośrodka i sposobu iniekcji (samodzielna / przez personel medyczny) w porównaniu do jednokrotnego zastosowania igieł. Zdaniem autorów wspomnianego przeglądu wyniki zebranych prac nie dostarczają wystarczających dowodów naukowych przemawiających za lub przeciw wielokrotnemu wykorzystywaniu igieł do podskórnej iniekcji insuliny, przy czym autorzy stwierdzają, że z uwagi na powszechność zjawiska wielokrotnego wykorzystania igieł konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań ukierunkowanych na ocenę bezpieczeństwa tej praktyki. W tym miejscu należy jednak zaznaczyć, że wspomniane opracowanie wtórne, w porównaniu z niniejszą analizą, cechuje się kilkoma istotnymi różnicami. Po pierwsze data wyszukiwania w przeglądzie Zabaleta-del-Olmo 2016 jest stosunkowo odległa (grudzień 2015 roku), a od tego momentu do chwili obecnej zostały opublikowane nowe dowody naukowe. Po drugie w przeglądzie Zabaleta-del-Olmo 2016 nie uwzględniono badania Cunningham 2013 [15]. Po trzecie, włączano badania opublikowane w latach 1970-80, które z wysokim prawdopodobieństwem opisywały raczej historyczną aniżeli współczesną praktykę w zakresie insulinoterapii. Biorąc pod uwagę powyższe, można uznać, że wyniki przeglądu Zabaleta-del-Olmo 2016 cechują się niską wiarygodnością zewnętrzną dla warunków polskich, gdyż nie odzwierciedlają aktualnej praktyki klinicznej. Wydaje się, że uwzględnienie badań opublikowanych przed pojawieniem się wstrzykiwaczy oraz pominięcie badań

najbardziej aktualnych, może być przyczyną uzyskania niejednoznacznych wyników w pracy Zabaleta-del-Olmo 2016.

Podsumowując, jednokrotne użycie igieł do penów zmniejsza ryzyko wystąpienia powikłań w miejscu iniekcji, w szczególności lipohipertrofii, która stanowi istotny czynnik ryzyka dla powikłań metabolicznych, takich jak epizody niewyjaśnionej hipoglikemii, wahania poziomu glikemii oraz podwyższony poziom HbA1c i związane z nim zużycie insuliny. Wobec powyższego, należy spodziewać się, iż refundacja wnioskowanej interwencji, a tym samym poprawa dostępności do igieł, umożliwiającą pacjentom stosowanie prawidłowej techniki iniekcji przyczyni się do poprawy wyrównania stanu metabolicznego pacjentów z cukrzycą oraz pozwoli im na zmniejszenie zużycia insuliny.

12. Bibliografia

1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20120000388/O/D20120388.pdf>.
2. [Redacted]
3. Higgins J, Savovic J, Elbers R. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019). Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial.* 2019.
4. Moola S, Munn Z, Tufanaru C. (2017) Checklist for Analytical Cross Sectional Studies. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk . In: Aromataris E, Munn Z (Editors). Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual. The Joanna Briggs Institute Dostęp: <https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>; https://joannabriggs.org/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Analytical_Cross_Sectional_Studies2017_0.pdf.
5. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
6. Misnikova IV, Dreval AV, Gubkina VA, Rusanova EV. (2011) The Risks of Repeated Use of Insulin Pen Needles in Patients with Diabetes Mellitus. *J. Diabetol.* 2(1):2.
7. Misnikova IV, Dreval AV, Gubkina VA, Rusanova EV. (2009) Risk of repeated use of needles for insulin pen needle in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia* 52(Suppl1):S550.
8. Puder JJ, Atar M, Muller B, Pavan M, Keller U. (2005) Using insulin pen needles up to five times does not affect needle tip shape nor increase pain intensity. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 67(2):119–123.
9. Al Hayek AA, Robert AA, Braham RB, Al Dawish MA. (2016) Frequency of Lipohypertrophy and Associated Risk Factors in Young Patients with Type 1 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Ther.* 7(2):259–267.
10. AlJaber AN, Sales I, Almigbal TH, Wajid S, Batais MA. (2020) The prevalence of lipohypertrophy and its associated factors among Saudi patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Taibah Univ. Med. Sci.* S165836122030041X.
11. Barola A, Tiwari P, Bhansali A, Grover S, Dayal D. (2018) Insulin-Related Lipohypertrophy: Lipogenic Action or Tissue Trauma? *Front. Endocrinol.* 9:1–8.
12. Baruah M, Kalra S, Bose S, Deka J. (2017) An audit of insulin usage and insulin injection practices in a large Indian cohort. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 21(3):443.
13. Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, Amaya M. (2013) Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes Metab.* 39(5):445–453.
14. Strauss K, Blanco M, Hernández MT, Amaya M. (2013) Prevalence, risk factors and estimated costs of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. 62:A317.
15. Cunningham MT, McKenna M. (2013) Lipohypertrophy in insulin-treated diabetes: Prevalence and associated risk factors. 17(9):4.
16. Coninck CD, Frid A, Gaspar R, Hicks D, Hirsch L, Kreugel G, Liersch J, Letondeur C, Sauvanet J-P, Tubiana N, Strauss K. (2010) Results and analysis of the 2008–2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey. *J. Diabetes* 2(3):168–179.
17. Długaszek M, Krywult A, Daszyk A, Dziadzio K, Gacek A, Zygmund K, Gąsior A, Strojek K. (2015) Lipohypertrophy — undervalued (important) cutaneous complication of insulin therapy in diabetic patients. *Clin. Diabetol.* 4(3):104–109.
18. Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, Morel DR, Strauss KW. (2016) Worldwide Injection Technique Questionnaire Study: Injecting Complications and the Role of the Professional. *Mayo Clin. Proc.* 91(9):1224–1230.
19. Frid AH, Kreugel G, Grassi G, Halimi S, Hicks D, Hirsch LJ, Smith MJ, Wellhoener R, Bode BW, Hirsch IB, Kalra S, Ji L, Strauss KW. (2016) New Insulin Delivery Recommendations. *Mayo Clin. Proc.* 91(9):1231–1255.
20. ITQ Survey Data Mayo. Dostęp: <https://public.tableau.com/profile/adam.yeung#!/vizhome/ITQsurveydataMayo/START> (2.3.2020).
21. Gentile S, Stollo F, Satta E, Della Corte T, Romano C, Guarino G, On behalf of Nefrocenter Research Study Group: Nephrologists & Nurses. (2019) Insulin-Related Lipohypertrophy in Hemodialyzed Diabetic People: a Multicenter Observational Study and a Methodological Approach. *Diabetes Ther.* 10(4):1423–1433.
22. the AMD-OSDI Study Group on Injection Techniques and Nefrocenter Research & Nyx Start-up Study Group, Gentile S, Guarino G, Corte TD, Marino G, Fusco A, Corigliano G, Colarusso S, Piscopo M, Improta MR,

- Corigliano M, Martedì E, Oliva D, Russo V, Simonetti R, i in. (2020) Insulin-Induced Skin Lipohypertrophy in Type 2 Diabetes: a Multicenter Regional Survey in Southern Italy. *Diabetes Ther.* 11(9):2001–2017.
23. Gupta SS, Gupta KS, Gathe SS, Bamrah P, Gupta SS. (2018) Clinical Implications of Lipohypertrophy Among People with Type 1 Diabetes in India. *Diabetes Technol. Ther.* 20(7):483–491.
 24. Ji J, Lou Q. (2014) Insulin pen injection technique survey in patients with type 2 diabetes in mainland China in 2010. *Curr. Med. Res. Opin.* 30(6):1087–1093.
 25. Chandran A, DiMario S, Hirsch L, Li Q, Sun Z. Economic and patient burden of Lipohypertrophy in Chinese patients with Diabetes (poster). *ISPOR 20th Annual International Meeting*; maj 2015; Philadelphia, PA, USA. .
 26. Chandran A, DiMario S, Hirsch L, Li Q, Sun Z, Ji L, Qin G, Wei S, Liu J, Luan L, Chapman R, Inocencio T. (2015) Economic and patient burden of Lipohypertrophy in Chinese patients with Diabetes. *Value Health* 18(3):A51.
 27. Hirsch L, Ji L, Sun Z. (2015) Lipohypertrophy-prevalence, risk factors, and clinical characteristics of insulin-requiring patients in China. *Diabetes Technol. Ther.* 17:A57–A58.
 28. Ji L, Sun Z, Li Q, Qin G, Wei Z, Liu J, Chandran AB, Hirsch LJ. (2017) Lipohypertrophy in China: Prevalence, Risk Factors, Insulin Consumption, and Clinical Impact. *Diabetes Technol. Ther.* 19(1):61–67.
 29. Ji L, Chandran A, Inocencio TJ, Sun Z, Li Q, Qin G, Wei Z, DiMario S, Chapman RH. (2018) The association between insurance coverage for insulin pen needles and healthcare resource utilization among insulin-dependent patients with diabetes in China. *BMC Health Serv. Res.* 18(1):300.
 30. Li Q, Ji L, Sun Z, Qin G, Hirsch L, Wei Z. (2015) Relationship of pen needle reimbursement (PNR) to health resource utilization (HRU) and costs in Chinese diabetes (DM) patients. *Diabetes* 64:A352.
 31. Li Q, Ji L, Sun Z, Qin G, Wei Z, Liu J. Lipohypertrophy (LH) prevalence varies widely between chinese cities-need for consistent LH diagnostic methods. *Diabetes* 2015(64):A692.
 32. Sun Z, Li Q, Hirsch L, Wei Z, Liu J. (2015) Lipohypertrophy: Prevalence, risk factors, clinical characteristics, and economic burden of insulin-requiring patients in China. *Diabetologia* 58:S438–S439.
 33. Sun Z, Ji L, Li Q, Qin G, Hirsch L, Wei Z. (2015) Insulin-related costs associated with injection-related lipohypertrophy (LH) in chinese diabetes (DM) patients. *Diabetes* 64:A357.
 34. Tao L, Chandran A, Hirsch L, Wei Z, Wang D, Ji L. (2014) Design & methods for study of prevalence, risk factors and economic burden of insulin injection-related lipohypertrophy in China. *Value Health* 17:A741–A742.
 35. Nasser J, Hammad F, Omran A. (2017) Lipohypertrophy among insulin-treated patients. *Bahrain Med. Bull.* 39(3):146–149.
 36. Pozzuoli GM, Laudato M, Barone M, Crisci F, Pozzuoli B. (2018) Errors in insulin treatment management and risk of lipohypertrophy. *Acta Diabetol.* 55(1):67–73.
 37. Schmeisl G-W, Drobinski E. (2009) Association between Injection Technique, Blood Glucose Excursions and Lipohypertrophy. *Diabetes Stoffwechs. Herz* 18:251–258.
 38. Shetty Z, Ps L, Kulkarni S, Budyal S, Oak M. (2018) Screening of Lipohypertrophy (LH) in type 1 and type 2 diabetes patients and factors influencing this condition. *Endocrinol. Int. J.* 6(5):309–312.
 39. Strauss K, Gols HD, Hannet I, Partanen T-M, Frid A. (2002) A pan-European epidemiologic study of insulin injection technique in patients with diabetes. *Pract. Diabetes Int.* 19(3):71–76.
 40. Strollo F, Guarino G, Armentano V. (2016) Unexplained hypoglycaemia and large glycaemic variability: skin lipohypertrophy as a predictive sign. *Diabetes Res.* 2(1):24–32.
 41. Arda Sürücü H, OKurArslan H. (2018) Lipohypertrophy in Individuals with Type 2 Diabetes: Prevalence and Risk Factors. *J. Caring Sci.* 7(2):67–74.
 42. Tosun B, Cinar FI, Topcu Z, Masatoglu B, Ozen N, Bagcivan G, Kilic O, Demirci C, Altunbas A, Sonmez A. (2019) Do patients with diabetes use the insulin pen properly? *Afr. Health Sci.* 19(1):1628–1637.
 43. Munster HE van, Sande CP van de, Voorhoeve PG, Velden JA van A der. (2014) Dermatological complications of insulin therapy in children with type 1 diabetes. *Eur. Diabetes Nurs.* 11(3):79–84.
 44. Vardar B, Kızılcı S. (2007) Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 77(2):231–236.
 45. Zabaleta-del-Olmo E, Vlacho B, Jodar-Fernández L, Urpí-Fernández A-M, Lumillo-Gutiérrez I, Agudo-Ugena J, Morros-Pedrós R, Violán C. (2016) Safety of the reuse of needles for subcutaneous insulin injection: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Nurs. Stud.* 60:121–132.
 46. FDA. (2018) Caution when using pen needles to inject medicines: FDA safety communication. Dostęp: <https://www.fda.gov/medical-devices/safety-communications/caution-when-using-pen-needles-inject-medicines-fda-safety-communication> (13.5.2021).
 47. (2019) IDF Diabetes Atlas. Ninth edition 2019. IDF Dostęp: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200106_152211_IDFATLAS9e-final-web.pdf.
 48. Gorska-Ciebiada M, Masierek M, Ciebiada M. (2020) Improved insulin injection technique, treatment satisfaction and glycemic control: Results from a large cohort education study. *J. Clin. Transl. Endocrinol.* 19:100217.

49. Polskie Stowarzyszenie Diabetyków. Prawidłowa technika insuliny, a używanie igieł jednorazowych wśród pacjentów chorujących na cukrzycę. Dostęp: [http://orka.sejm.gov.pl/opinie8.nsf/nazwa/452_20190717/\\$file/452_20190717.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/opinie8.nsf/nazwa/452_20190717/$file/452_20190717.pdf)
[http://orka.sejm.gov.pl/opinie8.nsf/nazwa/452_20190717_1/\\$file/452_20190717_1.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/opinie8.nsf/nazwa/452_20190717_1/$file/452_20190717_1.pdf) (3.3.2020).
50. Survey on the usage of pen needles. Data analysis [Dane dostarczone przez Zamawiającego].
51. Gentile G, Strollo F. (2016) Factors hindering correct identification of unapparent lipohypertrophy. *J. Diabetes Metab. Disord. Control* Volume 3(Issue 2):
52. Gentile S, Guarino G, Giancaterini A, P G, F S. (2016) A suitable palpation technique allows to identify skin lipohypertrophic lesions in insulin-treated people with diabetes. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27213130/> (18.9.2020).
53. Abu Ghazaleh H, Hashem R, Forbes A, Dilwayo TR, Duaso M, Sturt J, Halson-Brown S, Mulnier H. (2018) A Systematic Review of Ultrasound-Detected Lipohypertrophy in Insulin-Exposed People with Diabetes. *Diabetes Ther.* 9(5):1741–1756.
54. EMA. (2018) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment or prevention of diabetes mellitus. Dostęp: http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-prevention-diabetes-mellitus_en.pdf.
55. ASPED. (2018) Middle East and North Africa insulin delivery recommendations for children and young adults. Dostęp: http://n2.medgress.com/doc/ASPED/FITTER_Final.pdf (14.2.2020).
56. Stratton IM, Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Mantley SE. (2000) Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 321:405–412.
57. Melbin L. (2013) Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur. Heart J.* 34:3137–3144.
58. Al Ajlouni M, Abujbara M, Batieha A, Ajlouni K. (2015) Prevalence of Lipohypertrophy and Associated Risk Factors in Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 13(2):e20776.
59. Gentile S, Strollo F, Ceriello A. (2016) Lipodystrophy and Associated Risk Factors in Insulin-Treated People With Diabetes. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 14(2):e33997.
60. Hajheydari Z, Kashi Z, Akha O, Bose S. (2011) Frequency of lipodystrophy induced by recombinant human insulin. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 15:1196–1201.
61. Hauner H, Stockamp B, Haastert B. (1996) Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 104(02):106–110.
62. Kamrul-Hasan A, Amin MN, Gaffar MAJ, Asaduzzaman M, Saifuddin M, Mustari M, Alam MJ, Shahid MM, Nahid-Ul-Haque K, Alam MS, Rahman MM, Talukder SK, Kader MA, Akter F, Hannan MA, i in. (2020) Insulin Injection Practice and Injection Complications – Results from the Bangladesh Insulin Injection Technique Survey. *Eur. Endocrinol.* 16(1):41.
63. Omar MA, El-Kafoury AA, El-Araby RI. (2011) Lipohypertrophy in children and adolescents with type 1 diabetes and the associated factors. *BMC Res. Notes* 4(1):290.
64. Pahuja V, Punjot P, Fernandes G, Chatterjee N. (2019) Exploring the factors associated with lipohypertrophy in insulin-treated type 2 diabetes patients in a tertiary care hospital in Mumbai, India. *Int. J. Diabetes Dev. Ctries.* 39(3):426–431.
65. Saez de Ibarra L, Gallego F. (1998) Factors related to lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients: role of educational intervention. *Pract. Diabetes Int.* 15(1):9–11.
66. Tsadik AG, Atey TM, Nedi T, Fantahun B, Feyissa M. (2018) Effect of Insulin-Induced Lipodystrophy on Glycemic Control among Children and Adolescents with Diabetes in Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *J. Diabetes Res.* 2018:1–7.
67. Tsadik AG. (2017) Insulin Induced Lipohypertrophy and Glycemic Control among Children and Adolescents with Diabetes in Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. Dostęp: <http://etd.aau.edu.et/bitstream/handle/123456789/13040/Afewerki%20Gebremeskel.pdf?sequence=1&isAllowed=y> (5.3.2020).

13. Spis tabel, rysunków, wykresów

Spis tabel

| | | |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 1. | Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO | 11 |
| Tabela 2. | Kryteria włączenia i wykluczenia badań do/z analizy klinicznej | 14 |
| Tabela 3. | Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej | 20 |
| Tabela 4. | Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu Misnikova 2011 na podstawie narzędzia RoB 2 opracowanego przez Cochrane Collaboration | 24 |
| Tabela 5. | Metodyka badań włączonych do analizy klinicznej | 26 |
| Tabela 6. | Charakterystyka populacji w badaniach włączonych do analizy klinicznej | 27 |
| Tabela 7. | Wyniki porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do ryzyka rozwoju lipohipertrofii | 29 |
| Tabela 8. | Wyniki porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do ryzyka rozwoju lipohipertrofii | 30 |
| Tabela 9. | Wyniki porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do ryzyka wystąpienia innych powikłań skórnych | 31 |
| Tabela 10. | Wyniki porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bólu – dane dychotomiczne | 31 |
| Tabela 11. | Wyniki porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do nasilenia bólu – dane ciągłe | 32 |
| Tabela 12. | Wyniki dla porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do ryzyka niewyjaśnionej hipoglikemii | 33 |
| Tabela 13. | Wyniki dla porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do dobowej dawki insuliny | 34 |
| Tabela 14. | Wyniki dla porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do wahań poziomu glikemii | 34 |
| Tabela 15. | Wyniki dla porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do poziomu HbA1c | 34 |
| Tabela 16. | Podsumowanie wyników analizy klinicznej | 35 |
| Tabela 17. | Charakterystyka zidentyfikowanych opracowań wtórnych | 36 |
| Tabela 18. | Kryteria włączenia i wykluczenia dla oceny wpływu lipohipertrofii na wyrównanie metaboliczne | 50 |
| Tabela 19. | Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej dla oceny wpływu lipohipertrofii na rozwój powikłań | 51 |
| Tabela 20. | Podsumowanie wyników | 53 |
| Tabela 21. | Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na ryzyko wystąpienia hipoglikemii | 54 |
| Tabela 22. | Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na częstość hipoglikemii | 54 |
| Tabela 23. | Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na liczbę epizodów hipoglikemii w ostatnim miesiącu | 55 |
| Tabela 24. | Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na dobową dawkę insuliny – dane ciągłe | 55 |
| Tabela 25. | Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na dobową dawkę insuliny – dane dychotomiczne | 55 |
| Tabela 26. | Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na wahania poziomu glikemii – dane dychotomiczne | 56 |
| Tabela 27. | Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na wahania poziomu glikemii w mg/dl – dane ciągłe | 56 |
| Tabela 28. | Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na poziom HbA1c – dane ciągłe | 56 |
| Tabela 29. | Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na poziom HbA1c – dane dychotomiczne | 57 |
| Tabela 30. | Dodatkowe wyniki dla wpływu lipohipertrofii na poziom HbA1c – dane dychotomiczne | 58 |
| Tabela 31. | Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na ryzyko wystąpienia hipoglikemii | 58 |
| Tabela 32. | Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na dobową dawkę insuliny i kontrolę glikemii – dane ciągłe | 58 |
| Tabela 33. | Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez Pubmed) | 59 |
| Tabela 34. | Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE (przez Embase) | 59 |
| Tabela 35. | Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library | 60 |
| Tabela 36. | Formularz do oceny wiarygodności badań przekrojowych cz.1 | 109 |
| Tabela 37. | Formularz do oceny wiarygodności badań przekrojowych cz.2 | 110 |
| Tabela 38. | Formularz do oceny wiarygodności badań przekrojowych cz. 3 | 110 |

| | | |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabela 39. | Formularz do oceny wiarygodności dla badań jednoramiennych | 112 |
| Tabela 40. | Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II..... | 112 |
| Tabela 41. | Definicje punktów końcowych..... | 121 |
| Tabela 42. | Zestawienie badań wykluczonych z analizy klinicznej dla porównania jednokrotnego stosowanie igły vs wielokrotne stosowanie igły | 123 |
| Tabela 43. | Zestawienie badań wykluczonych z analizy klinicznej dla porównania obecności lipohipertrofii vs brak lipohipertrofii..... | 141 |
| Tabela 44. | Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration..... | 159 |
| Tabela 45. | Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg skali NICE..... | 163 |
| Tabela 46. | Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych | 167 |
| Tabela 47. | Formularz do ekstrakcji danych ciągłych..... | 167 |
| Tabela 48. | Formularz do ekstrakcji charakterystyk | 167 |

Spis rysunków

| | | |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Rysunek 1. | Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA..... | 22 |
| Rysunek 2. | Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (ocena wpływu lipohipertrofii na ryzyko rozwoju powikłań) | 52 |

Spis wykresów

| | | |
|-----------|------------------------------------------------------------------------|----|
| Wykres 1. | Ból w mm na skali wzrokowo-analogowej w badaniu Misnikova 2011 | 32 |
| Wykres 2. | Ból i dyskomfort raportowany przez pacjentów w badaniu Puder 2005..... | 33 |

Aneks A. Wpływ lipohipertrofii na powikłania metaboliczne

A.1. Metodyka

W celu potwierdzenia istotnego wpływu lipohipertrofii na rozwój powikłań metabolicznych, w ramach niniejszej analizy klinicznej przeprowadzono dodatkową analizę. Strategia wyszukiwania oraz źródła informacji medycznej były analogiczne jak w przypadku analizy głównej, przy czym zastosowano odrębne kryteria włączenia. Szczegółowe przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 18).

Tabela 18.
Kryteria włączenia i wykluczenia dla oceny wpływu lipohipertrofii na wyrównanie metaboliczne

| Obszar | Szczegóły |
|-------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kryteria włączenia | |
| Populacja | Pacjenci z cukrzycą, stosujący insulinę lub agonistów receptora GLP-1, podawane za pomocą penów. <i>W pierwszej kolejności poszukiwano prac odpowiadających populacji docelowej, a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej.</i> |
| Interwencja (ekspozycja) | Obecność lipohipertrofii |
| Komparator (brak ekspozycji) | Brak lipohipertrofii |
| Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> kontrola gl kemii (wahania poziomu gl kemii, poziom HbA1c), dobowa dawka insuliny, hipoglikemia (objawowa, bezobjawowa, ciężka, niewyjaśniona) |
| Metodyka | Opublikowane w języku polskim lub angielskim: <ul style="list-style-type: none"> badania randomizowane, badania nierandomizowane, przeglądy systematyczne. |
| Kryteria wykluczenia | |
| Kryteria wykluczenia | <ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane wyłącznie w postaci materiałów konferencyjnych (abstrakty, postery) Badania, w których u większości (≥80%) pacjentów stosowano insuliny inne niż rekombinowana insulina ludzka i analogi insuliny (np. insuliny zwierzęce). Badania przeprowadzone wyłącznie w populacji stosującej inne niż peny i strzykawki urządzenia do podawania insuliny tj. pompy insulinowe. |

A.2. Podsumowanie wyników

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego, kryteria włączenia spełniło 25 badań RWD (39 publikacji). Poniżej przedstawiono zestawienie badań zakwalifikowanych do oceny wpływu lipohipertrofii na wyrównanie metaboliczne (Tabela 19) oraz diagram PRISMA obrazujący proces selekcji badań (Rysunek 2). Szczegółową charakterystykę badań z oceną wiarygodności oraz zestawienie badań wykluczonych zamieszczono w odpowiednich rozdziałach Aneksu (Rozdz. Aneks C, Aneks D, Aneks G).

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, iż obecność lipohipertrofii sprzyja występowaniu epizodów niewyjaśnionej hipoglikemii oraz wahań poziomu glikemii. Ponadto, pacjenci z lipohipertrofią w porównaniu z pacjentami bez lipohipertrofii zużywają dobowo więcej jednostek insuliny, cechują się wyższym procentowym poziomem HbA1c oraz rzadziej osiągają prawidłowe wartości tego parametru ($\leq 7\%$) (Tabela 20). Szczegółowe wyniki, na podstawie których sformułowano powyższe wnioski zaprezentowano w Rozdz. A.3

Tabela 19.
Zestawienie badań włączonych do analizy klinicznej dla oceny wpływu lipohipertrofii na rozwój powikłań

| Nazwa badania | Publikacja | Szczegóły | Ref. |
|----------------------------|---------------------|-----------------------------------------|------|
| Al Ajlouni 2015 | Al Ajlouni 2015 | Publikacja główna | [58] |
| | Gentile 2016 | Komentarz do badania Al Ajlouni 2015 | [59] |
| Al Jaber 2020 | Al Jaber 2020 | Publikacja główna | [10] |
| Al Hayek 2016 | Al Hayek 2016 | Publikacja główna | [9] |
| Barola 2018 | Barola 2018 | Publikacja główna | [11] |
| Baruah 2017 | Baruah 2017 | Publikacja główna | [12] |
| Blanco 2013 | Blanco 2013 | Publikacja główna | [13] |
| | Strauss 2013 | Abstrakt do badania Blanco 2013 | [14] |
| Cunningham 2013 | Cunningham 2013 | Publikacja główna | [15] |
| Długaszek 2015 | Długaszek 2015 | Publikacja główna | [17] |
| Frid 2016 | Frid 2016a | Publikacja główna | [18] |
| | Frid 2016b | Publikacja główna | [19] |
| | - | Strona internetowa do badania Frid 2016 | [20] |
| Gentile 2019 | Gentile 2019 | Publikacja główna | [21] |
| Gentile 2020 | Gentile 2020 | Publikacja główna | [22] |
| Gupta 2018 | Gupta 2018 | Publikacja główna | [23] |
| Hajheydari 2011 | Hajheydari 2011 | Publikacja główna | [60] |
| Hauer 1996 | Hauer 1996 | Publikacja główna | [61] |
| Ji 2014 | Ji 2014 | Publikacja główna | [24] |
| Ji 2017 | Chandran 2015a | Poster do badania Ji 2017 | [25] |
| | Chandran 2015a | Abstrakt do badania Ji 2017 | [26] |
| | Hirsch 2015 | Artykuł do badania Ji 2017 | [27] |
| | Ji 2017 | Publikacja główna | [28] |
| | Ji 2018 | Publikacja dodatkowa do badania Ji 2017 | [29] |
| | Li 2015 | Abstrakt do badania Ji 2017 | [30] |
| | Li 2015b | Abstrakt do badania Ji 2017 | [31] |
| | Sun 2015a | Abstrakt do badania Ji 2017 | [32] |
| | Sun 2015b | Abstrakt do badania Ji 2017 | [33] |
| | Tao 2014 | Abstrakt do badania Ji 2017 | [34] |
| Kamrul-Hasan 2020 | Kamrul-Hasan 2020 | Publikacja główna | [62] |
| Omar 2011 | Omar 2011 | Publikacja główna | [63] |
| Pahuja 2019 | Pahuja 2019 | Publikacja główna | [64] |
| Pozzuoli 2018 | Pozzuoli 2018 | Publikacja główna | [36] |
| Saez de Ibarra 1998 | Saez de Ibarra 1998 | Publikacja główna | [65] |

| Nazwa badania | Publikacja | Szczegóły | Ref. |
|-------------------------|-------------------|---------------------------------------------|------|
| Stollo 2019 | Stollo 2019 | Publikacja główna | [40] |
| Surucu 2018 | Surucu 2018 | Publikacja główna | [41] |
| Tsadik 2018 | Tsadik 2018 | Publikacja główna | [66] |
| | Geberemeskel 2017 | Publ kacja dodatkowa do badania Tsad k 2017 | [67] |
| van Munster 2014 | van Munster 2014 | Publikacja główna | [43] |

Rysunek 2.

Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA (ocena wpływu lipohipetrofii na ryzyko rozwoju powikłań)

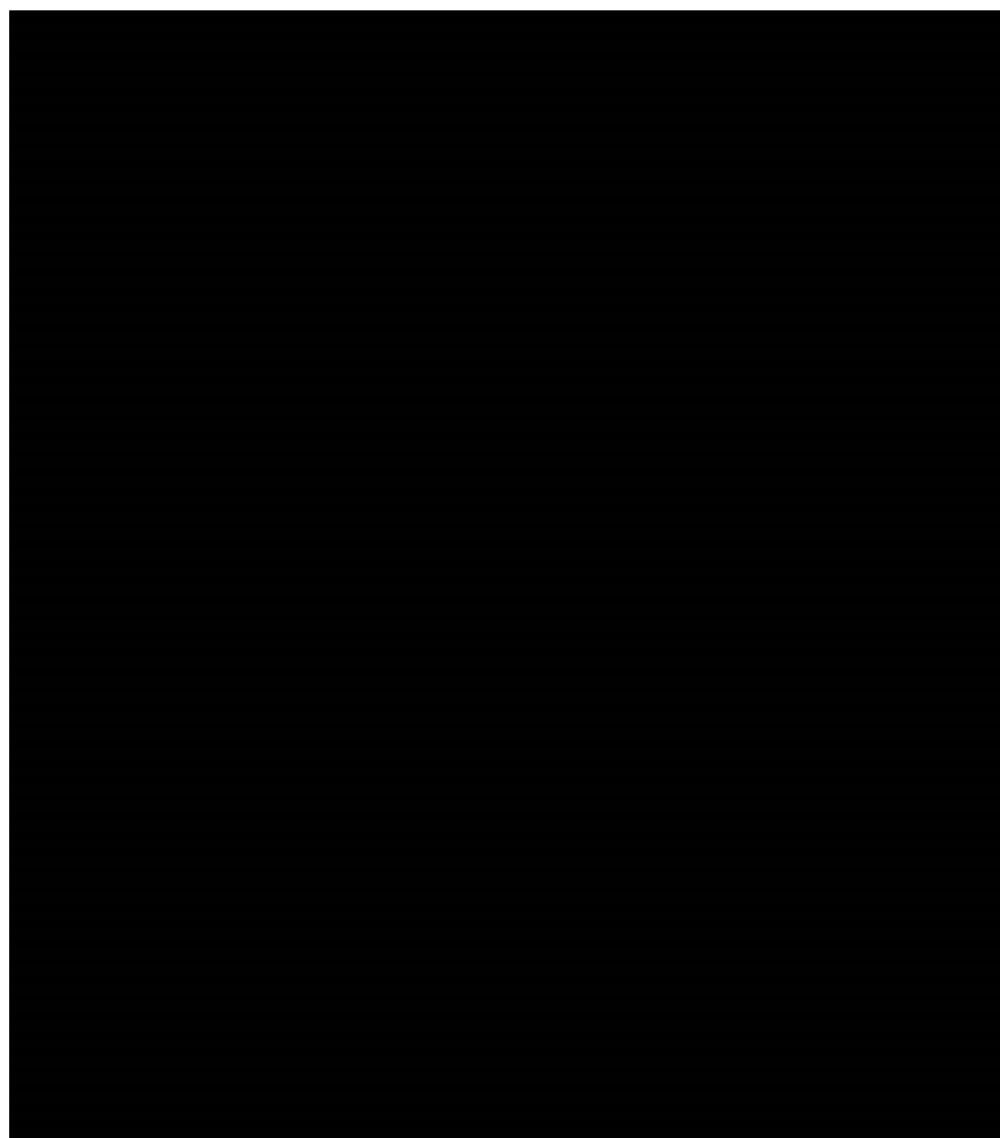


Tabela 20.
Podsumowanie wyników

| Punkt końcowy | Negatywny wpływ lipohipertrrofii | Wynik | Wniosek |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lipohipertrrofia oceniana palpacyjnie i wzrokowo | | | |
| Hipoglikemia (objawowa) | NIE | RR = 1,05 [0,61; 1,81] | Nie stwierdzono różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do ryzyka objawowej hipoglikemii. |
| Niewyjaśniona hipoglikemia | TAK | RR = 2,52 [1,45; 4,36] | Pacjenci z lipohipertrrofią cechują się 2,5-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia epizodu niewyjaśnionej hipoglikemii niż pacjenci bez lipohipertrrofii. |
| Dobowa dawka insuliny | TAK | WMD = 6,86 [3,38; 10,33] WMD = 0,08 [0,05; 0,11] | Pacjenci z lipohipertrrofią zużywają dobowo średnio o blisko 7 jednostek insuliny więcej niż pacjenci bez lipohipertrrofii i o 0,08 jednostek więcej w przeliczeniu na kg masy ciała. |
| Wahania poziomu glikemii | TAK | RR = 3,06 [1,12; 8,34] | Pacjenci z lipohipertrrofią cechują się 3-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia wahań poziomu glikemii niż pacjenci bez lipohipertrrofii. |
| Poziom HbA1c | TAK | WMD = 0,42 [0,25; 0,60] RR = 0,35 [0,20; 0,59] | Pacjenci z lipohipertrrofią cechują się średnio o 0,42 wyższym procentowym poziomem HbA1c niż pacjenci bez lipohipertrrofii oraz o 65% rzadziej osiągają prawidłową kontrolę glikemii (HbA1c ≤7%) |
| Lipohipertrrofia ultrasonograficznie | | | |
| Hipoglikemia (objawowa) | TAK | RR = 1,47 [1,38; 1,56] | Pacjenci z lipohipertrrofią cechują się 1,5-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia epizodu hipoglikemii ogółem niż pacjenci bez lipohipertrrofii. |
| Niewyjaśniona hipoglikemia | TAK | RR = 3,87 [3,27; 4,59] | Pacjenci z lipohipertrrofią cechują się blisko 4-krotnie wyższym ryzykiem wystąpienia epizodu niewyjaśnionej hipoglikemii niż pacjenci bez lipohipertrrofii. |
| Dobowa dawka insuliny | TAK | MD = 12,60 [11,54; 13,66] | Pacjenci z lipohipertrrofią zużywają dobowo średnio o blisko 13 jednostek insuliny więcej niż pacjenci bez lipohipertrrofii. |
| Wahania poziomu glikemii | TAK | MD = 89,00 [81,73; 96,27] | Pacjenci z lipohipertrrofią cechują się większymi różnicami w zakresie wahań poziomu glikemii niż pacjenci bez lipohipertrrofii (różnica 89,00 mg/dl). |
| Poziom HbA1c | TAK | MD = 2,10 [1,98; 2,22] | Pacjenci z lipohipertrrofią cechują się średnio o 2,1 wyższym procentowym poziomem HbA1c niż pacjenci bez lipohipertrrofii. |

Kolor zielony oznacza istotną statystycznie korzyść z jednokrotnego zastosowania igły. Kolor szary oznacza brak istotnych statystycznie różnic między analizowanymi grupami.

A.3. Szczegółowe wyniki

A.3.1. Lipohipertrofia oceniana palpacyjnie i wzrokowo

Tabela 21.
Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na ryzyko wystąpienia hipoglikemii

| Badanie | Lipohipertrofia | Brak lipohipertrofii | RR [95% CI] | RD/NNT(H) [95%CI] | p ^a /TH |
|-----------------------------------------------------------|-----------------|----------------------|---------------------------|------------------------|----------------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Hipoglikemia (objawowa) | | | | | |
| Baruah 2017 | 8/94 (9) | 49/654 (7) | 1,14 [0,56; 2,32] | 0,01 [-0,05; 0,07] | NS |
| Długaszek 2015 | 57/78 (73) | 14/52 (27) | 2,71 [1,70; 4,33] | NNH = 2 [1; 3] | <0,001 |
| Gentile 2019 | 35/169 (21) | 110/127 (87) | 0,24 [0,18; 0,32] | NNT = 2 [2; 2] | 0,00016 |
| Ji 2017 | 118/213 (55) | 119/188 (63) | 0,88 [0,74; 1,03] | -0,08 [-0,17; 0,02] | 0,108 |
| Pozzuoli 2017 | 105/151 (70) | 128/201 (64) | 1,09 [0,94; 1,27] | 0,06 [-0,04; 0,16] | 0,31 |
| Surucu 2018 | 118/191 (62) | 74/245 (30) | 2,05 [1,64; 2,55] | NNH = 3 [2; 4] | <0,001 |
| Metaanaliza | 441/896 (49) | 494/1467 (34) | 1,05 [0,61; 1,81] | 0,02 [-0,28; 0,31] | p < 0,0001, I ² = 97% |
| Niewyjaśniona hipoglikemia | | | | | |
| Al Hayek 2016 | 28/83 (34) | 12/91 (13) | 2,56 [1,39; 4,70] | NNH = 4 [3; 12] | <0,05 |
| Blanco 2013 | 108/277 (39) | 9/153 (6) | 6,63 [3,46; 12,71] | NNH = 3 [2; 3] | <0,01 |
| Frid 2016 | bd | bd | bd | bd | <0,05 |
| Gupta 2018 | 93/97 (96) | 23/42 (55) | 1,75 [1,33; 2,31] | NNH = 2 [1; 3] | <0,0001 ^b |
| Strollo 2016 | 290/298 (97) | 27/89 (30) | 3,21 [2,34; 4,40] | NNH = 1 [1; 1] | <0,0001 ^c |
| Surucu 2018 | 80/191 (42) | 26/245 (11) | 3,95 [2,65; 5,89] | NNH = 3 [2; 4] | <0,001 |
| Tsodik 2018 | 29/103 (28) | 27/73 (37) | 0,76 [0,50; 1,17] | -0,09 [-0,23; 0,05] | >0,05 ^d |
| Metaanaliza | 628/1049 (60) | 124/693 (18) | 2,52 [1,45; 4,36] | NNH = 3 [2; 7] | p < 0,0001, I ² = 91% |
| Ciężka hipoglikemia w ciągu ostatnich 12 mies. | | | | | |
| Pozzuoli 2017 | 13/151 (9) | 7/201 (3) | 2,47 [1,01; 6,05] | 0,05 [-0,0002; 0,10] | 0,15 |
| Bezobjawowa hipoglikemia w ciągu ostatnich 3 mies. | | | | | |
| Pozzuoli 2017 | 55/151 (36) | 45/201 (22) | 1,63 [1,17; 2,27] | NNH = 7 [4; 22] | 0,02 |
| Hipoglikemia (ogółem) | | | | | |
| Kamrul-Hasan 2020 | 36/78 (46) | 275/769 (36) | 1,29 [0,997; 1,670] | 0,10 [-0,01; 0,22] | 0,084 |

We wszystkich przeprowadzonych metaanalizach stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność o nieznaną przyczynę, przy czym prawdopodobnie może ona wynikać z różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Wartość OR raportowana przez autorów badania: uOR= 18,17 [6,09; 69,54], p<0,0001; aOR= 28,02 [7,28; 107,8], p<0,0001.

c) Wartość OR raportowana przez autorów badania: OR=5,23 [3,54; 7,74], p<0,0001.

d) Wartości OR raportowane przez autorów badania: uOR= 1,49 [0,79; 2,84], p>0,05; aOR= 1,31 [0,57; 2,94], p>0,05.

Tabela 22.
Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na częstość hipoglikemii

| Badanie | Punkt końcowy | Lipohipertrofia | Brak lipohipertrofii | Rate ratio [95% CI] | p ^a |
|---------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------|----------------|
| | | Częstość x 100 pacjentolat | Częstość x 100 pacjentolat | | |
| Pozzuoli 2018 | Ciężka hipoglikemia | 15 | 5,56 | 2,70 [bd] | 0,03 |
| Pozzuoli 2018 | Objawowa hipoglikemia | 1872 | 1441 | 1,30 [bd] | <0,0001 |
| Pozzuoli 2018 | Bezobjawowa hipoglikemia | 1025 | 879 | 1,17 [bd] | 0,53 |

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 23.
Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na liczbę epizodów hipoglikemii w ostatnim miesiącu

| Badanie | Lipohipertrofia | | Brak lipohipertrofii | | WMD [95% CI] | p ^a |
|---------------------|-----------------|--------------|----------------------|--------------|-------------------------------|----------------|
| | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | | |
| Gentile 2019 | 169 | 2,0 (3,0) | 127 | 12,0 (5,0) | -10,00 [-10,98; -9,02] | 0,0057 |

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 24.
Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na dobową dawkę insuliny – dane ciągłe

| Badanie | Lipohipertrofia | | Brak lipohipertrofii | | MD [95% CI] | p ^a /TH |
|----------------------------------------------------------------------------|-----------------|---------------|----------------------|---------------|----------------------------------------|----------------------------------|
| | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | | |
| Dobowa dawka insuliny [IU/dzień] | | | | | | |
| Al Jaber 2020 | 80 | 77,33 (32,70) | 122 | 58,95 (35,00) | 18,38 [8,90; 27,86] | <0,0001 |
| Barola 2018 | 231 | 38,30 (16,90) | 141 | 44,80 (19,20) | -6,50 [-10,35; -2,65] | 0,001 |
| Baruah 2017 | 94 | 35,51 (18,45) | 654 | 32,95 (18,21) | 2,56 [-1,42; 6,54] | NS |
| Blanco 2013 | 277 | 56,00 (26,90) | 153 | 41,00 (24,10) | 15,00 [10,04; 19,96] | <0,001 |
| Cunningham 2013 | 28 | 54,30 (33,10) | 27 | 44,90 (18,40) | 9,40 [-4,69; 23,49] | 0,197 |
| Frid 2016 | 2192 | 55,20 (33,00) | 4889 | 45,10 (31,50) | 10,10 [8,46; 11,74] | <0,001 |
| Gentile 2019 | 169 | 35,50 (8,80) | 127 | 32,80 (9,70) | 2,70 [0,55; 4,85] | 0,237 |
| Gupta 2018 | 97 | 42,87 (18,57) | 42 | 40,37 (14,11) | 2,50 [-3,15; 8,15] | 0,401 |
| Hauner 1996 | 66 | 49,00 (16,00) | 213 | 45,00 (15,00) | 4,00 [-0,35; 8,35] | NS |
| Ji 2017 | 213 | 38,10 (20,10) | 188 | 27,10 (14,30) | 11,00 [7,61; 14,39] | <0,0001 |
| Pahuja 2019 | 64 | 43,97 (bd) | 29 | 33,55 (bd) | 10,42 [1,50; 19,34]^c | 0,022 |
| Pozzuoli 2017 | 151 | 48,80 (25,90) | 202 | 37,80 (21,40) | 11,00 [5,92; 16,08] | <0,0001 |
| Strollo 2016 | 298 | 49,00 (18,00) | 89 | 41,00 (19,00) | 8,00 [3,55; 12,45] | bd ^b |
| Metaanaliza | 3896 | - | 6847 | - | 6,86 [3,38; 10,33] | p < 0,0001, I ² = 90% |
| Dobowa dawka insuliny na kg masy ciała [IU/kg/dzień] | | | | | | |
| Barola 2018 | 231 | 0,95 (0,37) | 141 | 0,99 (0,38) | -0,04 [-0,12; 0,04] | 0,402 |
| Baruah 2017 | 94 | 0,55 (0,25) | 654 | 0,51 (0,27) | 0,04 [-0,01; 0,09] | NS |
| Długaszek 2015 | 78 | 0,88 (0,32) | 52 | 0,73 (0,34) | 0,15 [0,03; 0,27] | <0,01 |
| Gentile 2019 | 169 | 0,48 (0,36) | 127 | 0,40 (0,41) | 0,08 [-0,01; 0,17] | 0,293 |
| Ji 2017 | 213 | 0,54 (0,28) | 188 | 0,41 (0,21) | 0,13 [0,08; 0,18] | <0,0001 |
| Omar 2011^d | 14 | 0,99 (0,52) | 51 | 0,75 (0,21) | 0,24 [-0,04; 0,52] | bd |
| Metaanaliza | 799 | - | 1213 | - | 0,08 [0,05; 0,11] | p = 0,0033, I ² = 72% |
| Dobowa dawka insuliny dostosowana do poziomu HbA1c [IU/dzień/HbA1c] | | | | | | |
| Barola 2018 | 231 | 13,7 (3,1) | 141 | 13,2 (2,8) | 0,50 [-0,11; 1,11] | 0,097 |

W dwóch przeprowadzonych metaanalizach stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność o nieznaną przyczynę, przy czym prawdopodobnie może ona wynikać z różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Analiza wieloczynnikowa: OR=1,13 [1,06; 1,21]; p<0,001.

c) Wartość obliczona na podstawie wartości p.

d) Dane dla porównania dla pacjentów z lipohipertrofią stopnia 2. względem pacjentów bez lipohipertrofii.

Tabela 25.
Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na dobową dawkę insuliny – dane dychotomiczne

| Badanie | Lipohipertrofia | Brak lipohipertrofii | RR [95% CI] | RD/NNT(H) [95%CI] | p ^a /TH |
|--------------------------------------------------|-----------------|----------------------|--------------------------|------------------------|--------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Dobowa dawka insuliny >0,7 IU/kg/dzień | | | | | |
| Al Hayek 2016 | 77/83 (93) | 67/91 (74) | 1,26 [1,10; 1,44] | NNH = 5 [3; 11] | <0,05 |

| Badanie | Lipohipertrofia | | Brak lipohipertrofii | | RR [95% CI] | RD/NNH(H) [95%CI] | p ^a /TH |
|-----------------------------------------------|-----------------|--------------|----------------------|---------|--------------------------|------------------------|----------------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Tsadiq 2018 | 69/103 (67) | 36/73 (49) | | | 1,36 [1,04; 1,78] | NNH = 5 [3; 32] | <0,05 |
| Metaanaliza | 146/186 (78) | 103/164 (63) | | | 1,30 [1,13; 1,49] | NNH = 5 [3; 10] | p = 0,5857, I ² = 0% |
| Dobowa dawka insuliny ≤0,7 IU/kg/dzień | | | | | | | |
| Al Hayek 2016 | 6/83 (7) | 24/91 (26) | | | 0,27 [0,12; 0,64] | NNH = 5 [3; 11] | <0,05 |
| Tsadiq 2018 | 34/103 (33) | 37/73 (51) | | | 0,65 [0,46; 0,93] | NNH = 5 [3; 32] | <0,05 |
| Metaanaliza | 40/186 (22) | 61/164 (37) | | | 0,46 [0,19; 1,09] | NNH = 5 [3; 10] | p = 0,0532, I ² = 73% |
| Dobowa dawka insuliny <60 IU/dzień | | | | | | | |
| Al Jaber 2020 | 29/80 (36) | 75/122 (61) | | | 0,59 [0,43; 0,81] | NNH = 3 [2; 8] | <0,0001 |
| Dobowa dawka insuliny ≥60 IU/dzień | | | | | | | |
| Al Jaber 2020 | 51/80 (64) | 47/122 (39) | | | 1,65 [1,25; 2,19] | NNH = 3 [2; 8] | <0,0001 |

W metaanalizie dla dobowa dawki insuliny ≤0,7 IU/kg stwierdzono istotną heterogeniczność o nieznaną przyczynę.

Dawkę insuliny >0,7 IU/kg/dzień (≥60 IU/dzień) traktowano jako negatywny punkt końcowy, natomiast ≤0,7 IU/kg/dzień (<60 IU/dzień) jako pozytywny.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 26.

Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na wahania poziomu glikemii – dane dychotomiczne

| Badanie | Lipohipertrofia | | Brak lipohipertrofii | | RR [95% CI] | RD/NNH [95%CI] | p ^a /TH |
|----------------------------|-----------------|-------------|----------------------|---------|---------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Blanco 2013 | 136/277 (49) | 10/153 (7) | | | 7,51 [4,08; 13,84] | NNH = 2 [2; 2] | <0,01 |
| Frid 2016 | bd | bd | | | bd | bd | <0,05 |
| Gupta 2018 | 91/97 (94) | 24/42 (57) | | | 1,64 [1,26; 2,14] | NNH = 2 [1; 4] | <0,0001 ^b |
| Saez de Ibarra 1998 | 41/69 (59) | 14/59 (24) | | | 2,50 [1,52; 4,12] | NNH = 2 [1; 5] | <0,001 |
| Metaanaliza | 268/443 (60) | 48/254 (19) | | | 3,06 [1,12; 8,34] | NNH = 2 [2; 5] | p < 0,0001, I ² = 93% |

W przeprowadzonej metaanalizie stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność o nieznaną przyczynę, przy czym prawdopodobnie może ona wynikać z różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Wartości OR raportowane przez autorów badania: uOR= 10,95 [4,08; 33,6], p<0,0001; aOR=17,65 [5,11; 61,03] p<0,0001.

Tabela 27.

Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na wahania poziomu glikemii w mg/dl – dane ciągłe

| Badanie | Lipohipertrofia | | Brak lipohipertrofii | | MD [95% CI] | p ^a |
|---------------------|-----------------|--------------|----------------------|--------------|-------------------------|----------------|
| | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | | |
| Gentile 2019 | 169 | 310 (88) | 127 | 166 (32) | 144,00 [129,61; 158,39] | 0,0068 |

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 28.

Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na poziom HbA1c – dane ciągłe

| Badanie | Lipohipertrofia | | Brak lipohipertrofii | | MD [95% CI] | p ^a /TH |
|-----------------------|-----------------|--------------|----------------------|--------------|--------------------------|--------------------|
| | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | | |
| HbA1c [%] | | | | | | |
| Al Jaber 2020 | 80 | 9,53 (1,60) | 122 | 9,14 (1,70) | 0,39 [-0,07; 0,86] | 0,103 |
| Barola 2018 | 231 | 10,00 (2,70) | 141 | 9,20 (2,40) | 0,80 [0,27; 1,33] | 0,007 |
| Baruah 2017 | 94 | 9,34 (2,28) | 654 | 9,08 (2,10) | 0,26 [-0,23; 0,75] | NS |
| Długaszek 2015 | 78 | 7,90 (1,30) | 52 | 7,50 (1,10) | 0,40 [-0,02; 0,82] | >0,05 |
| Frid 2016 | 2205 | 8,85 (2,70) | 4795 | 8,30 (1,90) | 0,55 [0,43; 0,67] | <0,001 |
| Gentile 2019 | 169 | 9,20 (1,60) | 127 | 8,10 (2,30) | 1,10 [0,63; 1,57] | 0,0073 |

| Badanie | Lipohipertrofia | | Brak lipohipertrofii | | MD [95% CI] | p ^a /TH |
|-------------------------|-----------------|----------------|----------------------|----------------|---------------------------------|----------------------------------|
| | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | | |
| Gupta 2018 | 97 | 9,62 (2,13) | 42 | 9,84 (2,66) | -0,22 [-1,13; 0,69] | 0,643 |
| Hajheydari 2011 | 35 | 9,50 (2,20) | 185 | 8,70 (1,90) | 0,80 [0,02; 1,58] | <0,03 |
| Hauner 1996 | 66 | 8,90 (1,80) | 213 | 8,80 (1,70) | 0,10 [-0,39; 0,59] | NS |
| Ji 2014 | 134 | 7,87 (1,53) | 246 | 8,17 (4,41) | -0,30 [-0,91; 0,31] | 0,602 |
| Ji 2017 | 213 | 8,20 (1,80) | 188 | 7,70 (1,50) | 0,50 [0,18; 0,82] | 0,003 |
| Kamul-Hasan 2020 | 78 | 10,0 (2,2) | 769 | 9,5 (2,0) | 0,50 [-0,01; 1,01] | <0,001 |
| Omar 2011 | 62 | 8,50 (2,00) | 51 | 8,50 (2,30) | 0,00 [-0,80; 0,80] | 0,837 |
| Pahuja 2019 | 65 | 8,30 (bd) | 31 | 7,90 (bd) | 0,40 [-0,26; 1,06] ^b | 0,236 |
| Pozzuoli 2018 | 151 | 7,70 (1,40) | 202 | 7,70 (1,30) | 0,00 [-0,29; 0,29] | 0,83 |
| Strollo 2016 | 298 | 8,30 (1,20) | 89 | 7,50 (1,10) | 0,80 [0,53; 1,07] | <0,001 ^c |
| van Munster 2014 | 31 | 7,90 (4,00)* | 34 | 7,40 (3,90)* | nd | NS |
| Metaanaliza | 3991 | - | 7876 | - | 0,42 [0,25; 0,60] | p = 0,0003, I ² = 65% |
| HbA1c [mmol/mol] | | | | | | |
| Gupta 2018 | 97 | 82,00 (23,30) | 42 | 84,00 (29,10) | -2,00 [-11,95; 7,95] | 0,643 |
| Ji 2017 | 213 | 66,20 (19,40) | 188 | 60,80 (16,70) | 5,40 [1,87; 8,93] | 0,003 |
| van Munster 2014 | 31 | 63,00 (20,00)* | 34 | 57,00 (19,00)* | nd | NS |
| Metaanaliza | 310 | - | 230 | - | 4,57 [1,24; 7,90] | p = 0,1695, I ² = 47% |

W metaanalizie dla poziomu HbA1c [%] stwierdzono istotną heterogeniczność o nieznaną przyczynę, przy czym przy czym prawdopodobnie może ona wynikać z różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów.

*Mediana (IQR).

HbA1c >7% lub ≥7% traktowano jako negatywny punkt końcowy, natomiast ≤7% lub <7% jako pozytywny.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Wartość obliczona na podstawie wartości p.

c) Wartość OR raportowana przez autorów badania: 1,30 [1,14; 1,48], p<0,001.

Tabela 29.
Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na poziom HbA1c – dane dychotomiczne

| Badanie | Lipohipertrofia | Brak lipohipertrofii | RR [95% CI] | RD/NNH [95%CI] | p ^a /TH |
|-----------------------------|-----------------|----------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| HbA1c <7% lub ≤7% | | | | | |
| Al Ajlouni 2015 | 19/408 (5) | 88/681 (13) | 0,36 [0,22; 0,58] | NNH = 12 [8; 19] | <0,001 |
| Al Hayek 2016 | 11/83 (13) | 42/91 (46) | 0,29 [0,16; 0,52] | NNH = 3 [2; 4] | <0,05 |
| Al Jaber 2020 | 4/80 (5) | 14/122 (11) | 0,44 [0,15; 1,28] | -0,06 [-0,14; 0,01] | 0,114 |
| Ji 2017 | 53/213 (25) | 74/190 (39) | 0,64 [0,48; 0,86] | NNH = 7 [4; 19] | 0,024 |
| Pahuja 2019 | 8/65 (12) | 8/31 (26) | 0,48 [0,20; 1,15] | -0,13 [-0,31; 0,04] | 0,251 |
| Surucu 2018 | 4/191 (2) | 61/245 (25) | 0,08 [0,03; 0,23] | NNH = 4 [3; 5] | <0,001 |
| Metaanaliza | 99/1040 (10) | 287/1360 (21) | 0,35 [0,20; 0,59] | NNH = 6 [4; 12] | p = 0,0006, I ² = 77% |
| HbA1c >7% lub ≥7% | | | | | |
| Al Ajlouni 2015 | 389/408 (95) | 593/681 (87) | 1,09 [1,06; 1,14] | NNH = 12 [8; 19] | <0,001 |
| Al Hayek 2016 | 72/83 (87) | 49/91 (54) | 1,61 [1,31; 1,98] | NNH = 3 [2; 4] | <0,05 |
| Al Jaber 2020 | 76/80 (95) | 108/122 (89) | 1,07 [0,99; 1,16] | 0,06 [-0,01; 0,14] | 0,114 |
| Ji 2017 | 160/213 (75) | 116/190 (61) | 1,23 [1,07; 1,41] | NNH = 7 [4; 19] | 0,024 |
| Pahuja 2019 | 57/65 (88) | 23/31 (74) | 1,18 [0,94; 1,48] | 0,13 [-0,04; 0,31] | 0,251 |
| Surucu 2018 | 187/191 (98) | 184/245 (75) | 1,30 [1,21; 1,41] | NNH = 4 [3; 5] | <0,001 |
| Metaanaliza | 941/1040 (90) | 1073/1360 (79) | 1,21 [1,09; 1,35] | NNH = 6 [4; 12] | p < 0,0001, I ² = 87% |

We wszystkich przeprowadzonych metaanalizach stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność o nieznaną przyczynę, przy czym prawdopodobnie może ona wynikać z różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 30.
Dodatkowe wyniki dla wpływu lipohipertrofii na poziom HbA1c – dane dychotomiczne

| Badanie | Punkt końcowy | Lipohipertrofia | Brak lipohipertrofii | RR [95% CI] | RD/NNT(H) [95%CI] | p |
|-----------------|---------------|-----------------|----------------------|--------------------------|------------------------|----|
| | | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Al Ajlouni 2015 | HbA1c 7–7,9% | 95/408 (23) | 173/681 (25) | 0,92 [0,74; 1,14] | -0,02 [-0,07; 0,03] | bd |
| Al Ajlouni 2015 | HbA1c 8–8,9% | 135/408 (33) | 191/681 (28) | 1,18 [0,98; 1,42] | 0,05 [-0,01; 0,11] | bd |
| Al Ajlouni 2015 | HbA1c ≥9% | 159/408 (39) | 229/681 (34) | 1,16 [0,99; 1,36] | 0,05 [-0,01; 0,11] | bd |
| Pahuja 2019 | HbA1c 7–8% | 39/65 (60) | 16/31 (52) | 1,16 [0,78; 1,72] | 0,08 [-0,13; 0,30] | bd |
| Pahuja 2019 | HbA1c ≥9% | 18/65 (28) | 7/31 (23) | 1,23 [0,57; 2,63] | 0,05 [-0,13; 0,23] | bd |
| Surucu 2018 | HbA1c 7–7,9% | 7/191 (4) | 46/245 (19) | 0,20 [0,09; 0,42] | NNT = 7 [5; 11] | bd |
| Surucu 2018 | HbA1c 8–8,9% | 33/191 (17) | 71/245 (29) | 0,60 [0,41; 0,86] | NNT = 9 [6; 26] | bd |
| Surucu 2018 | HbA1c ≥9% | 147/191 (77) | 67/245 (27) | 2,81 [2,26; 3,50] | NNH = 2 [1; 2] | bd |

HbA1c >7% lub ≥7% traktowano jako negatywny punkt końcowy, natomiast ≤7% lub <7% jako pozytywny.

A.3.2. Lipohipertrofia oceniana ultrasonograficznie

Tabela 31.
Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na ryzyko wystąpienia hipoglikemii

| Punkt końcowy | Lipohipertrofia | Brak lipohipertrofii | RR [95% CI] | RD/NNT(H) [95%CI] | p ^a |
|----------------------------|-----------------|----------------------|--------------------------|-----------------------|----------------|
| | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| Hipoglikemia (objawowa) | 701/718 (98) | 339/509 (67) | 1,47 [1,38; 1,56] | NNH = 3 [2; 3] | 0,001 |
| Niewyjaśniona hipoglikemia | 595/718 (83) | 109/509 (21) | 3,87 [3,27; 4,59] | NNH = 1 [1; 1] | 0,0001 |

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

Tabela 32.
Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na dobową dawkę insuliny i kontrolę glikemii – dane ciągłe

| Badanie | Lipohipertrofia | | Brak lipohipertrofii | | MD [95% CI] | p ^a |
|----------------------------------|-----------------|--------------|----------------------|--------------|-----------------------------|----------------|
| | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | | |
| Dobowa dawka insuliny [IU/dzień] | 718 | 54,9 (8,2) | 509 | 42,3 (10,0) | 12,60 [11,54; 13,66] | 0,001 |
| Wahania poziomu glikemii [mg/dl] | 718 | 287 (76) | 509 | 198 (54) | 89,00 [81,73; 96,27] | 0,001 |
| HbA1c [%] | 718 | 9,6 (1,1) | 509 | 7,5 (1,1) | 2,10 [1,98; 2,22] | 0,001 |

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

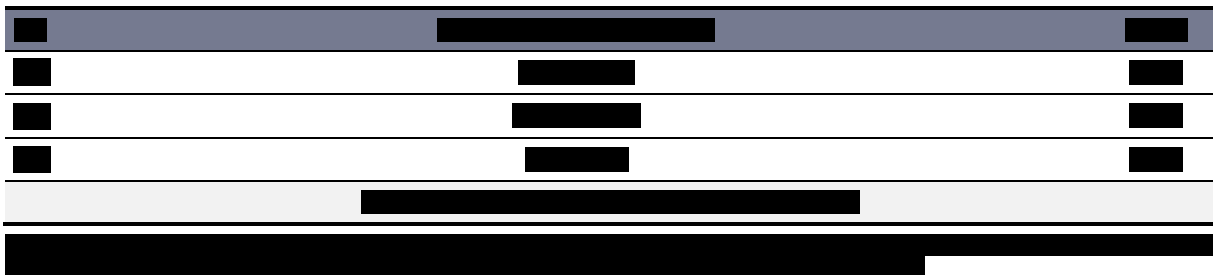
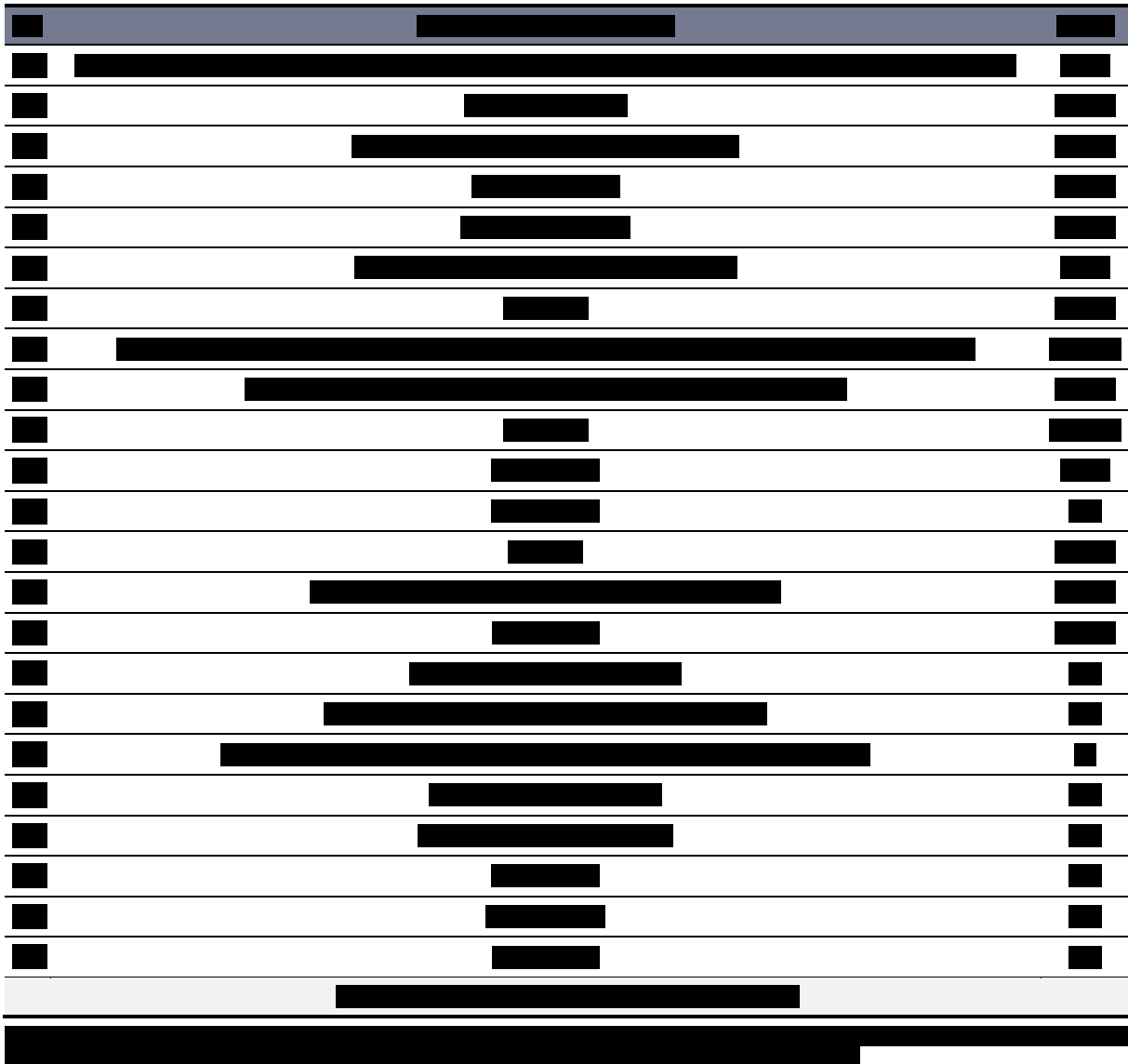


Tabela 35.
Wyniki wyszukiwania w bazie The Cochrane Library



Aneks C. Charakterystyka badań włączonych do analizy

C.1. Badania włączone do porównania jednokrotnego stosowanie igły vs wielokrotne stosowanie igły

| De Coninck 2010 | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|------------------------|
| Wieloośrodkowe badanie przekrojowe, mające na celu zrozumienie profili epidemiologicznych dla podstawowych parametrów związanych z iniekcją insuliny, ustalenie przyczyn zmienności technik iniekcji oraz postrzegania techniki przez osoby badane, w tym identyfikacji barier psychologicznych związanych z iniekcją | | | |
| Kryteria włączenia | | | |
| 1) terapia insuliną od co najmniej 6 miesięcy; 2) iniekcje z wykorzystaniem penów i/lub strzykawk | | | |
| Kryteria wykluczenia | | | |
| bd | | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | | 4352 | |
| Płeć męska [n (%)] | | 2150 (49) | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | | 48,4 (20,1) ^a | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | 475 (11) | |
| | dorośli | 2961 (68) | |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | | 13,9 (10,6) ^b | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | bd | |
| | T2DM | bd | |
| | Inny | 0 (0) | |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | | 11 (bd) | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | peny | 4017 (92) ^c |
| | | strzykawki | 518 (12) ^c |
| | CSII | | 0 (0) |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | | bd |
| | insulina bazalna + bolusowa | | bd |
| | mieszanki | | bd |
| | insulina ludzka | | bd |
| | analogi insuliny | | bd |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | | bd | |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (SD) | | bd | |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (<i>reuse</i>) [n (%)] | | 2250 (52) | |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | | bd |
| | lipohipertrofia | | 2085 (48) |
| | lipoatrofia | | bd |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | | Badanie przekrojowe (IVC) | |
| Zaprojektowane celem wykazania | | nd | |
| Okres obserwacji | | nd | |

| De Coninck 2010 | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Kierunek obserwacji | nd |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | Brak informacji o nazwie handlowej i producencie; wielkość igieł: 5 mm (940); 6 mm (688); 8 mm (2115); 10 mm (70); 12 mm (78); 12,7 mm (157); bd (286) |
| Data zbierania danych | IX 2008 – VI 2009 |
| Utrata z badania [n (%)] | nd |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 |
| Sponsor badania | BD Medical Systems |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (USA, Europa, Chiny) |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | |
| Analizowane podgrupy (n pacjentów) | Jednokrotne użycie (1716) vs wielokrotne użycie igieł (2250) ^d |
| Definicja ponownego użycia igieł (reuse) | Iniekcja tą samą igłą >1 raz |
| Definicja lipohipertrofii | Obrzęk lub grudki podskórne w miejscu wielokrotnych wstrzyknięć insuliny w ocenie pielęgniarki oraz pacjenta |
| Oceniane punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • lipohipertrofia • ból • siniaczenie • HbA1c |
| Komentarz | |
| W badaniu 146 pacjentów stosowało eksenatyd, w tym 35 pacjentów stosowało zarówno eksenatyd jak i insulinę. W analizie klinicznej uwzględniono wyniki wyłącznie dla pacjentów stosujących peny. | |

a) Dane dla N=4243 pacjentów.

b) Dane dla N=4136 pacjentów.

c) W tym 222 pacjentów stosowało jednocześnie peny i strzykawkę.

d) Dotyczy tylko pacjentów stosujących peny.

| Misnikova 2011 | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------------|----------|
| Jednoośrodkowe, randomizowane, zaślepienie badanie oceniające ryzyko powikłań klinicznych związanych z wielokrotnym użyciem igieł BD Micro-Fine Plus | | | |
| Kryteria włączenia | | | |
| 1) pacjenci z T1DM lub T2DM leczeni na oddziale endokrynologii terapeutycznej moskiewskiego Regionalnego Instytutu Badań Klinicznych (<i>the Department of Therapeutic Endocrinology of the Moscow Regional Research Clinical Institute</i>); 2) wiek >18 lat.; 3) terapia z wykorzystaniem insuliny szybko- lub krótkodziałających podawanych 3 razy na dobę | | | |
| Kryteria wykluczenia | | | |
| 1) pacjenci ze zmianami skórnymi w miejscu iniekcji insuliny (np. lipohipertrofia, lipoatrofia, zakażenia, blizny); 2) udokumentowane choroby psychiczne; 3) słaby wzrok | | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | 45 | | |
| Płeć męska [n (%)] | 17 (38) | | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | bd ^a | | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | 0 (0) | |
| | dorośli | 45 (100) | |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | bd ^b | | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 26 (58) | |
| | T2DM | 19 (42) | |
| | Inny | 0 (0) | |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | bd | | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | peny | 45 (100) |
| | | strzykawki | 0 (0) |

| Misnikova 2011 | |
|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| | CSII 0 (0) |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna 0 (0) ^c |
| | insulina bazalna + bolusowa 0 (0) ^c |
| | mieszanki 0 (0) ^c |
| | insulina ludzka bd |
| | analogi insuliny bd |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) bd | |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (SD) 3 (0) | |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (<i>reuse</i>) [n (%)] 30 (67) | |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem 0 (0) |
| | lipohipertrofia 0 (0) |
| | lipoatrofia 0 (0) |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | Badanie eksperymentalne (IIA) |
| Zaprojektowane celem wykazania | bd |
| Randomizacja | TAK, metoda prawidłowa (randomizacja z wykorzystaniem tablic liczb losowych w układzie 1:1:1) |
| Ukrycie kodu alokacji | bd |
| Zaślepienie | TAK, prawidłowe |
| Okres obserwacji | 7 dni |
| Kierunek obserwacji | Prospektywny |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | BD Micro-fine Plus; brak informacji o długości i grubości |
| Data zbierania danych | bd |
| Utrata z badania [n (%)] | 0/45 (0) |
| Ocena ryzyka błędów systematycznych | Opisano w Rozdz. D.1 |
| Sponsor badania | bd |
| Lokalizacja badania | Jednoośrodkowe (Rosja) |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | |
| Analizowane podgrupy | Jednokrotne (15) vs wielokrotne użycie igieł (30) |
| Definicja ponownego użycia igieł (<i>reuse</i>) | Iniekcja tą samą igłą przez 4 lub 7 dni |
| Definicja lipohipertrofii | nd |
| Oceniane punkty końcowe | • ból |
| Komentarz | |
| - | |

- a) Mediana [95% CI] wieku w grupie 1 (jednokrotne użycie igieł) wynosiła 48 [29; 52] lat, w grupie 2 (używanie tej samej igły przez 4 dni) – 48 [37; 61], natomiast w grupie 3 (stosowanie tej samej igły przez 7 dni) – 48 [28; 56]
- b) Mediana [95% CI] czasu trwania cukrzycy w grupie 1 wynosiła 6 [1; 14] lat, w grupie 2 – 11 [4; 21] lat, a w grupie 3 – 17 [9; 21] lat.
- c) W badaniu stosowano tylko insulinę bolusową.

| Nasser 2017 | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Wieloośrodkowe badanie przekrojowe mające na celu ocenę techniki iniekcji insuliny oraz rozpowszechnienie i czynników ryzyka lipohipertrofii u pacjentów leczonych insuliną | |
| Kryteria włączenia | |
| 1) pacjenci poddani insulinoterapii w klinikach diabetologicznych | |

| Nasser 2017 | | |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Kryteria wykluczenia | | |
| 1) pacjenci leczeni insuliną krócej niż 6 miesięcy | | |
| Charakterystyka populacji | | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | 95 | |
| Płeć męska [n (%)] | 23 (24) | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | bd | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | bd |
| | dorośli | bd |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | bd | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 3 (3) |
| | T2DM | 92 (97) |
| | Inny | 0 (0) |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | bd | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | bd |
| | peny strzykawki | bd |
| | CSII | bd |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | bd |
| | insulina bazalna + bolusowa | bd |
| | mieszanki | bd |
| | insulina ludzka | 3 (3) |
| | analogi insuliny | 92 (97) |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | bd | |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (zakres) | 2,8 (1–5) ^a | |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (<i>reuse</i>) [n (%)] | 10 (11) | |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | bd |
| | lipohipertrofia | 35 (37) |
| | lipoatrofia | bd |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | Badanie przekrojowe (IVC) | |
| Zaprojektowane celem wykazania | nd | |
| Okres obserwacji | nd | |
| Kierunek obserwacji | nd | |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | Brak informacji o nazwie handlowej i producencie; wie kość igieł: 4 mm (2); 5 mm (41); 6 mm (50); 8 mm (1); >8 mm (1) | |
| Data zbierania danych | 3 I 2016 – 31 V 2016 | |
| Utrata z badania [n (%)] | nd | |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 | |
| Sponsor badania | Badanie niezależne | |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Bahrajn) | |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | | |
| Analizowane podgrupy | Jednokrotne (85) vs wielokrotne użycie igieł (10) | |
| Definicja ponownego użycia igieł (<i>reuse</i>) | Iniekcja tą samą igłą >1 raz | |
| Definicja lipohipertrofii | Lipohipertrofia oceniana wzrokowo i palpacyjnie przez pielęgniarkę. | |
| Oceniane punkty końcowe | • lipohipertrofia | |

Nasser 2017

Komentarz

-

a) Dla pacjenta przyjmującego >4 dawki przyjęto, że otrzymywał 5 dawek.

Puder 2005

Jednośrodkowe badanie eksperymentalne, mające na celu ocenę wpływu wielokrotnego użycia igieł do penów na kształt igły oraz odczucie bólu i dyskomfortu u pacjentów z cukrzycą oraz zdrowych ochotników

Kryteria włączenia

bd

Kryteria wykluczenia

bd

Charakterystyka populacji

| | | | |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------|
| Liczebność pacjentów w badaniu | | 15 ^a | |
| Płeć męska [n (%)] | | 15 (100) | |
| Średni wiek pacjentów w latach (zakres) | | bd (23–78) | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | 0 (0) | |
| | dorośli | 15 (100) | |
| Mediana czasu od rozpoznania cukrzycy w latach (zakres) | | 19 (bd) | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | bd | |
| | T2DM | bd | |
| | Inny | bd | |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | | bd | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | peny | 15 (100) |
| | | strzykawki | 0 (0) |
| | CSII | | 0 (0) |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | | 15 (100) |
| | insulina bazalna + bolusowa | | 0 (0) |
| | mieszanki | | 0 (0) |
| | insulina ludzka | | 5 (33) |
| | analogi insulin | | 10 (67) |
| Średnia dobową dawką insuliny (zakres) | | bd (10–85) | |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (SD) | | bd | |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (reuse) [n (%)] | | 15 (100) | |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | | bd |
| | lipohipertrofia | | bd |
| | lipoatrofia | | bd |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | | Badanie eksperymentalne (IID) | |
| Zaprojektowane celem wykazania | | nd | |
| Okres obserwacji | | bd | |
| Kierunek obserwacji | | prospektywny | |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | | BD Micro-fine 0,25 mm x 8-mm (8); Novofine 0,3 mm x 8-mm (7) | |
| Data zbierania danych | | bd | |
| Utrata z badania [n (%)] | | 0/15 (0) | |

| Puder 2005 | |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| Ocena wiarygodności | 5/8 pkt wg NICE |
| Sponsor badania | bd |
| Lokalizacja badania | Jednoośrodkowe (Szwajcaria) |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | |
| Analizowane podgrupy | Jednokrotne (15) vs wielokrotne użycie igieł (15) ^b |
| Definicja ponownego użycia igieł (<i>reuse</i>) | Iniekcja tą samą igłą >1 raz |
| Definicja lipohipertrofii | nd |
| Oceniane punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • ból • dyskomfort |
| Komentarz | |
| - | |

a) Charakterystykę przedstawiono tylko dla uczestniczących w badaniu pacjentów z cukrzycą. W badaniu uczestniczyli również zdrowi ochotnicy (N = 4), przy czym nie zostali oni uwzględnieni w analizie klinicznej, z uwagi na zakres analizy.

b) Każdy pacjent miał do dyspozycji 4 igły: pierwszą igłę użyto 1 raz, drugą igłę użyto 2 razy, trzecią – 3 razy, czwartą – 4 razy.

| Schmeisl 2009 | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------|
| Jednoośrodkowe badanie przekrojowe, mające na celu określenie techniki iniekcji u pacjentów z cukrzycą poddanych insulinoterapii oraz wykazanie związku pomiędzy techniką iniekcji a powikłaniami takimi jak lipohipertrofia i/lub wahania poziomu glukozy we krwi | | |
| Kryteria włączenia | | |
| 1) wiek 20–60 lat; 2) stosowanie wstrzykiwaczy insulinowych od co najmniej 3 lat; 3) insulinoterapia prowadzona metodą wielokrotnych wstrzyknięć | | |
| Kryteria wykluczenia | | |
| bd | | |
| Charakterystyka populacji | | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | 500 | |
| Płeć męska [n (%)] | 256 (51) | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 47,7 (bd) | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | 0 (0) |
| | dorośli | 500 (100) |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | 16,6 (bd) | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 247 (49) |
| | T2DM | 242 (48) |
| | Inny | 11 (2) |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | 14,2 (bd) | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | 500 (100) |
| | peny strzykawki | 0 (0) |
| | CSII | 0 (0) |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | bd |
| | insulina bazalna + bolusowa | bd |
| | mieszanki | bd |
| | insulina ludzka | bd |
| | analogi insuliny | bd |
| Średnia dobowo dawka insuliny (SD) | bd | |
| Średnia liczba iniekcji na dzień | 4,8 (bd) | |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (<i>reuse</i>) [n (%)] | 388 (78) | |

| Schmeisl 2009 | | |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | bd |
| | lipohipertrofią | 206 (41) |
| | lipoatrofia | bd |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | Badanie przekrojowe (IVC) | |
| Zaprojektowane celem wykazania | nd | |
| Okres obserwacji | nd | |
| Kierunek obserwacji | nd | |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | bd | |
| Data zbierania danych | I 2008–III 2008 | |
| Utrata z badania [n (%)] | nd | |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 | |
| Sponsor badania | bd | |
| Lokalizacja badania | Jednośrodkowe (Niemcy) | |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | | |
| Analizowane podgrupy | Jednokrotne (112) vs wielokrotne użycie igły (388) | |
| Definicja ponownego użycia igieł (<i>reuse</i>) | Iniekcja tą samą igłą >1 raz | |
| Definicja lipohipertrofii | Obecność obrzęku lub pogrubienia w miejscu wkłucia insuliną w ciągu ostatnich 12 mies. w ocenie pacjenta | |
| Oceniane punkty końcowe | • lipohipertrofia | |
| Komentarz | | |
| - | | |

| Shetty 2018 | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|---------|
| Jednośrodkowe badanie przekrojowe, mające na celu ocenę rozpowszechnienia i czynników ryzyka lipohipertrofii u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną | | | |
| Kryteria włączenia | | | |
| 1) pacjenci z T1DM lub T2DM leczeni insuliną od co najmniej 6 miesięcy | | | |
| Kryteria wykluczenia | | | |
| 1) cukrzyca ciążowa; 2) brak lub tymczasowa terapia insuliną | | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | 50 | | |
| Płeć męska [n (%)] | 23 (46) | | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 51,1 (15,3) | | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | bd | |
| | dorośli | bd | |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy (SD) | 10,9 (9,84) | | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 7 (14) | |
| | T2DM | 43 (86) | |
| | Inny | 0 (0) | |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach(SD) | bd | | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | peny | 40 (80) |
| | | strzykawki | 10 (20) |

| Shetty 2018 | | |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| | CSII | 0 (0) |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | bd |
| | insulina bazalna + bolusowa | bd |
| | mieszanki | bd |
| | insulina ludzka | 24 (48) ^a |
| | analogi insuliny | 30 (60) ^a |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | | bd |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (SD) | | bd |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (<i>reuse</i>) [n (%)] | | 47 (94) |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | bd |
| | lipohipertrofia | 13 (26) |
| | lipoatrofia | bd |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | Badanie przekrojowe (IVC) | |
| Zaprojektowane celem wykazania | nd | |
| Okres obserwacji | nd | |
| Kierunek obserwacji | nd | |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | Brak informacji o nazwie handlowej i producencie; wielkość igieł: 4 mm (16); 6 mm (31); 8 mm (3) | |
| Data zbierania danych | bd | |
| Utrata z badania [n (%)] | nd | |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 | |
| Sponsor badania | bd | |
| Lokalizacja badania | Jednośrodkowe (Indie) | |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | | |
| Analizowane podgrupy | Jednokrotne (3) vs wielokrotne użycie igieł (47) | |
| Definicja ponownego użycia igieł (<i>reuse</i>) | Iniekcja tą samą igłą >1 raz | |
| Definicja lipohipertrofii | Lipohipertrofia oceniana wzrokowo i palpacyjnie | |
| Oceniane punkty końcowe | • lipohipertrofia | |
| Komentarz | | |
| - | | |

a) W tym 4 pacjentów stosowało zarówno ludzką insulinę jak i jej analogi.

| Strauss 2002 | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Wieloośrodkowe badanie przekrojowe, mające na celu ocenę profili epidemiologicznych dotyczących techniki wstrzykiwania insuliny w poszczególnych krajach oraz pow. kł. związanych z techniką iniekcji | |
| Kryteria włączenia | |
| 1) pacjenci z T1DM lub T2DM w wieku ≥ 13 lat, stosujący insulinę od co najmniej 6 miesięcy z wykorzystaniem penów lub strzykawk | |
| Kryteria wykluczenia | |
| bd | |
| Charakterystyka populacji | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | 1002 |
| Płeć męska [n (%)] | 491 (49) |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 46,9 (18,4) ^a |

| Strauss 2002 | | | |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Populacja [n (%)] | dzieci | bd | |
| | dorośli | bd | |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | | 14,7 (10,6) ^b | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 562 (58) ^c | |
| | T2DM | 404 (40) ^c | |
| | Inny | 0 (0) | |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | | bd | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | peny | 791 (79) ^d |
| | | strzykawki | 340 (34) ^d |
| | CSII | 0 | |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | | b |
| | insulina bazalna + bolusowa | | bd |
| | mieszanki | | bd |
| | insulina ludzka | | bd |
| | analogi insuliny | | bd |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | | 48,8 (23,5) ^e | |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (SD) | | 3,3 (1,2) ^e | |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (<i>reuse</i>) [n (%)] | | 592 (59) | |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | | bd |
| | lipohipertrofia | | 301 (30) ^f |
| | lipoatrofia | | bd |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | | Badanie przekrojowe (IVC) | |
| Zaprojektowane celem wykazania | | nd | |
| Okres obserwacji | | nd | |
| Kierunek obserwacji | | nd | |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | | Brak informacji o nazwie handlowej i producencie; wielkość igieł: 5 mm (39); 6 mm (54); 8 mm (549); 12,7 mm (360) ^g | |
| Data zbierania danych | | XI 1998 – III 2000 | |
| Utrata z badania [n (%)] | | nd | |
| Ocena wiarygodności | | Opisano w Rozdz. D.1 | |
| Sponsor badania | | Becton Dickinson | |
| Lokalizacja badania | | Wieloośrodkowe (Europa) | |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | | | |
| Analizowane podgrupy | | Jednokrotne (410) vs wielokrotne użycie igieł (592) ^g | |
| Definicja ponownego użycia igieł (<i>reuse</i>) | | Iniekcja tą samą igłą >1 raz | |
| Definicja lipohipertrofii | | Lipohipertrofia oceniana zarówno przez pacjenta jak i pielęgniarkę, określona jako guzowaty obrzęk tkanki tłuszczowej w miejscu wielokrotnych wstrzyknięć insuliny | |
| Oceniane punkty końcowe | | • lipohipertrofia | |
| Komentarz | | | |
| - | | | |

a) Dane dla N=998 pacjentów.

b) Dane dla N=993 pacjentów.

c) Dane dla N=966 pacjentów.

d) W tym 150 pacjentów stosujących jednocześnie peny i strzykawki.

e) Dane dla N=992 pacjentów

f) Dane raportowane przez pacjentów. W ocenie pielęgniarki lipohipertrofia była obecna u 27% pacjentów.

g) W analizie klinicznej uwzględniono wyłącznie wyniki dla pacjentów stosujących peny, przy czym nie podano dla nich liczebności w zależności od rodzaju urządzenia do iniekcji.

| Tosun 2019 | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------|-----------|
| Jednośrodkowe badanie przekrojowe, mające na celu oceny wiedzy i umiejętności dotyczących wstrzykiwania insuliny za pomocą penów u pacjentów z cukrzycą | | | |
| Kryteria włączenia | | | |
| 1) wiek ≥ 18 lat; 2) diagnoza T1DM i/lub T2DM; 3) stosowanie jednego lub więcej penów insulinowych przez minimum 8 tygodni | | | |
| Kryteria wykluczenia | | | |
| 1) ciąża | | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | | 200 | |
| Płeć męska [n (%)] | | 82 (41) | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | | 59,9 (11,3) | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | 0 (0) | |
| | dorośli | 232 (100) | |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | | 12,8 (7,4) | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 23 (11) | |
| | T2DM | 177 (89) | |
| | Inny | 0 (0) | |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | | 7,6 (6,0) | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | peny | 200 (100) |
| | | strzykawki | 0 (0) |
| | CSII | 0 (0) | |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | | bd |
| | insulina bazalna + bolusowa | | bd |
| | mieszanki | | bd |
| | insulina ludzka | | bd |
| | analogi insuliny | | bd |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | | bd | |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (zakres) | | bd (1–4) | |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (<i>reuse</i>) [n (%)] | | 102 (51) | |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | | bd |
| | lipohipertrofia | | bd |
| | lipoatrofia | | bd |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | | Badanie przekrojowe (IVC) | |
| Zaprojektowane celem wykazania | | nd | |
| Okres obserwacji | | nd | |
| Kierunek obserwacji | | nd | |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | | bd | |
| Data zbierania danych | | I 2015 – VI 2015 | |
| Utrata z badania [n (%)] | | nd | |
| Ocena wiarygodności | | Opisano w Rozdz. D.1 | |
| Sponsor badania | | Badanie niezależne | |

| Tosun 2019 | |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Lokalizacja badania | Jednośrodkowe (Turcja) |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | |
| Analizowane podgrupy | Jednokrotne (102) vs wielokrotne użycie igieł (98) |
| Definicja ponownego użycia igieł (<i>reuse</i>) | Iniekcja tą samą igłą >1 raz |
| Definicja lipohipertrofii | bd |
| Oceniane punkty końcowe | • powikłania |
| Komentarz | |
| - | |

| Vardar 2007 | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------|-----------|
| Wieloośrodkowe badanie przekrojowe, oceniające częstość występowania i czynniki ryzyka lipohipertrofii u pacjentów z cukrzycą | | | |
| Kryteria włączenia | | | |
| 1) pacjenci stosujący insulinę co najmniej 2 lata | | | |
| Kryteria wykluczenia | | | |
| bd | | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | 215 | | |
| Płeć męska [n (%)] | 78 (36) | | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 59,6 (bd) | | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | 0 (0) | |
| | dorośli | 215 (100) | |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | bd | | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 31 (14) | |
| | T2DM | 184 (86) | |
| | Inny | 0 (0) | |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | bd | | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | peny | 215 (100) |
| | | strzykawki | 0 (0) |
| | CSII | | 0 (0) |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | | bd |
| | insulina bazalna + bolusowa | | bd |
| | mieszanki | | bd |
| | insulina ludzka | | bd |
| | analogi insuliny | | bd |
| Średnia dobowa dawka insuliny (SD) | | | bd |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (SD) | | | bd |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (<i>reuse</i>) [n (%)] | | | 141 (66) |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | | bd |
| | lipohipertrofia | | 104 (48) |
| | lipoatrofia | | bd |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | Badanie przekrojowe (IVC) | | |

| Vardar 2007 | |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaprojektowane celem wykazania | nd |
| Okres obserwacji | nd |
| Kierunek obserwacji | nd |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | Brak informacji o nazwie handlowej i producencie; wielkość igieł: 5 mm (51); 8 mm (164) |
| Data zbierania danych | 5 VIII 2004 – 15 I 2005 |
| Utrata z badania [n (%)] | nd |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 |
| Sponsor badania | bd |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Turcja) |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | |
| Analizowane podgrupy (n pacjentów) | Jednokrotne użycie (74) vs wielokrotne użycie igieł (141) |
| Definicja ponownego użycia igieł (<i>reuse</i>) | Iniekcja tą samą igłą >1 raz |
| Definicja lipohipertrofii | Obecność widocznego lub wyczuwalnego/niewyczuwalnego guzka w miejscu iniekcji |
| Oceniane punkty końcowe | • lipohipertrofia |
| Komentarz | |
| - | |

C.2. Badania włączone do porównania obecności lipohipertrofii vs brak lipohipertrofii

| Al Ajlouni 2015 | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|----|
| Jednoośrodkowe badanie przekrojowe, którego celem była ocena rozpowszechnienia i czynników ryzyka lipohipertrofii u pacjentów z T2DM poddanych insulinoterapii, a także zbadanie związku pomiędzy lipohipertrofią a kontrolą glikemii | | | |
| Kryteria włączenia | | | |
| 1) pacjenci z T2DM leczeni insuliną w ośrodku NCDEG (<i>National Center for Diabetes, Endocrinology, and Genetics</i>) w Ammanie (Jordania) | | | |
| Kryteria wykluczenia | | | |
| bd | | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | 1090 | | |
| Płeć męska [n (%)] | 515 (47) | | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 57,1 (10,3) | | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | 0 (0) | |
| | dorośli | 1090 (100) | |
| Mediana czasu od rozpoznania cukrzycy w latach (IQR) | 13,5 (9–20) | | |
| Typ cukrzycy | T1DM | 0 (0) | |
| | T2DM | 1090 (100) | |
| | Inny | 0 (0) | |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | 4,6 (5,0) | | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | peny | bd |
| | | strzykawki | bd |
| | CSII | 0 (0) | |

| AI Ajlouni 2015 | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | bd |
| | insulina bazalna + bolusowa | bd |
| | mieszanki | 635 (58) |
| | insulina ludzka | bd |
| | analogi insuliny | bd |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | | bd |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (SD) | | bd |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (<i>reuse</i>) [n (%)] | | bd |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | 403 (37) |
| | lipohipertrofia | bd |
| | lipoatrofia | bd |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMIT) | Badanie przekrojowe (IVC) | |
| Zaprojektowane celem wykazania | nd | |
| Okres obserwacji | nd | |
| Kierunek obserwacji | nd | |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | Brak informacji o nazwie handlowej i producencie; wiekość igieł: 8 mm (979), 12 mm (110) | |
| Data zbierania danych | X 2011 – I 2012 | |
| Utrata z badania [n (%)] | nd | |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 | |
| Sponsor badania | bd | |
| Lokalizacja badania | Jednośrodkowe (Jordania) | |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | | |
| Analizowane podgrupy (n pacjentów) | Lipohipertrofia (515) vs brak lipohipertrofii (575) | |
| Definicja ponownego użycia igieł (<i>reuse</i>) | nd | |
| Definicja lipohipertrofii | Lipohipertrofia w miejscach iniekcji insuliny oceniana wzrokowo i palpacyjnie w 4-stopniowej skali: 0–brak zmian; 1–widoczny przerost tkanki tłuszczowej o normalnej konsystencji; 2–silne pogrubienie tkanki tłuszczowej o zbitej konsystencji; 3–lipoatrofia | |
| Oceniane punkty końcowe | • HbA1c | |
| Komentarz | | |
| Z uwagi na definicję lipohipertrofii, w obrębie analizowanych podgrup mogą znajdować się pacjenci z lipoatrofią i bez lipohipertrofii. | | |

| Hajheydari 2011 | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Jednośrodkowe badanie przekrojowe oceniające częstość występowania lipodystrofii u pacjentów z cukrzycą leczonych rekombinowaną ludzką insuliną | |
| Kryteria włączenia | |
| 1) pacjenci poddani leczeniu ludzką insuliną w centrum diabetologicznym w Iranie (<i>Immam Educational Hospital of Sari Township</i>) | |
| Kryteria wykluczenia | |
| 1) pacjentki w ciąży | |
| Charakterystyka populacji | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | 220 |

| Hajheydari 2011 | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|------------|-----------|
| Płeć męska [n (%)] | 60 (27) | | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 49 (17,9) | | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | bd | |
| | dorośli | bd | |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (mediana) | 14 (8,5) | | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 56 (25) | |
| | T2DM | 164 (75) | |
| | Inny | 0 (0) | |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | 5,4 (6) | | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | peny | bd |
| | | strzykawki | bd |
| | CSII | | bd |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | | bd |
| | insulina bazalna + bolusowa | | bd |
| | mieszanki | | bd |
| | insulina ludzka | | 220 (100) |
| | analogi insuliny | | 0 (0) |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | | | bd |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (SD) | | | bd |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (<i>reuse</i>) [n (%)] | | | bd |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | | 35 (16) |
| | lipohipertrofią | | 32 (14) |
| | lipoatrofia | | 3 (1) |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | Badanie przekrojowe (IVC) | | |
| Zaprojektowane celem wykazania | nd | | |
| Okres obserwacji | nd | | |
| Kierunek obserwacji | nd | | |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | bd | | |
| Data zbierania danych | 2007–2008 | | |
| Utrata z badania [n (%)] | nd | | |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 | | |
| Sponsor badania | Mazandaran University of Medical Sciences | | |
| Lokalizacja badania | Jednośrodkowe (Iran) | | |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | | | |
| Analizowane podgrupy | Lipohipertrofia (35) ^a vs brak lipohipertrofii (185) | | |
| Definicja ponownego użycia igieł (<i>reuse</i>) | bd | | |
| Definicja lipohipertrofii | Lipohipertrofia oceniana wzrokowo i palpacyjnie przez lekarza | | |
| Oceniane punkty końcowe | • HbA1c | | |
| Komentarz | | | |
| W podgrupie pacjentów analizowanych jako pacjenci z lipohipertrofią znajdowali się pacjenci z obecną lipoatrofią, bez lipohipertrofii (n = 3). | | | |

a) W tym 3 pacjentów z lipoatrofią.

| Hauner 1996 | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|------------|-----------------------|
| Jednoośrodkowe badanie przekrojowe, oceniające częstość występowania oraz czynniki ryzyka lipohipertrofii u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną | | | |
| Kryteria włączenia | | | |
| 1) pacjenci z T1DM lub T2DM; 2) pacjenci leczeni insuliną od co najmniej 2 lat; 3) pacjenci stosujący peny lub strzykawki | | | |
| Kryteria wykluczenia | | | |
| bd | | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | 279 | | |
| Płeć męska [n (%)] | 123 (44) | | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 40,2 (18,1) | | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | bd | |
| | dorośli | bd | |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | 14,1 (9,5) | | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 223 (80) | |
| | T2DM | 56 (20) | |
| | Inny | 0 (0) | |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | bd | | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | peny | bd |
| | | strzykawki | bd |
| | CSII | | 0 (0) |
| | tylko insulina bazalna | | bd |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | insulina bazalna + bolusowa | | bd |
| | mieszanki | | bd |
| | insulina ludzka | | 233 (83) ^a |
| | analogi insuliny | | 0 (0) |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | 47,9 (16,0) | | |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (SD) | bd | | |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (<i>reuse</i>) [n (%)] | bd | | |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | | 70 (25) |
| | lipohipertrofia | | 66 (24) |
| | lipoatrofia | | 4 (2) |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | Badanie przekrojowe (IVC) | | |
| Zaprojektowane celem wykazania | nd | | |
| Okres obserwacji | nd | | |
| Kierunek obserwacji | nd | | |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | bd | | |
| Data zbierania danych | XI 1991 – IV 1992 | | |
| Utrata z badania [n (%)] | nd | | |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 | | |
| Sponsor badania | bd | | |
| Lokalizacja badania | Jednoośrodkowe (Niemcy) | | |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | | | |
| Analizowane podgrupy | Lipohipertrofia (66) vs brak lipohipertrofii (213) | | |

| Hauner 1996 | |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Definicja ponownego użycia igieł (reuse) | bd |
| Definicja lipohipertrofii | Lipohipertrofia oceniana w miejscu iniekcji insuliny wzrokowo i palpacyjnie przez przeszkolonego lekarza. Lipohipertrofię klasyfikowano jako nieznaczącą, jeżeli obrzęk tkanki nie przekraczał 3 cm średnicy oraz 0,5 cm wysokości ponad powierzchnię skóry, natomiast jako znaczącą gdy lipohipertrofia przekraczała powyższe wartości |
| Oceniane punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • dobową dawkę insuliny • HbA1c |
| Komentarz | |
| - | |

a) 46 pacjentów (16,6%) stosowało insulinę pochodzenia zwierzęcego.

| Kamrul-Hasan 2020 | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| Wieloośrodkowe badanie przekrojowe, oceniające technikę iniekcji u pacjentów z cukrzycą w Bangladeszu | | |
| Kryteria włączenia | | |
| 1) pacjenci z cukrzycą (wszystkie typy) poddani insulinoterapii od co najmniej 6 mies. z wykorzystaniem penów lub strzykawek | | |
| Kryteria wykluczenia | | |
| bd | | |
| Charakterystyka populacji | | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | 847 | |
| Płeć męska [n (%)] | 369 (44) | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 49,9 (13,1) | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | bd |
| | dorośli | bd |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | 9,8 (7,0) | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 14 (2) |
| | T2DM | 794 (94) |
| | Inny | 39 (4) |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | 3,8 (4,1) | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | 270 (32) |
| | peny strzykawki | 577 (68) |
| | CSII | 0 (0) |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | 139 (16) |
| | insulina bazalna + bolusowa | 219 (26) |
| | mieszanki | 475 (56) |
| | insulina ludzka | 649 (77) ^a |
| | analogi insuliny | 274 (32) ^a |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | 41 (25) | |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (SD) | 2,4 (bd) ^b | |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (reuse) [n (%)] | 836 (99) | |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | bd |
| | lipohipertrofia | 78 (9) |
| | lipoatrofia | bd |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMIT) | Badanie przekrojowe (IVC) | |

| Kamrul-Hasan 2020 | |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaprojektowane celem wykazania | nd |
| Okres obserwacji | nd |
| Kierunek obserwacji | nd |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | Brak informacji o nazwie handlowej i producencie; wielkość igieł: 4 mm (70), 5 mm (122), 6 mm (269), 8 mm (343), 12 mm (43) |
| Data zbierania danych | I 2018 – XII 2018 |
| Utrata z badania [n (%)] | nd |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 |
| Sponsor badania | Badanie niezależne |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Bangladesz) |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | |
| Analizowane podgrupy | Lipohipertrofia (78) vs brak lipohipertrofii (769) |
| Definicja ponownego użycia igieł (<i>reuse</i>) | Iniekcja igłą >1 raz |
| Definicja lipohipertrofii | Nie zdefiniowano. |
| Oceniane punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • hipoglikemia • dobową dawkę insuliny |
| Komentarz | |
| - | |

a) W tym 76 pacjentów stosowało zarówno analogi, jak i insulinę ludzką.
 b) Obliczenia własne. Dla 7 pacjentów przyjęto wartość 5 jako dzienną liczbę podań.

| Omar 2011 | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------|
| Jednośrodkowe badanie przekrojowe, mające na celu ocenę rozpowszechnienia i czynników ryzyka lipohipertrofii oraz jej wpływu na kontrolę glikemii u dzieci z T1DM | | |
| Kryteria włączenia | | |
| 1) dzieci leczone w klinice diabetologicznej <i>El-Chatby University Children's Hospital</i> w Aleksandrii | | |
| Kryteria wykluczenia | | |
| bd | | |
| Charakterystyka populacji | | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | 119 | |
| Płeć męska [n (%)] | 55 (46) | |
| Mediana wieku pacjentów w latach (zakres) | 10 (0,7–21) | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | 119 (100) |
| | dorośli | 0 (0) |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | bd | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 119 (100) |
| | T2DM | 0 (0) |
| | Inny | 0 (0) |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | bd | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | 15 (13) |
| | peny strzykawki | 104 (87) |
| | CSII | 0 (0) |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | bd |
| | insulina bazalna + bolusowa | bd |

| Omar 2011 | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| | mieszanki | bd |
| | insulina ludzka | bd |
| | analogi insuliny | 7 (6) |
| | Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | bd |
| | Średnia liczba iniekcji na dzień (SD) | bd |
| | Ponowne użycie igieł insulinowych (<i>reuse</i>) [n (%)] | bd |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | 62 (52) |
| | lipohipertrofia | 62 (52) |
| | lipoatrofia | 0 (0) |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | Badanie przekrojowe (IVC) | |
| Zaprojektowane celem wykazania | nd | |
| Okres obserwacji | nd | |
| Kierunek obserwacji | nd | |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | BD Microfine 8-mm (82); bd (37) | |
| Data zbierania danych | bd | |
| Utrata z badania [n (%)] | nd | |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 | |
| Sponsor badania | bd | |
| Lokalizacja badania | Jednośrodkowe (Egipt) | |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | | |
| Analizowane podgrupy | Lipohipertrofia (62) vs brak lipohipertrofii (51) | |
| Definicja ponownego użycia igieł (<i>reuse</i>) | nd | |
| Definicja lipohipertrofii | Lipohipertrofia oceniana wzrokowo i palpacyjnie w 4-stopniowej skali: 0–brak zmian; 1–widoczny przerost tkanki tłuszczowej o normalnej konsystencji; 2–silne pogrubienie tkanki tłuszczowej o zbitą konsystencji; 3–lipoatrofia | |
| Oceniane punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c • dawka insuliny na kg masy ciała | |
| Komentarz | | |
| - | | |
| Pahuja 2019 | | |
| Jednośrodkowe badanie przekrojowe, mające na celu ocenę rozpowszechnienia i czynników ryzyka lipohipertrofii u pacjentów z T2DM | | |
| Kryteria włączenia | | |
| 1) pacjenci z T2DM; stosujący insulinę leczenia w prywatnym szpitalu w Mumbaju | | |
| Kryteria wykluczenia | | |
| bd | | |
| Charakterystyka populacji | | |
| | Liczebność pacjentów w badaniu | 96 |
| | Płeć męska [n (%)] | 60 (62) |
| | Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 65,5 (bd) |
| Populacja [n (%)] | dzieci | 0 (0) |
| | dorośli | 96 (100) |

| Pauza 2019 | | | |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------|
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | 19,8 (bd) | | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 0 (0) | |
| | T2DM | 96 (100) | |
| | Inny | 0 (0) | |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | 6,8 (bd) | | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | peny | 74 (77) |
| | | strzykawki | 22 (23) |
| | CSII | | 0 (0) |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | | 11 (11) ^a |
| | insulina bazalna + bolusowa | | 23 (24) ^a |
| | mieszanki | | 49 (51) ^a |
| | insulina ludzka | | bd |
| | analogi insulin | | bd |
| Średnia dobową dawkę insuliny (zakres) | | | 40,7 (7–104) |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (SD) | | | 2,5 (1–4) ^b |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (<i>reuse</i>) [n (%)] | | | 18 (19) |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | | bd |
| | lipohipertrofia | | 65 (68) |
| | lipoatrofia | | bd |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | Badanie przekrojowe (IVC) | | |
| Zaprojektowane celem wykazania | nd | | |
| Okres obserwacji | nd | | |
| Kierunek obserwacji | nd | | |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | bd | | |
| Data zbierania danych | bd | | |
| Utrata z badania [n (%)] | nd | | |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 | | |
| Sponsor badania | bd | | |
| Lokalizacja badania | Jednośrodkowe (Indie) | | |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | | | |
| Analizowane podgrupy (n pacjentów) | Lipohipertrofia (65) vs brak lipohipertrofii (31) | | |
| Definicja ponownego użycia igieł (<i>reuse</i>) | Brak zmiany igły w ciągu ostatniego tygodnia ^c | | |
| Definicja lipohipertrofii | Lipohipertrofia w miejscach iniekcji insuliny rozpoznawana wzrokowo oraz palpacyjnie przez personel medyczny | | |
| Oceniane punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c • dobową dawkę insuliny • lipohipertrofia | | |
| Komentarz | | | |
| - | | | |

a) Wyłącznie insulinę posiłkową stosowało 13 pacjentów

b) Pacjentów stosujących insulinę przed posiłkiem potraktowano jako pacjentów stosujących insulinę 3 razy dziennie.

c) Z uwagi na definicję wielokrotnego użycia igły, w analizie klinicznej nie uwzględniono porównania jednokrotnego vs wielokrotnego użycia igieł.

| Saez de Ibarra 1998 | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------|---------|
| Jednośrodkowe badanie przekrojowe, mające na celu ocenę związku pomiędzy obecnością lipohipertrofii a innymi zmiennymi klinicznym, stanowiącymi czynniki ryzyka jej rozwoju, a także ustalenie potencjalnych interwencji edukacyjnych, mogących zapobiec rozwojowi oraz konsekwencjom lipohipertrofii | | | |
| Kryteria włączenia | | | |
| 1) pacjenci z cukrzycą leczeni insuliną od co najmniej roku | | | |
| Kryteria wykluczenia | | | |
| bd | | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | | 150 | |
| Płeć męska [n (%)] | | 57 (38) | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | | 36,9 (17,9) | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | bd | |
| | dorośli | bd | |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | | 13,3 (8,8) | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 113 (75) | |
| | T2DM | 37 (25) | |
| | Inny | 0 (0) | |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | | 11,4 (7,9) | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | peny | bd |
| | | strzykawki | bd |
| | CSII | 0 (0) | |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | | bd |
| | insulina bazalna + bolusowa | | bd |
| | mieszanki | | bd |
| | insulina ludzka | | bd |
| | analogi insulin | | bd |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | | 41,0 (14,7) | |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (SD) | | 2,6 (0,5) | |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (<i>reuse</i>) [n (%)] | | bd | |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | | bd |
| | lipohipertrofią | | 78 (52) |
| | lipoatrofia | | bd |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | | Badanie przekrojowe (IVC) | |
| Zaprojektowane celem wykazania | | nd | |
| Okres obserwacji | | nd | |
| Kierunek obserwacji | | nd | |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | | bd | |
| Data zbierania danych | | bd | |
| Utrata z badania [n (%)] | | nd | |
| Ocena wiarygodności | | Opisano w Rozdz. D.1 | |
| Sponsor badania | | bd | |
| Lokalizacja badania | | Jednośrodkowe (Hiszpania) | |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | | | |
| Analizowane podgrupy | | Lipohipertrofia (69) vs brak lipohipertrofii (59) | |

| Saez de Ibarra 1998 | |
|-------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Definicja ponownego użycia igieł (reuse) | bd |
| Definicja lipohipertrofii | Lipohipertrofia w miejscach iniekcji oceniana wzrokowo i palpacyjnie przez przeszkoloną pielęgniarkę diabetologiczną |
| Oceniane punkty końcowe | • wahania poziomu glukemii |
| Komentarz | |
| - | |

a) W tym 4 pacjentów stosowało zarówno ludzką insulinę jak i jej analogi.

| Tsadik 2018 | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------|-----------|
| Jednoośrodkowe badanie przekrojowe, oceniające częstość występowania i czynniki ryzyka lipohipertrofii a oraz wpływ lipohipertrofii na kontrolę glikemii | | | |
| Kryteria włączenia | | | |
| 1) dzieci i nastolatki leczeni insuliną od co najmniej roku, którzy odbyli wizytę w centrum diabetologicznym pomiędzy IV a VII 2017 | | | |
| Kryteria wykluczenia | | | |
| 1) przejściowa terapia insuliną, w tym cukrzyca zdekompensowana (ostra hiperglikemia); 2) pacjenci hospitalizowani, wymagający krótkoterminowej insulinoterapii; 3) zakażenie HIV; 4) zespół Cushinga | | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | 176 | | |
| Płeć męska [n (%)] | 86 (49) | | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 11,4 (4,0) | | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | 176 (100) | |
| | dorośli | 0 (0) | |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | bd | | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 176 (100) | |
| | T2DM | 0 (0) | |
| | Inny | 0 (0) | |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | bd | | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | peny | 0 (0) |
| | | strzykawki | 176 (100) |
| | CSII | 0 (0) | |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | 3 (2) | |
| | insulina bazalna + bolusowa | 173 (98) | |
| | mieszanki | 0 (0) | |
| | insulina ludzka | 176 (100) | |
| | analogi insuliny | 0 (0) | |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | bd | | |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (SD) | bd | | |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (reuse) [n (%)] | 143 (81) | | |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | 103 (59) | |
| | lipohipertrofia | 100 (57) | |
| | lipoatrofia | 3 (2) | |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | Badanie przekrojowe (IVC) | | |
| Zaprojektowane celem wykazania | nd | | |

| Tsadik 2018 | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Okres obserwacji | nd |
| Kierunek obserwacji | nd |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | Brak informacji o nazwie handlowej i producencie; wielkość igieł: 8-mm (176) |
| Data zbierania danych | IV 2017 – VII 2017 |
| Utrata z badania [n (%)] | nd |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 |
| Sponsor badania | Addis Ababa University |
| Lokalizacja badania | Jednoośrodkowe (Etiopia) |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | |
| Analizowane podgrupy | Lipohipertrofia (103) vs brak lipohipertrofii (73) ^a |
| Definicja ponownego użycia igieł (reuse) | Iniekcja tą samą igłą >1 raz |
| Definicja lipohipertrofii | Lipohipertrofię w miejscu iniekcji insuliny oceniano w 3-stopniowej skali: 1–nieznaczna lipohipertrofia; 2–znaczna lipohipertrofia; 3–lipoatrofia |
| Oceniane punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • dobowa dawka insuliny na kg masy ciała; • niewyjaśniona hipoglikemia |
| Komentarz | |
| Z badania możliwe było wyciągnięcie wyników dla porównania wielokrotnego użycia igieł, lecz odstąpiono od tego z uwagi na fakt, iż wszyscy pacjenci w badaniu stosowali strzykawki. | |

a) Wśród pacjentów analizowanych jako grupa z lipohipertrofią znajdowało się 3 pacjentów z lipoatrofią, przy braku lipohipertrofii

C.3. Badania włączone do obu porównań

| Al Hayek 2016 | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Jednośrodkowe badanie przekrojowe, oceniające częstość występowania i czynniki ryzyka u pacjentów z T1DM, pochodzących z Arabii Saudyjskiej | | |
| Kryteria włączenia | | |
| 1) pacjenci z T1DM w wieku 13–18 lat poddani insulinoterapii metodą wielokrotnych wstrzyknięć, pozostający pod obserwacją minimum rok w ośrodku diabetologicznym w Rijadzie (<i>Prince Sultan Military Medical City</i>); 2) brak przewlekłych chorób współtowarzyszących | | |
| Kryteria wykluczenia | | |
| 1) pacjenci stosujący pompy insulinowe; 2) pacjenci z psychopatologią w wywiadzie, niestabilni medycznie lub z upośledzeniem wzroku, słuchu lub funkcji poznawczych | | |
| Charakterystyka populacji | | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | 174 | |
| Płeć męska [n (%)] | 90 (52) | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 15,4 (2,0) | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | 174 (100) |
| | dorośli | 0 (0) |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | 6,1 (4,5) | |
| Typ cukrzycy | T1DM | 174 (100) |
| | T2DM | 0 (0) |
| | Inny | 0 (0) |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | bd | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | bd |
| | peny strzykawki | bd |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | CSII | 0 (0) |
| | tylko insulina bazalna | 0 (0) |
| | insulina bazalna + bolusowa | 174 (100) |
| | mieszanki | 0 (0) |
| | insulina ludzka | 0 (0) |
| Lipodystrofia [n (%)] | analogi insuliny | 174 (100) |
| | ogółem | 83 (48) |
| | lipohipertrofia | 67 (39) |
| | lipoatrofia | 16 (9) |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | Badanie przekrojowe (IVC) | |
| Zaprojektowane celem wykazania | nd | |
| Okres obserwacji | nd | |
| Kierunek obserwacji | nd | |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | Brak informacji o nazwie handlowej i producencie; wielkość igieł: 4 mm (63); 6 mm (38); 8 mm (73) | |
| Data zbierania danych | VII 2015 – IX 2015 | |

| AI Hayek 2016 | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Utrata z badania [n (%)] | nd |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 |
| Sponsor badania | Badanie niezależne |
| Lokalizacja badania | Jednośrodkowe (Arabia Saudyjska) |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | |
| Analizowane podgrupy (n pacjentów) | Jednokrotne (80) vs wielokrotne użycie igieł (94); Lipohipertrofia (83) vs. brak lipohipertrofii (91) |
| Definicja ponownego użycia igieł (<i>reuse</i>) | bd |
| Definicja lipohipertrofii | Lipohipertrofia oceniana wzrokowo i palpacyjnie przez wykwalifikowanego edukatora cukrzycy w 4-stopniowej skali: 0–brak zmian; 1–widoczny przerost tkanki tłuszczowej o normalnej konsystencji; 2–silne pogrubienie tkanki tłuszczowej o zbitej konsystencji; 3–lipoatrofia |
| Oceniane punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • lipohipertrofia • dobową dawkę insuliny na kg masy ciała • HbA1c • niewyjaśniona hipoglikemia |
| Komentarz | |
| Z uwagi na definicję lipohipertrofii, w obrębie analizowanych podgrup znajdują się pacjenci z lipoatrofią i bez lipohipertrofii. | |

| AI Jaber 2020 | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|------------|----------|
| Wieloośrodkowe badanie przekrojowe, mające na celu ocenę rozpowszechnienia i czynników ryzyka lipohipertrofii u pacjentów z T2DM poddanych insulinoterapii i pochodzących z Arabii Saudyjskiej | | | |
| Kryteria włączenia | | | |
| 1) pacjenci w wieku >18 lat z T2DM; 2) pacjenci leczeni insuliną z wykorzystaniem penów lub strzykawkę przez co najmniej 2 lata w przychodniach w Rijadzie (<i>King Saud University Medical City, Prince Mohammed Abdulaziz Hospital</i>) | | | |
| Kryteria wykluczenia | | | |
| 1) pacjenci nieleczeni insuliną; 2) pacjentki w ciąży lub karmiące piersią; 3) pacjenci ze zdiagnozowaną T1DM | | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | 202 | | |
| Płeć męska [n (%)] | 89 (44) | | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 58,5 (11,3) | | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | 0 (0) | |
| | dorośli | 202 (100) | |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | 16,9 (8,5) | | |
| Typ cukrzycy | T1DM | 0 (0) | |
| | T2DM | 202 (100) | |
| | Inny | 0 (0) | |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | 8,5 (5,8) | | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | peny | 147 (73) |
| | | strzykawki | 55 (27) |
| | CSII | 0 (0) | |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | | 25 (12) |
| | insulina bazalna + bolusowa | | 77 (38) |
| | mieszanki | | 99 (49) |
| | insulina ludzka | | bd |

| AI Jaber 2020 | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| analogi insulin | |
| | bd |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | 66,2 (35,2) |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (SD) | 2,5 (1,1) |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (reuse) [n (%)] | 79 (39) |
| | ogółem |
| | 80 (40) |
| Lipodystrofia [n (%)] | lipohipertrofia |
| | 73 (36) |
| | lipoatrofia |
| | 7 (4) |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | Badanie przekrojowe (IVC) |
| Zaprojektowane celem wykazania | nd |
| Okres obserwacji | nd |
| Kierunek obserwacji | nd |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | Brak informacji o nazwie handlowej i producencie; wielkość igieł: 4 mm (124); 5 mm (16); 6 mm (5); 8 mm (5); bd (52) |
| Data zbierania danych | V 2017 – X 2017 |
| Utrata z badania [n (%)] | nd |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 |
| Sponsor badania | Badanie niezależne |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Arabia Saudyjska) |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | |
| Analizowane podgrupy (n pacjentów) | Jednokrotne (120) vs wielokrotne użycie igieł (79); Lipohipertrofia (80) vs brak lipohipertrofii (122) |
| Definicja ponownego użycia igieł (reuse) | Iniekcja tą samą igłą >1 raz |
| Definicja lipohipertrofii | Lipohipertrofia oceniana w miejscu iniekcji insuliny wzrokowo i palpacyjnie przez przeszkolonego głównego badacza w 4-stopniowej skali: 0–brak zmian; 1–widoczny przerost tkanki tłuszczowej o normalnej konsystencji; 2–silne pogrubienie tkanki tłuszczowej o zbitej konsystencji; 3–lipoatrofia |
| Oceniane punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • lipohipertrofia • dobową dawkę insuliny • HbA1c |
| Komentarz | |
| Z uwagi na definicję lipohipertrofii, w obrębie analizowanych podgrup znajdują się pacjenci z lipoatrofią i bez lipohipertrofii. | |

| Baroła 2018 | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Jednoośrodkowe badanie przekrojowe, przeprowadzone w celu zbadania czynników prowadzących do rozwoju lipohipertrofii u pacjentów z T1DM, ze szczególnym uwzględnieniem schematów podawania oraz rodzaju insuliny | |
| Kryteria włączenia | |
| 1) pacjenci z udokumentowaną kwasicią ketonową w wywiadzie i/lub pacjenci leczeni insuliną od momentu diagnozy uzupełnionej przez dodatni wynik na obecność przeciwciał przeciw dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GAD-65); 2) leczenie insuliną z wykorzystaniem penów insulinowych lub strzykawek, bądź kombinacją obu przez co najmniej 3 miesiące | |
| Kryteria wykluczenia | |
| 1) pacjenci w częściowej remisji cukrzycy (faza miesiąca miodowego), zdefiniowanej jako dawka insuliny dostosowana do poziomu HbA1c <9 jednostek; 2) pacjenci leczeni w schematach insulinoterapii innej niż: szybko działające analogi + długodziałające analogi, regularna insulina ludzka + długodziałające analogi, regularną insuliną ludzką + insulina izofanowa (NPH, <i>neutral protamine Hagedorn</i>) lub mieszkankami insuliny; 3) pacjentki w ciąży | |
| Charakterystyka populacji | |
| Liczba pacjentów w badaniu | 372 |

| Barola 2018 | | | |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------|
| Płeć męska [n (%)] | 204 (55) | | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 17,1 (7,4) | | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | 237 (64) | |
| | dorośli | 135 (36) | |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | 5,6 (5,3) | | |
| Typ cukrzycy | T1DM | 372 (100) | |
| | T2DM | 0 (0) | |
| | Inny | 0 (0) | |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | bd | | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | peny | 297 (80) ^a |
| | | strzykawki | 98 (26) ^a |
| | CSII | | 0 (0) |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | | 0 (0) |
| | insulina bazalna + bolusowa | | 325 (87) |
| | mieszanki | | 47 (13) |
| | insulina ludzka | | 170 (46) ^b |
| | analogi insuliny | | 297 (80) ^c |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | | | 40,7 (18,1) |
| Średnia liczba iniekcji na dzień | | | bd |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (<i>reuse</i>) [n (%)] | | | 266 (72) |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | | 233 (63) |
| | lipohipertrofia | | 231 (62) |
| | lipoatrofia | | 4 (1) |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | Badanie przekrojowe (IVC) | | |
| Zaprojektowane celem wykazania | nd | | |
| Okres obserwacji | nd | | |
| Kierunek obserwacji | nd | | |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | Brak informacji o nazwie handlowej i producencie; wielkość igieł: 4 mm (221); 5 mm (18); 6 mm (110); 8 mm (23) | | |
| Data zbierania danych | bd | | |
| Utrata z badania [n (%)] | nd | | |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 | | |
| Sponsor badania | Badanie niezależne | | |
| Lokalizacja badania | Jednośrodkowe (Indie) | | |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | | | |
| Analizowane podgrupy (n pacjentów) | Jednokrotne (106) vs wielokrotne użycie igieł (266); Lipohipertrofia (231) vs brak lipohipertrofii (141) | | |
| Definicja ponownego użycia igieł (<i>reuse</i>) | Iniekcja tą samą igłą ≥3 razy | | |
| Definicja lipohipertrofii | Lipohipertrofia oceniana przez badacza wzrokowo i palpacyjnie i zdefiniowana jako obecność guzka i potwierdzona przez brak symetrii fałdów skórnych po obu stronach ciała | | |
| Oceniane punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • lipohipertrofia • dobową dawkę insuliny dostosowaną do poziomu HbA1c • dobową dawkę insuliny na kg masy ciała • dobową dawkę insuliny • HbA1c | | |

Barola 2018

Komentarz

-

- a) W tym 23 pacjentów, którzy stosowali jednocześnie peny oraz strzykawki.
 b) W tym 95 pacjentów stosowało regularną insulinę ludzką; 28 pacjentów stosowało insulinę NPH; 47 pacjentów stosowało mieszanki.
 c) W tym 202 pacjentów stosowało szybko działające analogi insuliny, a 95 pacjentów stosowało długodziałające analogi insuliny.

Baruah 2017

Jednoośrodkowe badanie przekrojowe, mające na celu ocenę wiedzy i praktyki pacjentów z T2DM poddanych insulinoterapii w odniesieniu do istotnych parametrów dla techniki samodzielnego podania insuliny oraz skorelowanie tych parametrów z twardymi punktami końcowymi, takimi jak lipodystrofia, zgłaszana hipoglikemia oraz poziom glikemii (HbA1c)

Kryteria włączenia

- 1) pacjenci stosujący insulinę przez co najmniej 3 miesiące przed rejestracją w klinice; 2) posiadanie pełnych, kompleksowych danych dotyczących procesu iniekcji insuliny; 3) posiadanie pełnego zestawu danych antropometrycznych; 4) pomiar poziomu HbA1c w momencie rejestracji do kliniki lub w okresie 3 tyg. przed lub po od kontaktu z kliniką

Kryteria wykluczenia

bd

Charakterystyka populacji

| | | | |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------|-----------------------|
| Liczebność pacjentów w badaniu | | 748 | |
| Płeć męska [n (%)] | | 466 (62) | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | | 54,6 (11,0) | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | 16 (2) | |
| | dorośli | 732 (98) | |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | | 12,2 (7,6) | |
| Typ cukrzycy | T1DM | 0 (0) | |
| | T2DM | 748 (100) | |
| | Inny | 0 (0) | |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | | 3,4 (4,2) | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | peny | 510 (68) ^a |
| | | strzykawki | 254 (34) ^a |
| | CSII | | 0 (0) |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | | 80 (11) |
| | insulina bazalna + bolusowa | | 51 (7) |
| | mieszanki | | 581 (78) ^b |
| | insulina ludzka | | 481 (64) ^c |
| analogi insuliny | | 307 (41) ^c | |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | | 33,4 (18,4) | |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (SD) | | 2,1 (0,7) | |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (reuse) [n (%)] | | 540 (72) | |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | | bd |
| | lipohipertrofia | | 94 (13) |
| | lipoatrofia | | bd |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | | Badanie przekrojowe (IVC) | |
| Zaprojektowane celem wykazania | | nd | |
| Okres obserwacji | | nd | |
| Kierunek obserwacji | | nd | |

| Baruah 2017 | |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | bd |
| Data zbierania danych | 2006–2016 |
| Utrata z badania [n (%)] | nd |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 |
| Sponsor badania | Badanie niezależne |
| Lokalizacja badania | Jednośrodkowe (Indie) |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | |
| Analizowane podgrupy (n pacjentów) | Jednokrotne (208) vs wielokrotne użycie igieł (540); Lipohipertrofia (94) vs brak lipohipertrofii (654) |
| Definicja ponownego użycia igieł (reuse) | Iniekcja tą samą igłą ≥ 3 razy |
| Definicja lipohipertrofii | Lipohipertrofia rozpoznawana wzrokowo i palpacyjnie przez doradcę diabetologicznego |
| Oceniane punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • lipohipertrofia • dobowy dawka insuliny na kg masy ciała • dobowy dawka insuliny • HbA1c • hipoglikemia |
| Komentarz | |
| - | |

a) W tym 16 pacjentów stosujących jednocześnie peny oraz strzykawkę.

b) W tym 68 pacjentów otrzymywało mieszanki w skojarzeniu z insuliną bazalną i/lub posiłkową.

c) W tym 40 pacjentów stosowało jednocześnie insulinę ludzką oraz analogi.

| Blanco 2013 | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------------|----------|
| Wieloośrodkowe, badanie przekrojowe, oceniające częstość występowania lipohipertrofii i jej związek z rotacją miejsca iniekcji, wielokrotnym użyciem igieł, wahaniami poziomu glikemii, występowaniem hipoglikemii i rodzajem insuliny | | | |
| Kryteria włączenia | | | |
| 1) pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą leczeni insuliną od co najmniej roku; 2) iniekcja insuliny samodzielnie przez pacjenta lub opiekuna za pomocą penów lub strzykawek | | | |
| Kryteria wykluczenia | | | |
| 1) pacjenci nieleczeni insuliną lub leczeni insuliną przejściowo (kobiety z cukrzycą ciążową, pacjenci ze zdekompensowaną cukrzycą (ostra hiperglikemia), którzy rutynowo nie są leczeni insuliną; pacjenci hospitalizowani); 2) dzieci poniżej 5 r.ż.; 3) pacjenci stosujący pompę insulinową | | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | 430 | | |
| Płeć męska [n (%)] | 221 (51) | | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 49 (22,8) | | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | 47 (11) | |
| | dorośli | 383 (89) | |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (zakres) | bd (6–15) | | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 177 (41) | |
| | T2DM | 253 (59) | |
| | Inny | 0 (0) | |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (zakres) | bd (1–5) | | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | peny | 414 (96) |
| | | strzykawki | 16 (4) |
| | CSII | 0 (0) | |
| tylko insulina bazalna | | 103 (24) | |

| Blanco 2013 | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | insulina bazalna + bolusowa | 224 (52) |
| | mieszanki | 61 (14) |
| | insulina ludzka | 94 (22) |
| | analogi insuliny | 336 (78) |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | | 51 (26,9) |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (SD) | | 3,0 (1,5) |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (<i>reuse</i>) [n (%)] | | 240 (56) |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | 277 (64) |
| | lipohipertrofia | 273 (63) ^a |
| | lipoatrofia | 10 (2) |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | Badanie przekrojowe (IVC) | |
| Zaprojektowane celem wykazania | nd | |
| Okres obserwacji | nd | |
| Kierunek obserwacji | nd | |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | Brak informacji o nazwie handlowej i producencie; wie kość igieł: 5 mm (90); 6 mm (17); 8 mm (294); 12,7 mm (28) | |
| Data zbierania danych | 15 I 2012 – 30 IX 2012 | |
| Utrata z badania [n (%)] | nd | |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 | |
| Sponsor badania | Badanie niezależne | |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Hiszpania) | |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | | |
| Analizowane podgrupy (n pacjentów) | Jednokrotne (240) vs wielokrotne użycie igieł (190); Lipohipertrofia (277) vs brak lipohipertrofii (153) | |
| Definicja ponownego użycia igieł (<i>reuse</i>) | Iniekcja tą samą igłą >1 raz | |
| Definicja lipohipertrofii | Pogrubiały, gumowaty, miękki lub twardy obrzęk tkanki tłuszczowej występujący w miejscu wielokrotnego wstrzyknięcia insuliny, u części pacjentów lipohipertrofia oceniana ultrasonograficznie | |
| Oceniane punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • lipohipertrofia • dobową dawkę insuliny • niewyjaśniona hipoglikemia • wahania poziomu glukemii | |
| Komentarz | | |
| W podgrupie pacjentów analizowanych jako pacjenci z lipohipertrofią znajdowali się pacjenci z obecną lipoatrofią, bez lipohipertrofii (n = 6). | | |
| a) W tym 4 pacjentów miało jednocześnie lipohipertrofię i lipoatrofię. | | |
| Cunningham 2013 | | |
| Wieloośrodkowe badanie przekrojowe, mające na celu ocenę częstości występowania lipohipertrofii u pacjentów leczonych insuliną oraz związanych z nią czynników ryzyka | | |
| Kryteria włączenia | | |
| bd | | |
| Kryteria wykluczenia | | |
| bd | | |
| Charakterystyka populacji | | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | 55 | |

| Cunningham 2013 | | | |
|------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-------------|
| Płeć męska [n (%)] | 24 (44) | | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 55,2 (16,6) | | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | bd | |
| | dorośli | bd | |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | bd | | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 41 (75) | |
| | T2DM | 14 (25) | |
| | Inny | 0 (0) | |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | 15,0 (12,6) | | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | peny | 55 (100) |
| | | strzykawki | 0 (0) |
| | CSII | | 0 (0) |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | | bd |
| | insulina bazalna + bolusowa | | bd |
| | mieszanki | | bd |
| | insulina ludzka | | bd |
| | analogi insuliny | | bd |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | | | 49,7 (27,1) |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (SD) | | | bd |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (<i>reuse</i>) [n (%)] | | | 8 (15) |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | | bd |
| | lipohipertrofia | | 28 (51) |
| | lipoatrofia | | bd |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | Badanie przekrojowe (IVC) | | |
| Zaprojektowane celem wykazania | nd | | |
| Okres obserwacji | nd | | |
| Kierunek obserwacji | nd | | |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | bd | | |
| Data zbierania danych | bd | | |
| Utrata z badania [n (%)] | nd | | |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 | | |
| Sponsor badania | bd | | |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Irlandia) | | |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | | | |
| Analizowane podgrupy | Jednokrotne (47) vs wielokrotne użycie igieł (8); Lipohipertrofia (28) vs brak lipohipertrofii (27) | | |
| Definicja ponownego użycia igieł (<i>reuse</i>) | Iniekcja tą samą igłą >1 raz | | |
| Definicja lipohipertrofii | Lipohipertrofia oceniana wzrokowo i palpacyjnie i zdefiniowana jako widoczny lub wyczuwalny guzek w miejscu iniekcji | | |
| Oceniane punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • lipohipertrofia • dobową dawkę insuliny | | |
| Komentarz | | | |
| - | | | |

| Długaszek 2015 | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------|
| Jednośrodkowe badanie przekrojowe, oceniające częstość występowania oraz czynniki ryzyka lipohipertrofii u pacjentów leczonych insuliną | | | |
| Kryteria włączenia | | | |
| 1) T1DM lub T2DM, 2) stosowanie piór insulinowych; 3) czas trwania insulinoterapii co najmniej 2 lata | | | |
| Kryteria wykluczenia | | | |
| bd | | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | 130 | | |
| Płeć męska [n (%)] | 64 (49) | | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 58 (16) | | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | bd | |
| | dorośli | bd | |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | 20 (10) | | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 52 (40) | |
| | T2DM | 78 (60) | |
| | Inny | 0 (0) | |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | 14 (12) | | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | peny | 130 (100) |
| | | strzykawki | 0 (0) |
| | CSII | 0 (0) | |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | | bd |
| | insulina bazalna + bolusowa | | bd |
| | mieszanki | | bd |
| | insulina ludzka | | 72 (55) |
| | analogi insulin | | 58 (45) |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | | | 67 (28,6) |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (zakres) | | | 4 (1–6) |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (<i>reuse</i>) [n (%)] | | | bd |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | | bd |
| | lipohipertrofia | | 78 (60) |
| | lipoatrofia | | bd |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | Badanie przekrojowe (IVC) | | |
| Zaprojektowane celem wykazania | nd | | |
| Okres obserwacji | nd | | |
| Kierunek obserwacji | nd | | |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | bd | | |
| Data zbierania danych | bd | | |
| Utrata z badania [n (%)] | nd | | |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 | | |
| Sponsor badania | bd | | |
| Lokalizacja badania | Jednośrodkowe (Polska) | | |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | | | |
| Analizowane podgrupy (n pacjentów) | Jednokrotne użycie (bd) vs wielokrotne użycie igieł (bd); Lipohipertrofia (78) vs brak lipohipertrofii (52) | | |

| Długaszek 2015 | |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Definicja ponownego użycia igieł (reuse) | Stosowanie tej samej igły przez co najmniej 1 dzień |
| Definicja lipohipertrofii | Lipohipertrofię definiowano jako stwierdzenie w badaniu fizykalnym (ocena wzrokowa i palpacyjna) przerostu tkanki podskórnej w co najmniej 1 miejscu. Lipohipertrofię klasyfikowano jako łagodną (średnica przerostu < 3 cm, a grubość przerostu < 0,5 cm) lub jako znaczną (średnica przerostu > 3 cm, a grubość przerostu > 0,5 cm) |
| Oceniane punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • lipohipertrofia • HbA1c • dawka insuliny na kg masy ciała • hipoglikemia |
| Komentarz | |
| - | |

| Frid 2016 | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------|--------------------------|
| Wieloośrodkowe badanie przekrojowe, mające na celu przedstawienie profili epidemiologicznych dla podstawowych parametrów związanych z techniką iniekcji insuliny, ustalenie stopnia i przyczyn zmienności technik iniekcji, a także związku pomiędzy techniką iniekcji a kontrolą glukozy i innymi parametrami oraz zrozumienie postrzegania techniki przez osoby badane, w tym identyfikacji barier psychologicznych związanych z iniekcją | | | |
| Kryteria włączenia | | | |
| 1) pacjenci z cukrzycą poddani insulinoterapii z wykorzystaniem penów, strzykawek lub obu od co najmniej 6 miesięcy | | | |
| Kryteria wykluczenia | | | |
| bd | | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | 13 289 | | |
| Płeć męska [n (%)] | 6551 (49) | | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 51,9 (18,1) ^a | | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | 904 (9) | |
| | dorośli | 8 627 (91) | |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | 13,2 (9,7) ^b | | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 2790 (34) | |
| | T2DM | 5378 (65) | |
| | Inny | 86 (1) ^c | |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | 8,7 (8,9) ^d | | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | peny | 11 961 (90) ^e |
| | | strzykawki | 2 711 (20) ^e |
| | CSII | bd | |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | | bd |
| | insulina bazalna + bolusowa | | bd |
| | mieszanki | | 1796 (14) |
| | insulina ludzka | | 2556 (19) |
| | analogi insuliny | | 8176 (62) |
| Średnia dobową dawką insuliny (SD) | | | 48,5 (32,4) ^f |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (SD) | | | 3,0 (1–8) |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (reuse) [n (%)] | | | bd ^g |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | | bd |
| | lipohipertrofią | | 3855 (29) ^h |

| Frid 2016 | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| lipoatrofia | bd ⁱ |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | Badanie przekrojowe (IVC) |
| Zaprojektowane celem wykazania | nd |
| Okres obserwacji | nd |
| Kierunek obserwacji | nd |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | Brak informacji o nazwie handlowej i producencie; wie kość igieł: 4 mm (2345); 5 mm (3659); 6 mm (1825) ; 8 mm (2280) ^{jk} ; grubość igieł: 29G (171); 30G (764); 31G (2690); 32G (2024) ^l |
| Data zbierania danych | 1 II 2014 – 30 VI 2015 |
| Utrata z badania [n (%)] | nd |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 |
| Sponsor badania | Becton Dickinson |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Ameryka Pn i Pd, Europa, Azja, Australia, RPA) |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | |
| Analizowane podgrupy (n pacjentów) | Jednokrotne (2974) vs wielokrotne użycie igieł (2909); Lipohipertrofia (2192) vs brak lipohipertrofii (4889) ^{jl} |
| Definicja ponownego użycia igieł (reuse) | Iniekcja tą samą igłą ≥ 1 raz |
| Definicja lipohipertrofii | Lipohipertrofia oceniana na podstawie pytań kwestionariusza (czy masz obrzęki lub guzki pod skórą w miejscach wstrzyknięcia insuliny, utrzymujące się jakiś czas – tygodnie, miesiące, lata) oraz wzrokowo i palpacyjnie przez pielęgniarkę |
| Oceniane punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • ból • dobowy dawka insuliny • dobowy dawka insuliny na kg masy ciała • dobowy dawka insuliny z dostosowaniem do HbA1c • HbA1c • hipoglikemia • krwawienie lub siniaczenie • lipohipertrofia • niewyjaśniona hipoglikemia • wahania poziomu glikemii |
| Komentarz | |
| W badaniu 2% pacjentów stosowało agonistów GLP-1. W odniesieniu do większości aspektów charakterystyki dostępne dane przedstawiono dla mniejszej liczby pacjentów niż włączonych do badania (np. struktura wiekowa, typ cukrzycy, rodzaj stosowanej insuliny) | |

a) Dane dla N=13 225 pacjentów.

b) Dane dla N=9 197 pacjentów.

c) Dane dla pacjentek z cukrzycą ciążową.

d) Dane dla N=8 242 pacjentów.

e) Część pacjentów stosowała jednocześnie peny i/lub strzykawki i/lub inne urządzenia. Peny zazwyczaj stosowało 11 070 pacjentów, strzykawki 1 238 pacjentów, peny i strzykawki 337 pacjentów, natomiast inne urządzenia (np. pompy insulinowe) 184 pacjentów.

f) Dane dla N=7 756 pacjentów.

g) Zgodnie z danymi z badania igły wielokrotnie wykorzystywało 6 674 spośród 11 961 pacjentów stosujących peny (55,8%), oraz 1 052 spośród 2 711 pacjentów stosujących strzykawki (38,8%).

h) Lipohipertrofia w ocenie pacjenta; dane dla N=13 189 -W ocenie pielęgniarek częstość lipohipertrofii wynosiła 2360/7657 (31%).

i) W ocenie pielęgniarki 7 565 pacjentów miało lipoatrofię w obrębie brzucha, 5 425 pacjentów w obrębie ud, 2 566 pacjentów w obrębie pośladków, 4 204 pacjentów w obrębie ramion.

j) Dotyczy tylko pacjentów stosujących peny.

k) Długość igieł w ocenie pacjenta. W ocenie pielęgniarek liczba pacjentów stosujących igły o długości 4 mm wynosiła – 2 205; 5 mm – 1 599; 6 mm – 1 582; 8 mm – 2 135.

l) Liczebność porównania różniła się w zależności od punktu końcowego.

| Gentile 2019 | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| Wieloośrodkowe badanie przekrojowe mające na celu ocenę rozpowszechnienia lipohipertrofii oraz identyfikację czynników ryzyka lipohipertrofii, niewyjaśnionej hipoglikemii oraz wahań poziomu glikemii u dializowanych pacjentów z cukrzycą | | | |
| Kryteria włączenia | | | |
| 1) pacjenci powyżej 17 r.ż. leczeni metodą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (MDI) przez co najmniej rok | | | |
| Kryteria wykluczenia | | | |
| 1) choroby nowotworowe; 2) zaawansowana choroba wątroby; 3) leczenie sterydami | | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | 296 | | |
| Płeć męska [n (%)] | 139 (47) | | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 64 (7) | | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | 0 (0) | |
| | dorośli | 296 (100) | |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | 7 (2) | | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 18 (6) | |
| | T2DM | 278 (94) | |
| | Inny | 0 (0) | |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | 3 (1) | | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | peny | 237 (80) |
| | | strzykawki | 59 (20) |
| | CSII | 0 (0) | |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | | bd |
| | insulina bazalna + bolusowa | | 256 (87) |
| | mieszanki | | bd |
| | insulina ludzka | | bd |
| | analogi insuliny | | bd |
| Średnia dobowa dawka insuliny (SD) | | | 33,5 (9,7) |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (zakres) | | | 3,7 (3–4) |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (<i>reuse</i>) [n (%)] | | | 202 (68) |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | | 167 (57) |
| | lipohipertrofia | | 167 (57) |
| | lipoatrofia | | 0 (0) |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | Badanie przekrojowe (IVC) | | |
| Zaprojektowane celem wykazania | nd | | |
| Okres obserwacji | nd | | |
| Kierunek obserwacji | nd | | |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | Brak informacji o nazwie handlowej i producencie; wielkość igieł: 4 mm (33); 5 mm (105); 6 mm (106); 8 mm (52) | | |
| Data zbierania danych | bd | | |
| Utrata z badania [n (%)] | nd | | |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 | | |
| Sponsor badania | Nefrocenter Research Network | | |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Włochy) | | |

| Gentile 2019 | |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | |
| Analizowane podgrupy (n pacjentów) | Jednokrotne (94) vs wielokrotne użycie igieł (202) ^a Lipohipertrofia (169) vs brak lipohipertrofii (127) |
| Definicja ponownego użycia igieł (reuse) | Iniekcja tą samą igłą ≥3 razy |
| Definicja lipohipertrofii | Lipohipertrofia oceniana wzrokowo i palpacyjnie przez dwóch lekarzy |
| Oceniane punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • dobowa dawka insuliny • dobowa dawka insuliny na kg masy ciała • HbA1c] • hipoglikemia • lipohipertrofia • wahania poziomu glukemii |
| Komentarz | |
| - | |

a) Nie uwzględniono wyniku w metaanalizie z uwagi na niejasności w obliczaniu odsetka pacjentów z/bez lipohipertrofii w zależności od ponownego użycia igieł.

| Gentile 2020 | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-------------------|-------------|
| Wieloośrodkowe badanie przekrojowe mające na celu ocenę rozpowszechnienia lipohipertrofii mierzonej za pomocą dwóch metod oraz identyfikację czynników ryzyka lipohipertrofii i jej metabolicznych konsekwencji u pacjentów z T2DM | | | |
| Kryteria włączenia | | | |
| 1) pacjenci z T2DM leczeni w 10 stowarzyszonych centrach diabetologicznych; 2) wiek >18 lat; 3) czas trwania cukrzycy ≥5 lat; 4) pacjenci leczeni za pomocą zmiany stylu życia oraz insulinoterapią z wykorzystaniem penów i analogów insuliny 3–4 razy na dobę (2–3 podania insuliny posiłkowej oraz 1 podanie insuliny bazalnej) przez ≥12 mies.; 5) brak stosowania innych leków hipoglikemizujących | | | |
| Kryteria wykluczenia | | | |
| 1) T1DM; 2) ubezwłasnowolnienie lub niezdolność do zrozumienia i wypełnienia kwestionariusza | | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | 1227 | | |
| Płeć męska [n (%)] | 521 (42) | | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 61,8 (14,5) | | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | 0 (0) | |
| | dorośli | 1227 (100) | |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | 10,6 (7,9) | | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 0 (0) | |
| | T2DM | 1227 (100) | |
| | Inny | 0 (0) | |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | 7,6 (6,0) | | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | peny | 1227 (100) |
| | | strzykawki | 0 (0) |
| | CSII | | 0 (0) |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | | 0 (0) |
| | insulina bazalna + bolusowa | | 1227 (100) |
| | mieszanki | | 0 (0) |
| | insulina ludzka | | 0 (0) |
| | analogi insuliny | | 1227 (100) |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | | | 49,7 (10,9) |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (zakres) | | | bd (3–4) |
| Ponowne użycie igieł insuliny (reuse) [n (%)] | | | 797 (65) |

| Gentile 2020 | | |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | bd |
| | lipohipertrofia | 718 (59) |
| | lipoatrofia | bd |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | Badanie przekrojowe (IVC) | |
| Zaprojektowane celem wykazania | nd | |
| Okres obserwacji | nd | |
| Kierunek obserwacji | nd | |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | Brak informacji o nazwie handlowej i producencie; wielkość igieł: 4 mm (161); 5 mm (371); 6 mm (472); 8 mm (223), grubość igieł: 30G (223), 31G (843), 32G (161) | |
| Data zbierania danych | bd | |
| Utrata z badania [n (%)] | nd | |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 | |
| Sponsor badania | Nefrocenter Research Network, NYX Startup | |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Włochy) | |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | | |
| Analizowane podgrupy (n pacjentów) | Jednokrotne (430) vs wielokrotne użycie igieł (797) Lipohipertrofia (718) vs brak lipohipertrofii (509) | |
| Definicja ponownego użycia igieł (reuse) | Iniekcja tą samą igłą >1 raz | |
| Definicja lipohipertrofii | Lipohipertrofia oceniana wzrokowo i palpacyjnie oraz ultrasonograficznie | |
| Oceniane punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • dobową dawkę insuliny • HbA1c • hipoglikemia • niewyjaśniona hipoglikemia • lipohipertrofia • wahania poziomu glukozy | |
| Komentarz | | - |

| Gupta 2018 | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-----------|
| Jednoośrodkowe badanie przekrojowe oceniające częstość występowania, czynniki ryzyka oraz konsekwencje kliniczne lipohipertrofii u pacjentów z T1DM | | |
| Kryteria włączenia | | |
| 1) leczenie insuliną przez co najmniej rok z wykorzystaniem penów lub strzykawek | | |
| Kryteria wykluczenia | | |
| 1) dzieci poniżej 5 r.ż.; 2) leczenie z wykorzystaniem pomp insulinowych | | |
| Charakterystyka populacji | | |
| Liczba pacjentów w badaniu | 139 | |
| Płeć męska [n (%)] | 75 (54) | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 21,7 (11,8) | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | 61 (44) |
| | dorośli | 78 (56) |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | 8,7 (7,5) | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 139 (100) |

| Gupta 2018 | | | |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| | T2DM | 0 (0) | |
| | Inny | 0 (0) | |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | | bd | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | peny | 47 (34) |
| | | strzykawki | 92 (66) |
| | CSII | | 0 (0) |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | | 84 (60) |
| | insulina bazalna + bolusowa | | 41 (29) |
| | mieszanki | | 24 (17) |
| | insulina ludzka | | 108 (78) |
| | analogi insuliny | | 50 (36) |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | | 42,2 (17,4) | |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (SD) | | 3,58 (0,78) | |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (<i>reuse</i>) [n (%)] | | 80 (58) ^a | |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | | 97 (70) |
| | lipohipertrofia | | 97 (70) |
| | lipoatrofia | | 0 (0) |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | | Badanie przekrojowe (IVC) | |
| Zaprojektowane celem wykazania | | nd | |
| Okres obserwacji | | nd | |
| Kierunek obserwacji | | nd | |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | | bd | |
| Data zbierania danych | | XI 2015 – III 2017 | |
| Utrata z badania [n (%)] | | nd | |
| Ocena wiarygodności | | Opisano w Rozdz. D.1 | |
| Sponsor badania | | bd | |
| Lokalizacja badania | | Jednośrodkowe (Indie) | |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | | | |
| Analizowane podgrupy | | Jednokrotne użycie (17) vs wielokrotne użycie (30) ^b Lipohipertrofia (97) vs. brak lipohipertrofii (42) | |
| Definicja ponownego użycia igieł (<i>reuse</i>) | | Iniekcja tą samą igłą >5 razy | |
| Definicja lipohipertrofii | | Lipohipertrofia oceniana wzrokowo i palpacyjnie przez personel medyczny w 4-stopniowej skali: 0–brak zmian; 1–widoczny przerost tkanki tłuszczowej o normalnej konsystencji; 2–silne pogrubienie tkanki tłuszczowej o zbitej konsystencji; 3–lipoatrofia | |
| Oceniane punkty końcowe | | <ul style="list-style-type: none"> • dobową dawkę insuliny • HbA1c • lipohipertrofia • niewyjaśniona hipoglikemia • wahania poziomu glikemii | |
| Komentarz | | | |
| - | | | |

a) Dotyczy pacjentów stosujących igły lub strzykawki. U pacjentów stosujących wyłącznie peny, odsetek pacjentów wielokrotnie wykorzystujących igły wynosił 36% (17/45).

b) Dotyczy tylko pacjentów stosujących peny.

| Ji 2014 | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------|
| Wieloośrodkowe badanie przekrojowe mające na celu ocenę techniki iniekcji z wykorzystaniem penów insulinowych u chińskich pacjentów z T2DM | | | |
| Kryteria włączenia | | | |
| 1) pacjenci z T2DM; 2) wiek 20–65 lat; 3) BMI między 18,5–29,9 kg/m ² ; 4) pacjenci leczeni insuliną i używający penów insulinowych od co najmniej 3 miesięcy 4) pojedyncza dawka insuliny ≤40 jednostek | | | |
| Kryteria wykluczenia | | | |
| 1) niesamodzielne podawanie insuliny; 2) pacjentki w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę; 5) pacjenci z koagulopatią, innymi poważnymi powikłaniami (choroba sercowo-naczyniowa, krańcowa niewydolność nerek), ciężką retinopatią (lub innymi zaburzeniami uniemożliwiającymi widzenie) lub zaburzeniami poznawczymi | | | |
| Charakterystyka populacji | | | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | 380 | | |
| Płeć męska [n (%)] | 190 (50) | | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 54,6 (8,7) | | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | 0 (0) | |
| | dorośli | 380 (100) | |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | bd | | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 0 (0) | |
| | T2DM | 380 (100) | |
| | Inny | 0 (0) | |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | 3,6 (4,1) | | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | peny | 380 (100) |
| | | strzykawki | 0 (0) |
| | CSII | | 0 (0) |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | | bd |
| | insulina bazalna + bolusowa | | bd |
| | mieszanki | | bd |
| | insulina ludzka | | bd |
| | analogi insuliny | | bd |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | | | bd |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (SD) | | | 2,2 (0,9) |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (<i>reuse</i>) [n (%)] | | | 347 (91) |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | | 140 (37) |
| | lipohipertrofia | | 134 (35) |
| | lipoatrofia | | 6 (2) |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | Badanie przekrojowe (IVC) | | |
| Zaprojektowane celem wykazania | nd | | |
| Okres obserwacji | nd | | |
| Kierunek obserwacji | nd | | |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | Brak informacji o nazwie handlowej i producencie; wiekość igieł: 5 mm (276); 6 mm (18); 8 mm (72); 5 lub 8 mm (10); inne (4) | | |
| Data zbierania danych | X 2010 – XI 2010 | | |
| Utrata z badania [n (%)] | nd | | |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 | | |
| Sponsor badania | Becton Dickinson Company | | |

| Ji 2014 | |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Chiny) |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | |
| Analizowane podgrupy | Jednokrotne (33) vs wielokrotne użycie igieł (347) Lipohipertrfia (134) vs brak lipohipertrfii (246) |
| Definicja ponownego użycia igieł (<i>reuse</i>) | Iniekcja tą samą igłą >1 raz |
| Definicja lipohipertrfii | Lipohipertrfia w miejscach iniekcji insuliny oceniana wzrokowo i palpacyjnie przez przeszkolone pielęgniarki |
| Oceniane punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c; • krwawienie • lipohipertrfia |
| Komentarz | |
| - | |

| Ji 2017 | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------|
| Wieloośrodkowe badanie przekrojowe, mające na celu ocenę rozpowszechnienia i czynnik ryzyka lipohipertrfii, przedstawienie charakterystyki pacjentów z lipohipertrfią i ich techniki iniekcji, a także ocenę różnic w zużyciu insuliny w porównaniu do pacjentów bez lipohipertrfii | | |
| Kryteria włączenia | | |
| 1) dorośli w wieku 18–80 lat stosujący insulinoterapię z wykorzystaniem penów od co najmniej roku, dla których wskaźnik masy ciała BMI wynosił $\geq 18,5$ kg/m ² i którzy byli zdolni odpowiedzieć na pytania zawarte w kwestionariuszu | | |
| Kryteria wykluczenia | | |
| 1) pacjenci wykorzystujący strzykawki lub pompy insulinowe; 2) schorzenia skóry w wywiadzie; 3) blizny pooperacyjne w miejscu iniekcji insuliny; 4) zaburzenia hematologiczne wpływające na oznaczenia HbA1c | | |
| Charakterystyka populacji | | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | 401 | |
| Płeć męska [n (%)] | 200 (50) | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 59,6 (11,5) | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | 0 (0) |
| | dorośli | 401 (100) |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | 11,8 (7,3) | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 27 (7) |
| | T2DM | 374 (93) |
| | Inny | 0 (0) |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | 5,8 (4,5) | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | 401 (100) |
| | peny strzykawki | 0 (0) |
| | CSII | 0 (0) |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | bd |
| | insulina bazalna + bolusowa | bd |
| | mieszanki | bd |
| | insulina ludzka | bd |
| | analogi insuliny | bd |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | 33,0 (18,4) | |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (SD) | 2,1 (1,0) | |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (<i>reuse</i>) [n (%)] | 381 (95) | |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | bd |

| Ji 2017 | |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| lipohipertrofia | 213 (53) |
| lipoatrofia | bd |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | Badanie przekrojowe (IVC) |
| Zaprojektowane celem wykazania | nd |
| Okres obserwacji | nd |
| Kierunek obserwacji | nd |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | Brak informacji o nazwie handlowej i producencie; wiekość igieł: 4 mm (36); 5 mm (224); 6 mm (65); 8 mm (50) |
| Data zbierania danych | bd |
| Utrata z badania [n (%)] | 2/403 (<1) |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 |
| Sponsor badania | BD (Becton, Dickinson & Co., Inc.) |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Chiny) |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | |
| Analizowane podgrupy (n pacjentów) | Jednokrotne (20) vs wielokrotne użycie igieł (381) Lipohipertrofia (213) vs. brak lipohipertrofii (188) |
| Definicja ponownego użycia igieł (reuse) | Iniekcja tą samą igłą ≥ 3 razy |
| Definicja lipohipertrofii | Lipohipertrofia oceniana w miejscach iniekcji wzrokowo i palpacyjnie przez przeszkolony personel |
| Oceniane punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • dobową dawkę insuliny • dobową dawkę insuliny na kg masy ciała • HbA1c • hipoglikemia • lipohipertrofia |
| Komentarz | |
| - | |

| Pozzuoli 2018 | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|----------|
| Jednoośrodkowe badanie przekrojowe, mające na celu ocenę możliwych błędów w technice iniekcji insuliny u pacjentów z cukrzycą i powiązanie ich z powikłaniami takimi jak lipohipertrofia, hipoglikemia i słaba kontrola metaboliczna | | |
| Kryteria włączenia | | |
| 1) pacjenci z cukrzycą leczeni insuliną co najmniej 12 mies. | | |
| Kryteria wykluczenia | | |
| bd | | |
| Charakterystyka populacji | | |
| Liczba pacjentów w badaniu | 352 | |
| Płeć męska [n (%)] | 152 (43) | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | 67,7 (12,2) | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | bd |
| | dorośli | bd |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | 20,4 (9,9) | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 36 (10) |
| | T2DM | 316 (90) |
| | Inny | 0 (0) |

| Pozzuoli 2018 | |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | |
| 9,1 (8,6) | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI |
| | peny |
| | 334 (95) ^a |
| | strzykawki |
| | 20 (6) ^a |
| | CSII |
| | 0 (0) |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna |
| | bd |
| | insulina bazalna + bolusowa |
| | bd |
| | mieszanki |
| | bd |
| | insulina ludzka |
| | 15 (4) ^b |
| | analogi insuliny |
| | 344 (98) ^b |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | |
| 42,5 (24,0) | |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (SD) | |
| 3,1 (1–4) | |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (reuse) [n (%)] | |
| 31 (9) | |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem |
| | bd |
| | lipohipertrofią |
| | 151 (43) |
| | lipoatrofia |
| | bd |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | Badanie przekrojowe (IVC) |
| Zaprojektowane celem wykazania | nd |
| Okres obserwacji | nd |
| Kierunek obserwacji | nd |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | Brak informacji o nazwie handlowej i producencie; wielkość igieł: 4 mm (77); 5 mm (126); 6 mm (115); 8 mm (34) |
| Data zbierania danych | bd |
| Utrata z badania [n (%)] | bd |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 |
| Sponsor badania | bd |
| Lokalizacja badania | Jednośrodkowe (Włochy) |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | |
| Analizowane podgrupy | Jednokrotne (31) vs wielokrotne użycie igieł (321); Lipohipertrofia (151) vs brak lipohipertrofii (201) |
| Definicja ponownego użycia igieł (reuse) | Iniekcja tą samą igłą >1 raz |
| Definicja lipohipertrofii | Lipohipertrofia w miejscach iniekcji insuliny oceniana wzrokowo i palpacyjnie przez wykwalifikowany personel medyczny |
| Oceniane punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • dobową dawkę insuliny • HbA1c • lipohipertrofia • hipoglikemia (objawowa, bezobjawowa, ciężka) |
| Komentarz | |
| - | |

a) W tym 2 pacjentów jednocześnie stosowało peny oraz strzykawki.

b) W tym 7 pacjentów (1,8%) pacjentów stosowało jednocześnie analogi insuliny oraz insulinę ludzką.

Stollo 2019

Wieloośrodkowe badanie przekrojowe, mające na celu ocenę związku pomiędzy obecnością lipohipertrofii a występowaniem hipoglikemii oraz wahaniami poziomu glikemii

Kryteria włączenia

- 1) pacjenci w wieku >18 lat z T1DM lub T2DM; leczeni insuliną (>2 podania dziennie) od co najmniej 12 mies.;
2) niewyjaśniona hipoglikemia lub wahania poziomu glikemii od co najmniej 3 mies.

Kryteria wykluczenia

- 1) hospitalizacja; 2) podawanie insuliny za pomocą strzykawek 3) ciąża; 4) stosowanie doustnych leków hipoglikemizujących lub sterydów; 5) obecność nowotworów; 5) obecność chorób nerek lub wątroby

Charakterystyka populacji

| | | |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------|
| Liczebność pacjentów w badaniu | | 387 |
| Płeć męska [n (%)] | | 176 (45) |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | | 61 (16) |
| Populacja [n (%)] | dzieci | 0 (0) |
| | dorośli | 387 (100) |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | | 13 (9) |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 81 (21) |
| | T2DM | 306 (79) |
| | Inny | 0 (0) |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | | 10 (9) |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | 387 (100) |
| | peny strzykawki | 0 (0) |
| | CSII | 0 (0) |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | bd |
| | insulina bazalna + bolusowa | bd |
| | mieszanki | 36 (9) |
| | insulina ludzka | 11 (3) |
| analogi insuliny | | 360 (93) ^a |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | | 44 (25) |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (SD) | | 3,8 (1,2) |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (reuse) [n (%)] | | 326 (84) |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | bd |
| | lipohipertrofia | 298 (77) |
| | lipoatrofia | bd |

Metodyka i ocena wiarygodności badania

| | |
|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | Badanie przekrojowe (IVC) |
| Zaprojektowane celem wykazania | nd |
| Okres obserwacji | nd |
| Kierunek obserwacji | nd |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | Brak informacji o nazwie handlowej i producencie; wielkość igieł: 4 mm (58); 5 mm (61); 6 mm (115); 8 mm (146); 12 mm (7); grubość igieł: 29G (7); 30G (146); 31G (176); 32G (58) |
| Data zbierania danych | bd |
| Utrata z badania [n (%)] | nd |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 |
| Sponsor badania | bd |
| Lokalizacja badania | Wieloośrodkowe (Włochy) |

| Strollo 2019 | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | |
| Analizowane podgrupy (n pacjentów) | Jednokrotne (61) vs wielokrotne użycie igieł (326); Lipohipertrofia (298) vs brak lipohipertrofii (89) |
| Definicja ponownego użycia igieł (reuse) | Iniekcja tą samą igłą >1 raz |
| Definicja lipohipertrofii | Lipohipertrofia w miejscach iniekcji oceniana przez wykwalifikowany personel w oparciu o ustrukturyzowany protokół |
| Oceniane punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c • dobowa dawka insuliny • niewyjaśniona hipoglikemia • lipohipertrofia |
| Komentarz | |
| Z analizy statystycznej badania wykluczono pacjentów stosujących igły o długości 12mm (7 pacjentów) i o grubości 29G (7 pacjentów) oraz insulinę ludzką (11 pacjentów) oraz mieszanki insuliny (36 pacjentów). | |

a) Dotyczy pacjentów stosujących analogi krótkodziałające. Analogi długodziałające stosowało 340 pacjentów (88%).

| Surucu 2018 | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------|
| Jednośrodkowe badanie przekrojowe, mające na celu ocenę rozpowszechnienia i czynników ryzyka lipohipertrofii oraz identyfikację przeszkód uniemożliwiających prawidłową rotację miejsca wstrzyknięcia insuliny u pacjentów z T2DM | | |
| Kryteria włączenia | | |
| 1) pacjenci z T2DM regularnie leczeni insuliną od co najmniej roku i samodzielnie stosujący peny lub strzykawki; 2) wiek >18 lat | | |
| Kryteria wykluczenia | | |
| 1) brak stosowania insuliny lub tymczasowe leczenie insuliną; 2) pacjenci niezdolni do iniekcji z powodu mastektomii lub innych przyczyn; 3) pacjenci psychiatryczni, którzy nie są zdolni do iniekcji; 4) pacjenci niestabilni medycznie; 5) pacjenci z problemami wzrokowymi, słuchowymi i ruchowymi; 6) cukrzyca ciężowa; 7) pacjenci stosujący pompy insulinowe; 8) pacjenci ze zdekompenowaną cukrzycą (ostra hipoglikemia) nie stosujący zwykle insuliny oraz pacjenci hospitalizowani | | |
| Charakterystyka populacji | | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | 436 | |
| Płeć męska [n (%)] | 159 (36) | |
| Średni wiek pacjentów (SD) | bd | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | 0 (0) |
| | dorośli | 436 (100) |
| Średni czas od rozpoznania cukrzycy w latach (SD) | bd | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 0 (0) |
| | T2DM | 436 (100) |
| | Inny | 0 (0) |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | bd | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | 436 (100) |
| | peny strzykawki | 0 (0) |
| | CSII | 0 (0) |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | 133 (31) |
| | insulina bazalna + bolusowa | 124 (28) |
| | mieszanki | 179 (41) |
| | insulina ludzka | bd |
| | analogi insuliny | bd |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | bd | |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (zakres) | 2,3 (1–4) | |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (reuse) [n (%)] | 278 (56) | |

| Surucu 2018 | | |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | 191 (44) |
| | lipohipertrofia | 191 (44) |
| | lipoatrofia | 0 (0) |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | Badanie przekrojowe (IVC) | |
| Zaprojektowane celem wykazania | nd | |
| Okres obserwacji | nd | |
| Kierunek obserwacji | nd | |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | Brak informacji o nazwie handlowej i producencie; wielkość igieł: 4 mm (133); 5 mm (151); 6 mm (117); 8 mm (35) | |
| Data zbierania danych | VI 2016–IV 2017 | |
| Utrata z badania [n (%)] | nd | |
| Ocena wiarygodności | Opisano w Rozdz. D.1 | |
| Sponsor badania | Badanie niezależne | |
| Lokalizacja badania | Jednośrodkowe (Turcja) | |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | | |
| Analizowane podgrupy | Jednokrotne (158) vs wielokrotne użycie igieł (278); Lipohipertrofia (191) vs brak lipohipertrofii (245); | |
| Definicja ponownego użycia igieł (<i>reuse</i>) | Iniekcja tą samą igłą ≥ 3 razy | |
| Definicja lipohipertrofii | Lipohipertrofia w miejscach iniekcji insuliny oceniana wzrokowo i palpacyjnie przez certyfikowaną pielęgniarkę diabetologiczną | |
| Oceniane punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c • hipoglikemia • lipohipertrofia • niewyjaśniona hipoglikemia | |
| Komentarz | | |
| - | | |

| van Munster 2014 | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------|
| Jednośrodkowe badanie przekrojowe, mające na celu ocenę rozpowszechnienia i czynników ryzyka powikłań takich jak lipohipertrofia, lipoatrofia i rumień u dzieci z T1DM leczonych insuliną | | |
| Kryteria włączenia | | |
| 1) dzieci i nastolatki z T1DM leczone w <i>Children's Diabetes Centre</i> w Nijmegen (Holandia) | | |
| Kryteria wykluczenia | | |
| bd | | |
| Charakterystyka populacji | | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | 231 | |
| Płeć męska [n (%)] | 116 (50) | |
| Mediana wiek pacjentów w latach (IQR) | 14,0 (7,0) | |
| Populacja [n (%)] | dzieci | 231 (100) |
| | dorośli | 0 (0) |
| Mediana czasu od rozpoznania cukrzycy w latach (IQR) | 6,0 (8,0) | |
| Typ cukrzycy [n (%)] | T1DM | 231 (100) |
| | T2DM | 0 (0) |
| | Inny | 0 (0) |

| van Munster 2014 | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii (SD) | | bd | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI | peny | bd ^a |
| | | strzykawki | bd ^a |
| CSII | | 146 (63) ⁰ | |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna | | bd |
| | insulina bazalna + bolusowa | | bd |
| | mieszanki | | bd |
| | insulina ludzka | | 0 (0) |
| | analogi insuliny | | 231 (100) |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | | bd | |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (SD) | | bd | |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (<i>reuse</i>) [n (%)] | | 24 (11) | |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem | | 90 (39) |
| | lipohipertrofia | | 78 (34) |
| | lipoatrofia | | 18 (8) |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | | | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | | Badanie przekrojowe (IVC) | |
| Zaprojektowane celem wykazania | | nd | |
| Okres obserwacji | | nd | |
| Kierunek obserwacji | | nd | |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | | bd | |
| Data zbierania danych | | IX 2010–IX 2011 | |
| Utrata z badania [n (%)] | | nd | |
| Ocena wiarygodności | | Opisano w Rozdz. D.1 | |
| Sponsor badania | | bd | |
| Lokalizacja badania | | Jednośrodkowe (Holandia) | |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | | | |
| Analizowane podgrupy | | Jednokrotne (44) vs wielokrotne użycie igieł (21); Lipohipertrofia (31) vs brak lipohiperrofii (34) | |
| Definicja ponownego użycia igieł (<i>reuse</i>) | | Iniekcja za pomocą tej samej igły >1 raz | |
| Definicja lipohipertrofii | | Lipohipertrofia w miejscach iniekcji insuliny oceniana wzrokowo i palpacyjnie przez doświadczoną pielęgniarkę diabetologiczną w 2-stopniowej skali: 1–brak zmian; 2–obecna lipohipertrofia (łagodna lub ciężka) | |
| Oceniane punkty końcowe | | <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c • lipohipertrofia | |
| Komentarz | | | |
| Charakterystykę pacjentów przedstawiono dla wszystkich uczestników badania, natomiast w analizie klinicznej uwzględniono wyniki wyłącznie dla pacjentów stosujących insulinoterapię metodą wielokrotnych wstrzyknięć. | | | |

a) Łącznie MDI stosowało 69 pacjentów (30%).

b) Ponadto, 16 pacjentów otrzymywało insulinę za pośrednictwem portu podskórnego (Insulfon).

Aneks D. Ocena wiarygodności badań

D.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniach randomizowanych

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Szczegóły badania | |
| Referencja | Misnikova 2011 |
| Projekt badania | |
| <input type="checkbox"/> Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie z randomizacją klastrową w grupach równoległych <input type="checkbox"/> Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją | |
| Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco: | |
| Interwencja | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Jednokrotne użycie igły (1 igła na 1 iniekcję)</div> |
| Komparator: | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Wielokrotne użycie (1 igła na 12 lub 21 iniekcji)</div> |
| Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Ból</div> |
| Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wyn k liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik. | <div style="border: 1px solid black; padding: 2px;">Tabela 2</div> |
| Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...? | |
| <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) <input type="checkbox"/> do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem) | |
| Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone): | |
| <input type="checkbox"/> stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem <input type="checkbox"/> niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy <input type="checkbox"/> nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania | |
| Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano) | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania <input type="checkbox"/> Protokół badania <input type="checkbox"/> Plan analizy statystycznej (SAP) <input type="checkbox"/> Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) <input type="checkbox"/> Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) | |

- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T/PT/PN/N/BI/ND) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji | | |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa? | Randomizacja z wykorzystaniem tablic liczb losowych w układzie 1:1:1 | T |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji? | Brak informacji pozwalających na ocenę ukrycia kodu alokacji. | BI |
| 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji? | Brak istotnie statystycznych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do charakterystyki wyjściowej. | N |
| Ocena ryzyka błędu | | Pewne zastrzeżenia |
| DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) | | |
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania? | Pacjenci zaślepieni (igły wymieniane przez personel medyczny) | N |
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania? | Brak zaślepienia | T |
| 2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania? | Wszyscy pacjenci stosowali interwencję zgodnie z przydziałem | N |
| 2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik? | - | ND |
| 2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami? | - | ND |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji? | Analiza ITT | I |
| 2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? | - | ND |
| Ocena ryzyka błędu | | Niskie |
| DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach | | |
| 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników? | Dostępne dane dla wszystkich zrandomizowanych pacjentów (brak utraty z badania) | T |

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych? | - | ND |
| 3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości? | - | ND |
| 3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości? | - | ND |
| Ocena ryzyka błędu | | Niskie |
| DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego | | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | Ból po każdej iniekcji oceniano za pomocą skali wzrokowo-analogowej. | N |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami? | Zarówno w przypadku interwencji i komparatora punkt końcowy mierzono w ten sam sposób | N |
| 4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | - | ND |
| 4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | - | ND |
| 4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji? | - | ND |
| Ocena ryzyka błędu | | Niskie |
| DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku | | |
| 5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane? | Ocenę bólu przeprowadzano w dniu 1., 4. i 7. badania. | T |
| Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z... | | |
| 5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego? | Podano szczegółowe wyniki dla wszystkich zdefiniowanych okresów obserwacji (1., 4, i 7. dzień trwania badania) | N |
| 5.3 ... wielu możliwych analiz danych? | W badaniu przedstawiono wszystkie możliwe sposoby analizy wyników w odniesieniu do bólu | N |
| Ocena ryzyka błędu | | Niskie |
| OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia | | |

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji; ND –nie dotyczy

D.2. Ocena wiarygodności badań przekrojowych (JBI)

Tabela 36.
Formularz do oceny wiarygodności badań przekrojowych cz.1

| Pytanie | Al Ajlouni 2015 | Al Hayek 2016 | Al Jaber 2020 | Barola 2018 | Baruah 2017 | Blanco 2013 | Cunningham De 2013 | Coninck 2010 | Długaszek 2015 | Frid 2016 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|
| 1. Czy kryteria włączenia do badania zostały jasno określone? | NIE | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | NIE | NIE | TAK | NIE |
| 2. Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów? | NIE | NIE | TAK | TAK | TAK | TAK | NIE | NIE | NIE | TAK |
| 3. Czy zastosowano odpowiednią i wiarygodną ocenę ekspozycji? | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK |
| 4. Czy zastosowano obiektywne i standardowe kryteria diagnozy lub definicji stanu zdrowia? | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK |
| 5. Czy zidentyfikowano czynniki zakłócające? | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | NIE | TAK | TAK |
| 6. Czy opisano metody ograniczające ryzyko wpływu czynników zakłócających na uzyskane wyniki? | TAK | TAK | TAK | TAK | NIE | NIE | TAK | NIE | TAK | TAK |
| 7. Czy zastosowano odpowiednią i wiarygodną ocenę wyników? | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK |
| 8. Czy zastosowano odpowiednią analizę statystyczną? | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK |
| OCENA POZYTYWNA | 6 x TAK | 7 x TAK | 8 x TAK | 8 x TAK | 7 x TAK | 7 x TAK | 6 x TAK | 4 x TAK | 7 x TAK | 7 x TAK |
| OCENA NEGATYWNA | 2 x NIE | 1 x NIE | 0 x NIE | 0 x NIE | 1 x NIE | 1 x NIE | 2 x NIE | 4 x NIE | 1 x NIE | 1 x NIE |
| OGÓLNA OCENA | Do włączenia | | | | | | | | | |

Tabela 37.
Formularz do oceny wiarygodności badań przekrojowych cz.2

| Pytanie | Gentile 2019 | Gentile 2020 | Gupta 2018 | Hajheydari 2011 | Hauner 1996 | Ji 2014 | Ji 2017 | Kamrul-Hasan 2020 | Nasser 2017 | Omar 2011 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-------------------|----------------|----------------|
| 1. Czy kryteria włączenia do badania zostały jasno określone? | TAK | TAK | TAK | NIE | TAK | TAK | TAK | TAK | NIE | NIE |
| 2. Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów? | TAK | TAK | TAK | NIE | NIE | NIE | TAK | TAK | TAK | NIE |
| 3. Czy zastosowano odpowiednią i wiarygodną ocenę ekspozycji? | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK |
| 4. Czy zastosowano obiektywne i standardowe kryteria diagnozy lub definicji stanu zdrowia? | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK |
| 5. Czy zidentyfikowano czynniki zakłócające? | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | NIE | TAK | TAK | TAK | TAK |
| 6. Czy opisano metody ograniczające ryzyko wpływu czynników zakłócających na uzyskane wyniki? | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | NIE | TAK | TAK | TAK | TAK |
| 7. Czy zastosowano odpowiednią i wiarygodną ocenę wyników? | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK |
| 8. Czy zastosowano odpowiednią analizę statystyczną? | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK |
| OCENA POZYTYWNA | 8 x TAK | 8 x TAK | 8 x TAK | 6 x TAK | 7 x TAK | 5 x TAK | 8 x TAK | 8 x TAK | 7 x TAK | 6 x TAK |
| OCENA NEGATYWNA | 0 x NIE | 0 x NIE | 0 x NIE | 2 x NIE | 1 x NIE | 3 x NIE | 0 x NIE | 0 x NIE | 1 x NIE | 2 x NIE |
| OGÓLNA OCENA | Do włączenia | | | | | | | | | |

Tabela 38
Formularz do oceny wiarygodności badań przekrojowych cz. 3

| Pytanie | Pozzuoli 2018 | Saez de Ibarra 1998 | Schmeisl 2009 | Shetty 2018 | Strauss 2002 | Strollo 2019 | Surucu 2018 | Tosun 2019 | Tsadiq 2018 | van Munster 2014 | Vardar 2007 |
|-----------------------------------------------------------------------|---------------|---------------------|---------------|-------------|--------------|--------------|-------------|------------|-------------|------------------|-------------|
| 1. Czy kryteria włączenia do badania zostały jasno określone? | NIE | NIE | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | NIE | NIE |
| 2. Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów? | TAK | NIE | TAK | TAK | TAK | TAK | NIE | TAK | TAK | NIE | TAK |

| Pytanie | Pozzuoli 2018 | Saez de Ibarra 1998 | Schmeisl 2009 | Shetty 2018 | Strauss 2002 | Stollo 2019 | Surucu 2018 | Tosun 2019 | Tsadik 2018 | van Munster 2014 | Vardar 2007 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------|----------------|
| 3. Czy zastosowano odpowiednią i wiarygodną ocenę ekspozycji? | TAK | TAK | NIE | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK |
| 4. Czy zastosowano obiektywne i standardowe kryteria diagnozy lub definicji stanu zdrowia? | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK |
| 5. Czy zidentyfikowano czynniki zakłócające? | TAK | TAK | NIE | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK |
| 6. Czy opisano metody ograniczające ryzyko wpływu czynników zakłócających na uzyskane wyniki? | TAK | TAK | NIE | NIE | NIE | TAK | NIE | NIE | TAK | NIE | TAK |
| 7. Czy zastosowano odpowiednią i wiarygodną ocenę wyników? | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK |
| 8. Czy zastosowano odpowiednią analizę statystyczną? | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK | TAK |
| OCENA POZYTYWNA | 7 x TAK | 6 x TAK | 5 x TAK | 7 x TAK | 7 x TAK | 8 x TAK | 6 x TAK | 7 x TAK | 8 x TAK | 5 x TAK | 7 x TAK |
| OCENA NEGATYWNA | 1 x NIE | 2 x NIE | 3 x NIE | 1 x NIE | 1 x NIE | 0 x NIE | 2 x NIE | 1 x NIE | 0 x NIE | 3 x NIE | 1 x NIE |
| Ogólna ocena | Do włączenia | | | | | | | | | | |

D.3. Ocena wiarygodności badań jednoramiennych (NICE)

Tabela 39.
Formularz do oceny wiarygodności dla badań jednoramiennych

| Pytanie | Puder 2005 |
|-----------------------------------------------------------------------|------------|
| 1. Czy badanie było wieloośrodkowe? | 0 |
| 2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | 1 |
| 3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | 0 |
| 4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | 1 |
| 5. Czy badanie miało charakter prospektywny? | 1 |
| 6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | 1 |
| 7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | 1 |
| 8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach? | 0 |
| Podsumowanie (TAK=1, NIE 0) | 5/8 |

D.4. Ocena wiarygodności opracowań wtórnych (AMSTAR II)

Tabela 40.
Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II

| Domena | Zabaleta-del-Olmo 2016 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? | TAK |
| 2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu? | TAK |
| 3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów? | NIE |
| 4. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury? | CZĘŚCIOWO TAK |
| 5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków? | TAK |
| 6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? | TAK |
| 7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia? | TAK |
| 8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań? | CZĘŚCIOWO TAK |
| 9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? | TAK |
| 10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? | NIE |
| 11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników? | TAK |
| 12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników? | TAK |
| 13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu? | TAK |
| 14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników? | TAK |

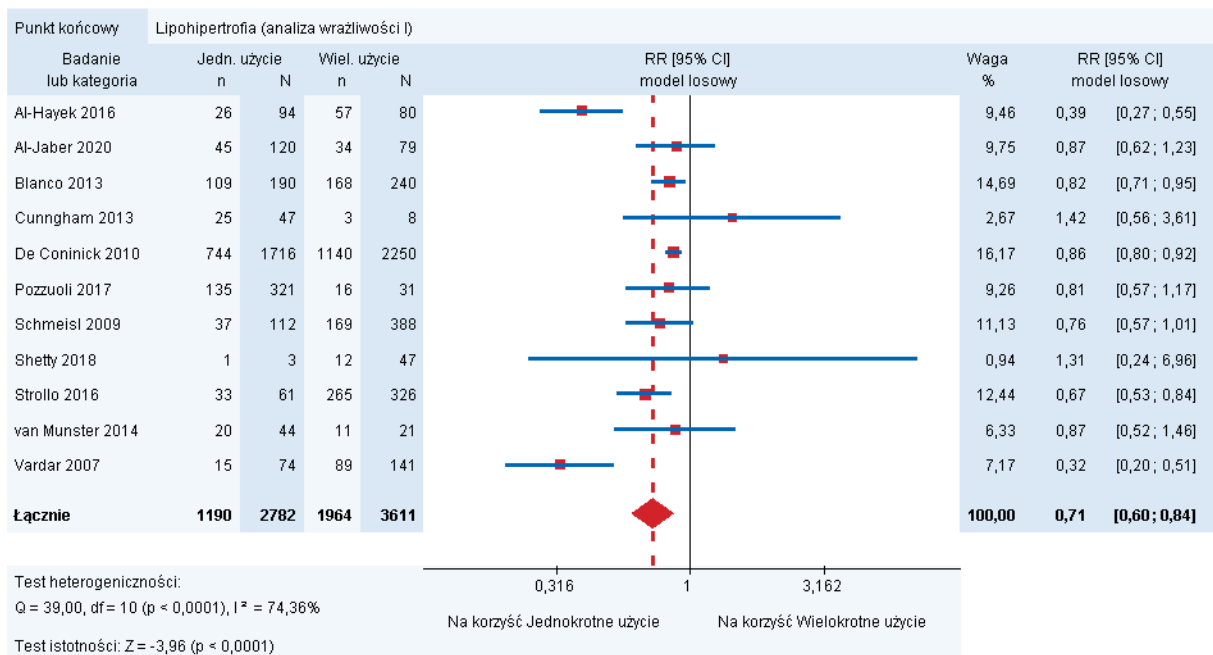
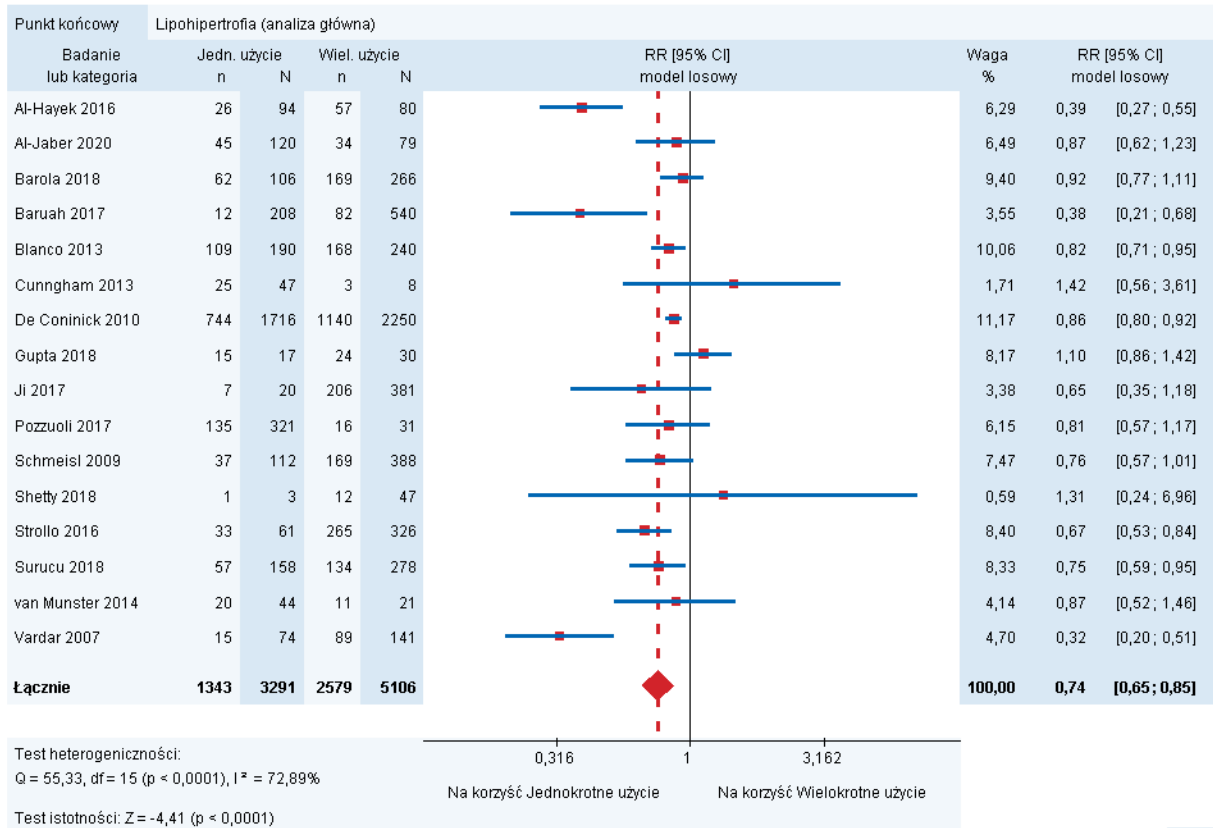
| Domena | Zabaleta-del-Olmo 2016 |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? | TAK |
| 16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu? | TAK |
| DOMENY KRYTYCZNE: | 0 x NIE |
| DOMENY NIEKRYTYCZNE: | 2 x NIE |
| JAKOŚĆ PRZEGLĄDU: | UMIARKOWANA |

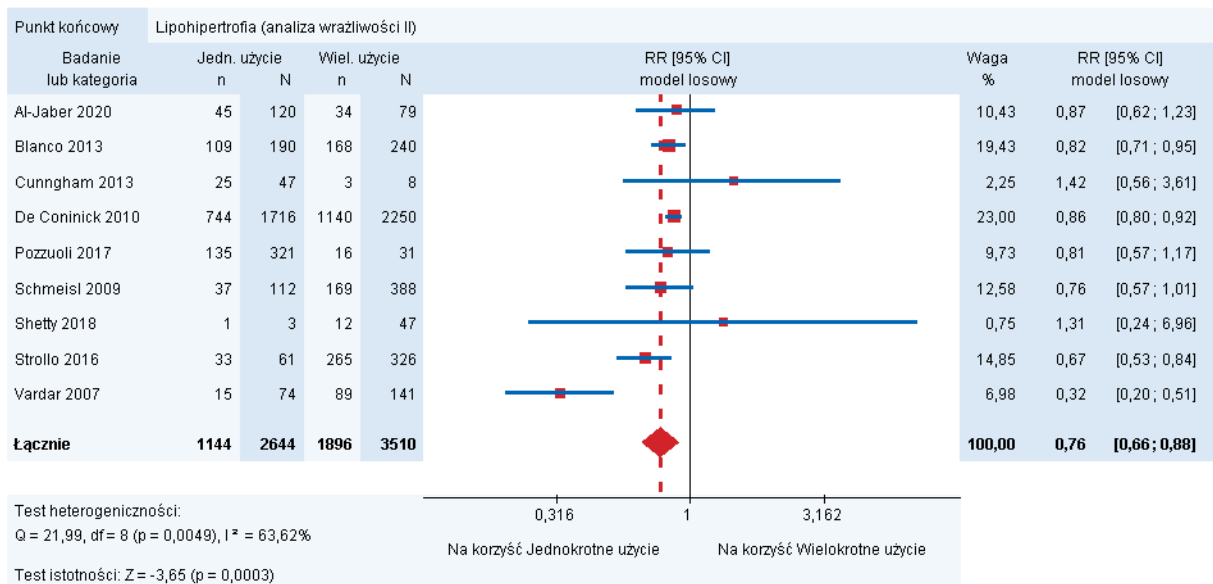
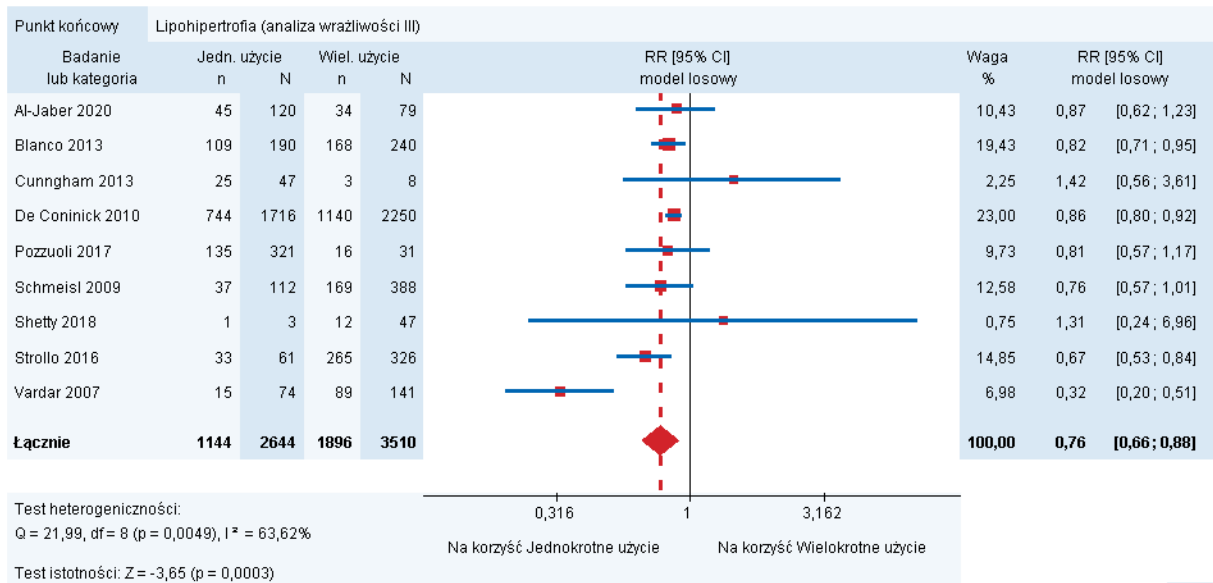
Kolorem wyróżniono domeny krytyczne.

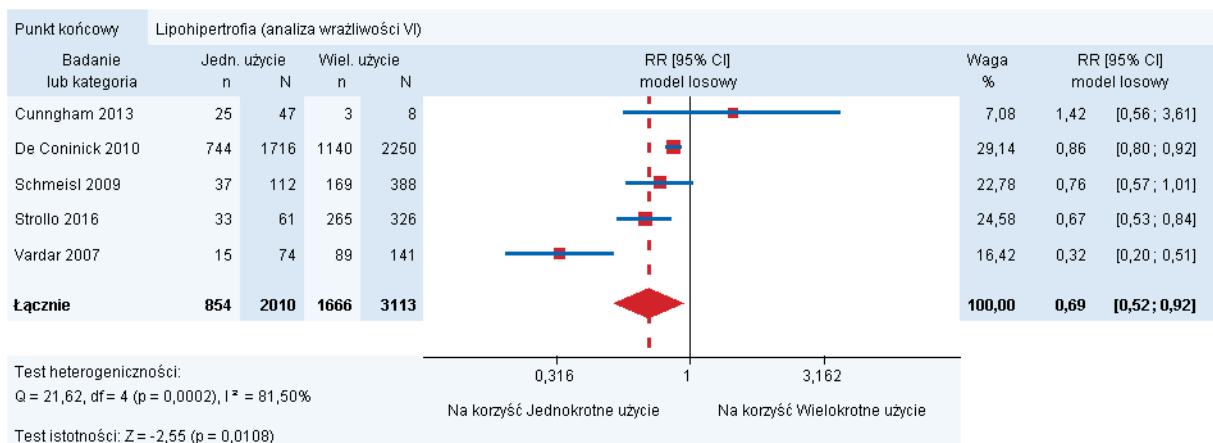
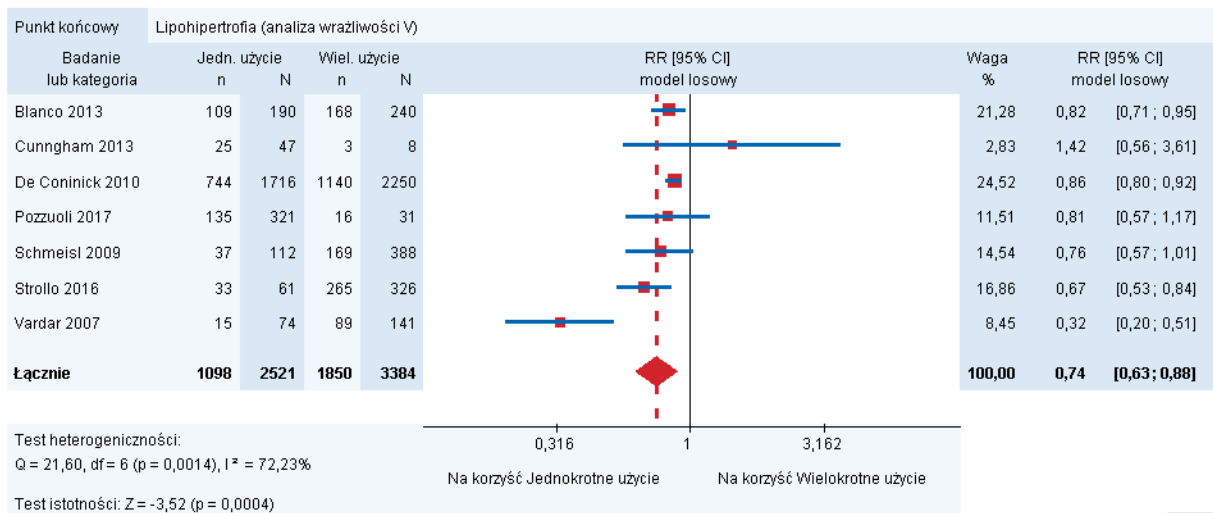
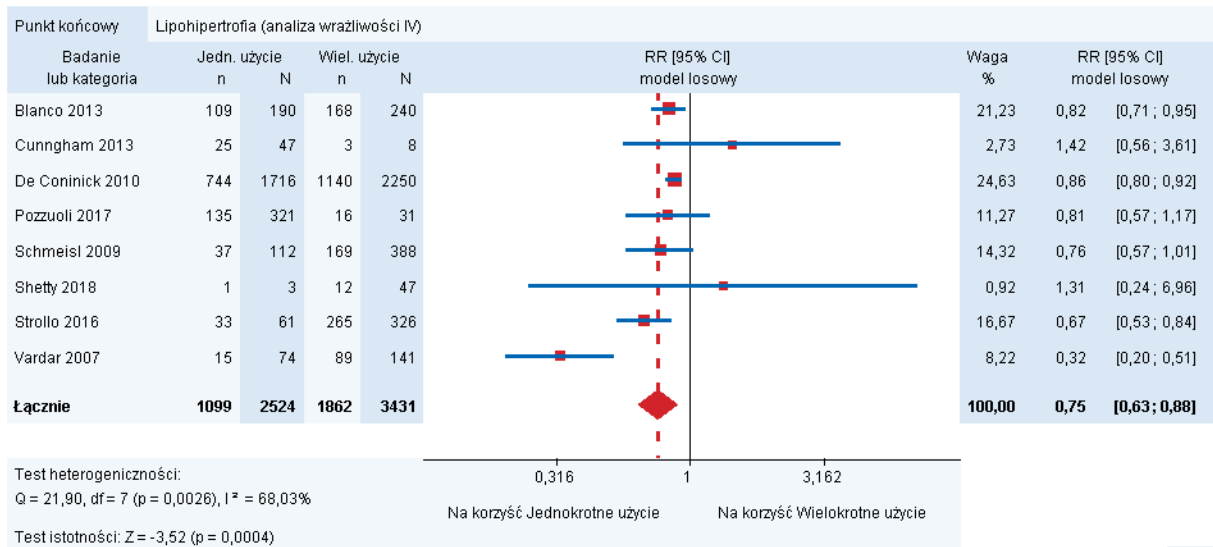
Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. **Przegląd wysokiej jakości:** brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; **przegląd umiarkowanej jakości:** >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; **przegląd niskiej jakości:** jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; **przegląd krytycznie niskiej jakości:** >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

Aneks E. Wykresy dla metaanaliz

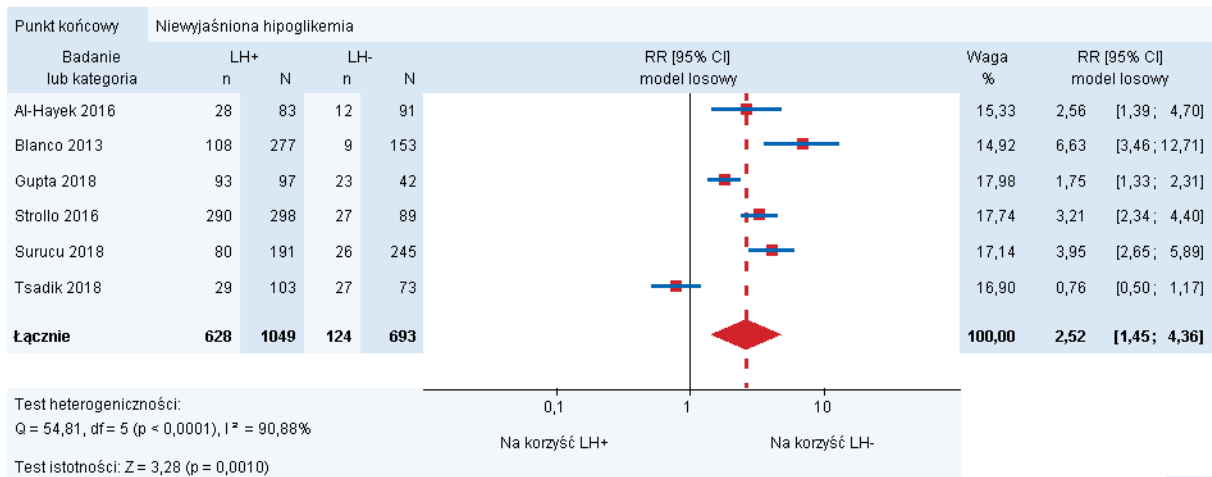
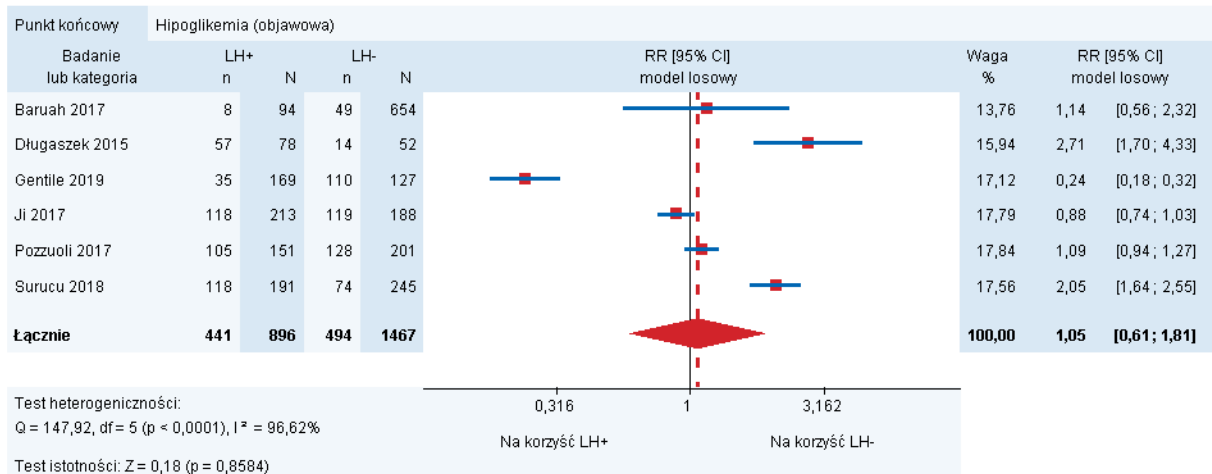
13.1. Wpływ wielokrotnego stosowania igieł do penów a ryzyko powikłań

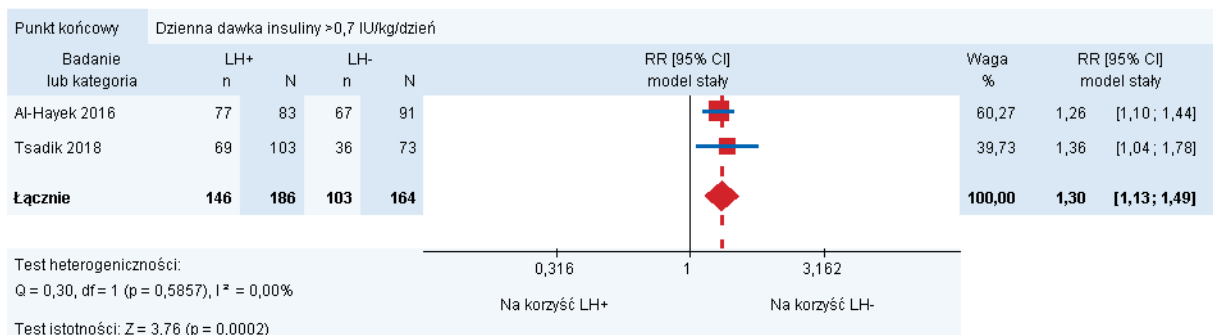
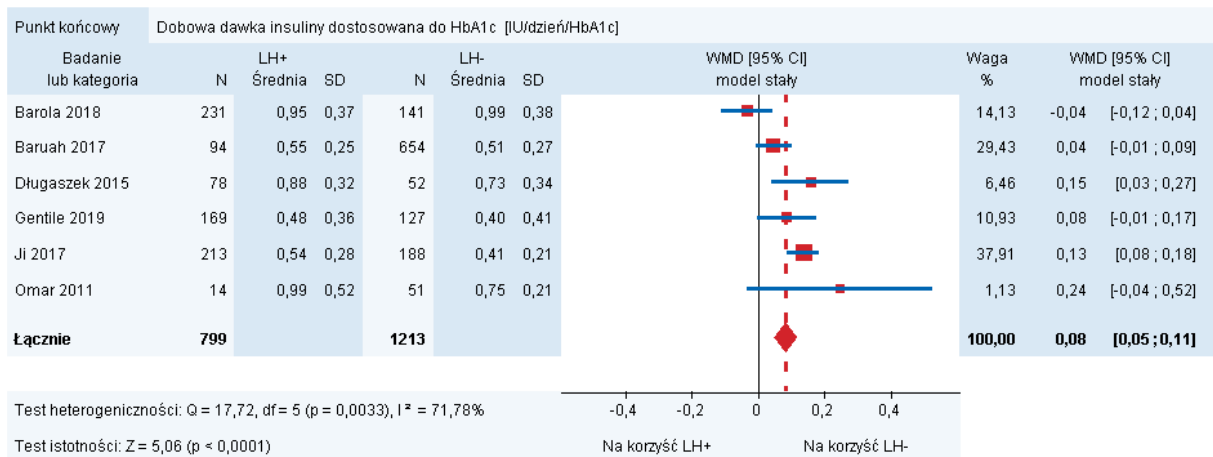
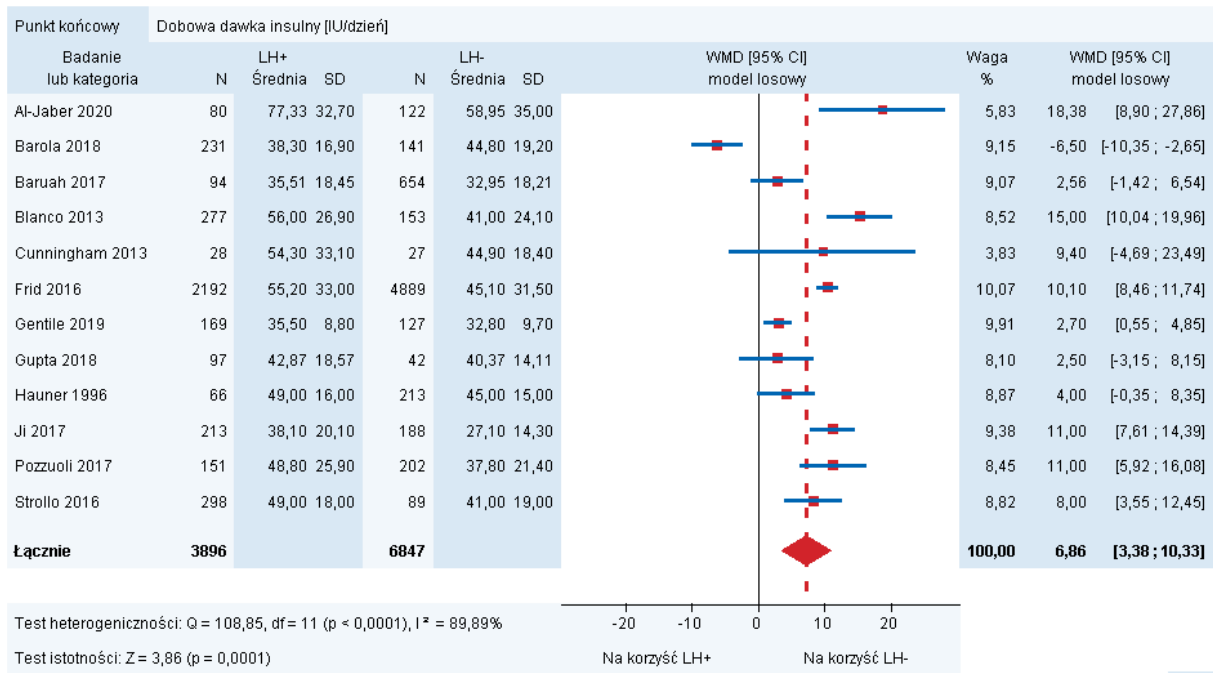


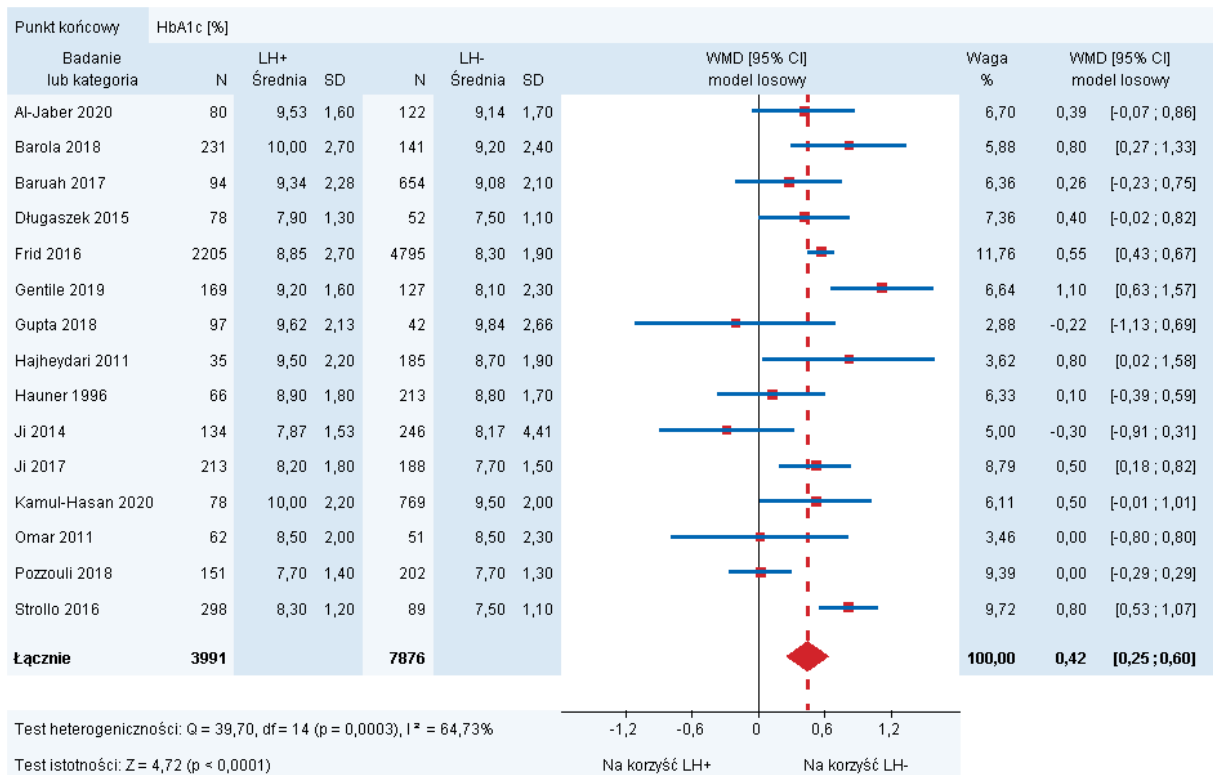
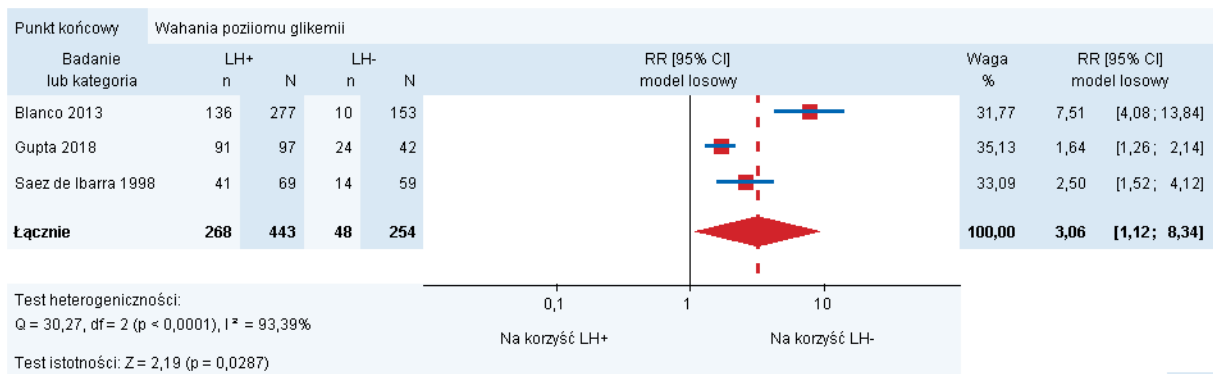
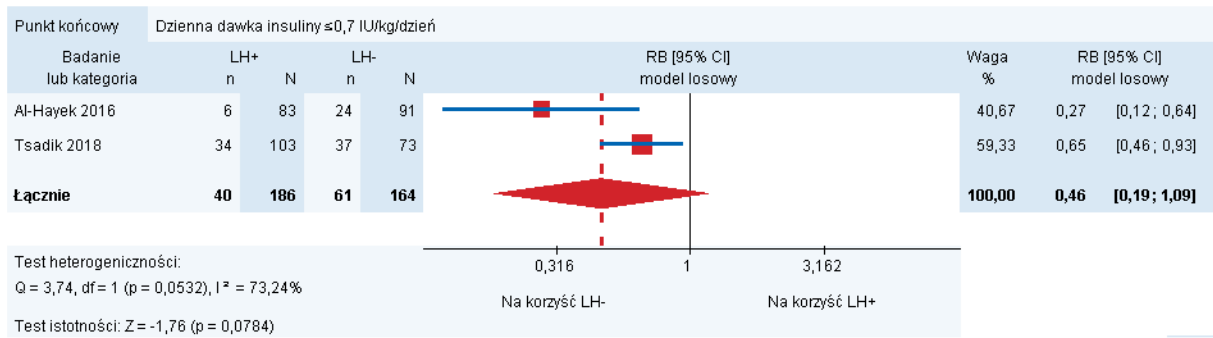


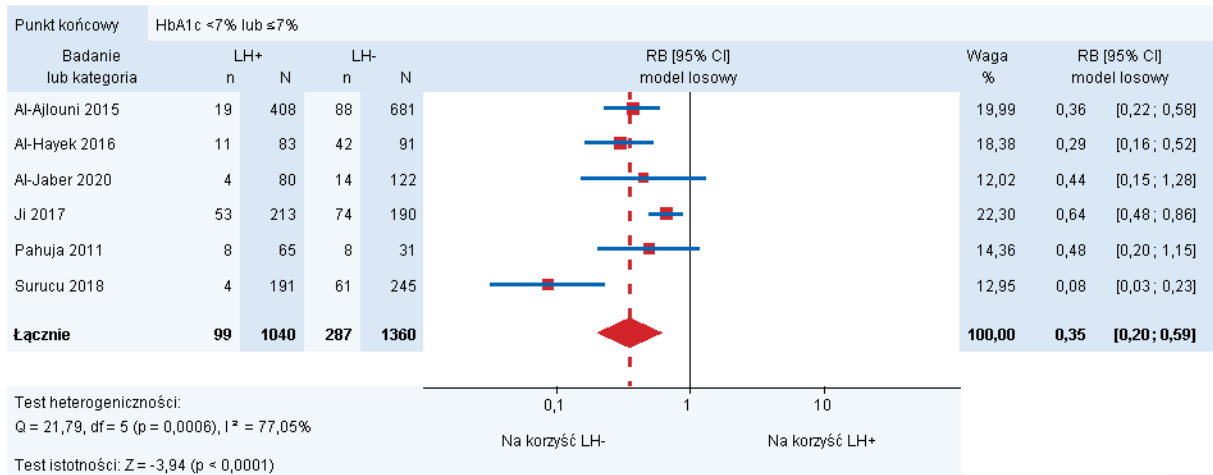
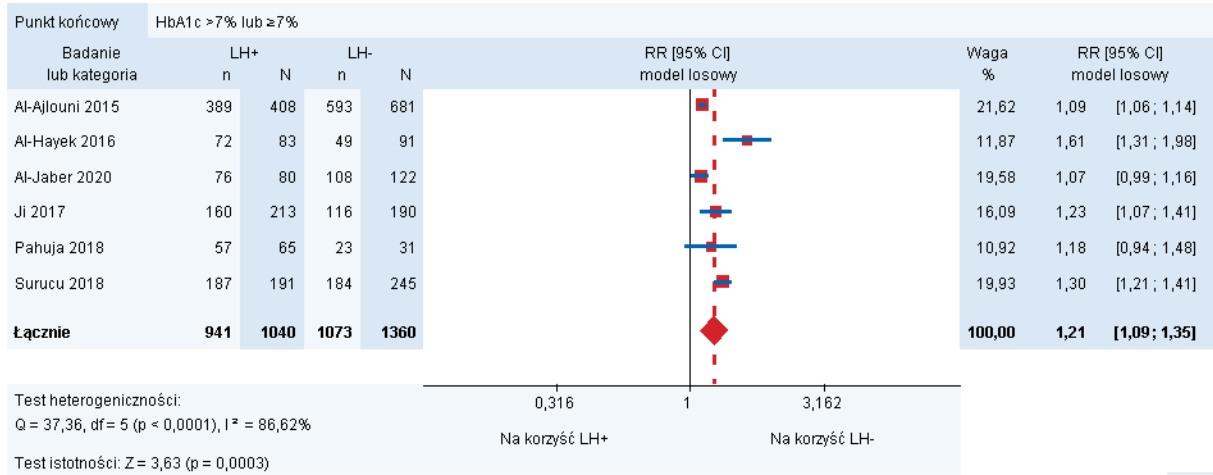
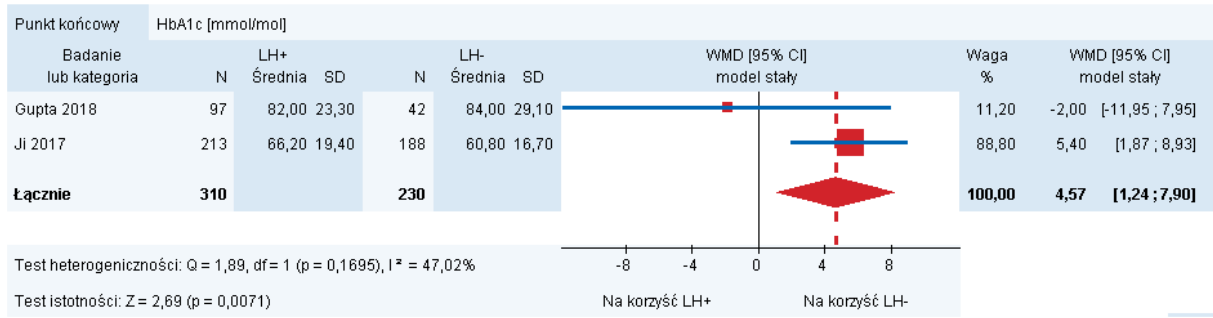


13.2. Wpływ powikłań (lipohipertrofii) na wyrównanie metaboliczne cukrzycy









Aneks F. Definicje punktów końcowych

Tabela 41.
Definicje punktów końcowych

| Badanie | Definicja |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lipohipertrofia (lipodystrofia) | |
| Szczegółowe definicje punktu końcowego dla każdego badania przedstawiono w charakterystykach badań włączonych do analizy klinicznej (Aneks C). | |
| Ból / dyskomfort | |
| De Coninck 2010 | Nie zdefiniowano bólu. |
| Frid 2016 | Nie zdefiniowano bólu. |
| Misnikova 2011 | Ból wyrażony w mm, oceniany w oparciu o skalę wzrokowo-analogową. |
| Puder 2005 | Ból i dyskomfort oceniany w oparciu o skalę wzrokowo-analogową. |
| Inne powikłania skórne | |
| De Coninck 2010 | Nie zdefiniowano siniaczenia. |
| Frid 2016 | Nie zdefiniowano krwawienia i siniaczenia. |
| Ji 2014 | Nie zdefiniowano krwawienia. |
| Tosun 2019 | Powikłania definiowano jako lipodystrofię i/lub krwawienie i/lub siniaczenie. |
| Dobowa dawka insuliny | |
| W badaniach nie przedstawiono definicji dla dobowej dawki insuliny. W zależności od badania, dobową dawkę wyrażano w postaci IU/dzień, IU/kg/dzień, IU/dzień/HbA1c. | |
| Hipoglikemia (objawowa) | |
| Al Hayek 2016* | Wystąpienie ≥ 1 objawu hipoglikemii (kołatanie serca, zmęczenie, potliwość, głód, zawroty głowy, drżenie) i potwierdzenie poziomu glukozy we krwi ≤ 60 mg/dl (3,3 mmol/l) |
| Baruah 2017 | Wystąpienie ≥ 1 objawu hipoglikemii (kołatanie serca, zmęczenie, pocenie, silny głód, zawroty głowy, drżenie), które przestały być obecne poprzez doustne spożycie węglowodanów lub pozajelitowe podanie glukozy, z lub bez potwierdzenia poziomu glukozy we krwi na poziomie ≤ 70 mg/dL na glukometrze lub w okazjonalnym pomiarze laboratoryjnym. |
| Blanco 2013* | Wystąpienie ≥ 1 objawu hipoglikemii (kołatanie serca, zmęczenie, potliwość, głód, zawroty głowy, drżenie) i potwierdzenie poziomu glukozy we krwi ≤ 60 mg/dl (3,3 mmol/l). |
| Długaszek 2015 | Wystąpienie ≥ 1 epizodu objawowej hipoglikemii w ciągu poprzedzającego miesiąca. |
| Frid 2016 | Wystąpienie ≥ 1 objawu hipoglikemii (kołatanie serca, zmęczenie, potliwość, głód, zawroty głowy, drżenie) i potwierdzenie poziomu glukozy we krwi ≤ 60 mg/dl. |
| Gentile 2019 | Wystąpienie ≥ 1 objawu hipoglikemii (kołatanie serca, zmęczenie, potliwość, głód, zawroty głowy, drżenie) i potwierdzenie poziomu glukozy we krwi ≤ 70 mg/dl. |
| Gentile 2020 | Wystąpienie ≥ 1 objawu hipoglikemii (kołatanie serca, zmęczenie, potliwość, głód, zawroty głowy, drżenie, roztrzęsienie, rozdrażnienie, problemy z koncentracją, zaburzenia widzenia, splątanie, tachykardia lub trudności w poruszaniu się), który ustąpił po jedzeniu lub wypiciu słodzonego napoju. |
| Gupta 2018* | Wystąpienie ≥ 1 objawu (kołatanie serca, zmęczenie, potliwość, silny głód, zawroty głowy, drżenie) i potwierdzenie poziomu glukozy we krwi ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l) |
| Ji 2017 | Wystąpienie hipoglikemii (zgłoszonej samodzielnie) w ciągu ostatnich 6 miesięcy. |
| Pozzouli 2017 | Wystąpienie klasycznych objawów hipoglikemii w ciągu ostatnich 3 miesięcy, związanych z wartością samodzielnego pomiaru glukozy < 70 mg/dl lub które zostały złagodzone po spożyciu napoju zawierającego glukozę. |
| Strollo 2016* | Wystąpienie ≥ 1 objawu hipoglikemii (kołatanie serca, zmęczenie, potliwość, głód, zawroty głowy, drżenie) oraz potwierdzenie poziomu glukozy we krwi na poziomie ≤ 70 mg/dl |
| Surucu 2018 | Wystąpienie ≥ 1 objawu hipoglikemii (kołatanie serca, zmęczenie, potliwość, głód, zawroty głowy, drżenie) i potwierdzenie poziomu glukozy we krwi ≤ 60 mg/dl na glukometrze. |
| Tsadiq 2018* | Wystąpienie ≥ 1 objawów hipoglikemii (słaba koncentracja, drażliwość, kołatanie serca, zmęczenie, pocenie, silny głód, zawroty głowy, drżenie) i potwierdzenie poziomu glukozy na glukometrze ≤ 70 mg/dl. |
| Niewyjaśniona hipoglikemia | |

| Badanie | Definicja |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Al Hayek 2016 | Wystąpienie ≥ 1 epizodu hipoglikemii w tygodniu, dla którego brak jest zdefiniowania zdarzenia wywołującego takiego jak zmiana leków, diety lub aktywności. |
| Blanco 2013 | Wystąpienie ≥ 1 epizodu hipoglikemii w tygodniu, dla którego brak jest zdefiniowania zdarzenia wywołującego takiego jak zmiana leków, diety lub aktywności. |
| Frid 2016 | Wystąpienie ≥ 1 epizodu hipoglikemii w tygodniu, dla którego brak jest zdefiniowania zdarzenia wywołującego takiego jak zmiana leków, diety lub aktywności. |
| Gentile 2020 | Wystąpienie ≥ 1 epizodu hipoglikemii w tygodniu, dla którego brak jest zdefiniowania zdarzenia wywołującego takiego jak zmiana leków, diety lub aktywności. |
| Gupta 2018 | Wystąpienie ≥ 1 epizodu hipoglikemii w tygodniu, dla którego brak jest zdefiniowania zdarzenia wywołującego takiego jak zmiana leków, diety lub aktywności. |
| Strollo 2016 | Wystąpienie ≥ 1 epizodu hipoglikemii w tygodniu, dla którego brak jest zdefiniowania zdarzenia wywołującego takiego jak zmiana leków, diety lub aktywności. |
| Surucu 2018 | Wystąpienie ≥ 1 epizodu hipoglikemii w tygodniu, dla którego brak jest zdefiniowania zdarzenia wywołującego takiego jak zmiana leków, diety lub aktywności. |
| Tsadiq 2018 | Wystąpienie ≥ 1 epizodu hipoglikemii w tygodniu, dla którego brak jest zdefiniowania zdarzenia wywołującego takiego jak zmiana leków, diety lub aktywności. |
| Bezbjawa hipoglikemia | |
| Pozzouli 2017 | Sporadyczny odczyt samodzielnego pomiaru glukozy < 70 mg/dl bez wystąpienia objawów hipoglikemii w ciągu ostatnich 3 miesięcy. |
| Ciężka hipoglikemia | |
| Pozzouli 2017 | Utrata przytomności z powodu hipoglikemii lub epizody hipoglikemii wymagające pomocy osób trzecich w ciągu ostatnich 12 miesięcy. |
| Hipoglikemia (ogółem) | |
| Kamrul-Hasan 2020 | Stężenie glukozy $< 3,9$ mmol/l z lub bez objawów hipoglikemii. |
| Wahania poziomu glikemii | |
| Blanco 2013 | Oscylacje stężenia glukozy we krwi w zakresie: od < 60 mg/dl (3,3 mmol/l) do > 250 mg/dl (13,9 mmol/l) co najmniej 3 razy w tygodniu. |
| Frid 2016 | Nieprzewidywane i niewyjaśnione oscylacje stężenia glukozy we krwi w zakresie: od < 60 mg/dL (3,3 mmol/l) do > 250 mg/dl (13,9 mmol/l) co najmniej 3 razy w tygodniu, dla których wzór pojawiania się był obecny przez co najmniej 6 mies. |
| Gupta 2018 | Wahania poziomu glukozy we krwi w zakresie: od < 70 mg/dl (3,9 mmol/l) do > 250 mg/dl (13,8 mmol/l) co najmniej 3 razy w tygodniu oraz ich występowanie w sposób nieprzewidywalny i niewyjaśniony przez co najmniej 6 ostatnich miesięcy. |
| Gentile 2019 | Nieprzewidywalna i niewyjaśniona zmiana glikemii w zakresie: < 60 mg/dl do > 250 mg/dl występująca raz lub więcej razy w ciągu tego samego dnia lub w ciągu różnych dni jednego tygodnia podczas ostatniego miesiąca. |
| Gentile 2020 | Nieprzewidywalna i niewyjaśniona zmiana glikemii w zakresie: < 60 mg/dl do > 250 mg/dl występująca co najmniej raz w tyg. w ciągu 3 mies. poprzedzających kwalifikację do badania oraz przez co najmniej 3 tyg. w trakcie trwania pierwszego i drugiego trymestru badania. |
| Saez de Ibarra 1998 | Więcej niż niewyjaśnione 2 fluktuacje glikemii w tygodniu (hipoglikemia / hiperglikemia). |
| HbA1c | |
| W badaniach nie przedstawiono definicji dla HbA1c. W zależności od badania, poziom HbA1c wyrażano w postaci wartości procentowej lub mmol/mol. | |

*W badaniu nie zaprezentowano wyników dla hipoglikemii. Definicję hipoglikemii przedstawiono w ramach uzupełnienia definicji dla ocenianego punktu końcowego, jakim jest niewyjaśniona hipoglikemia.

Aneks G. Badania wykluczone z analizy

Tabela 42.
Zestawienie badań wykluczonych z analizy klinicznej dla porównania jednokrotnego stosowanie igły vs wielokrotne stosowanie igły

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|-----|-------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. | Kamrul-Hasan 2020 | Populacja | Badanie przeprowadzone w większości na pacjentach stosujących strzykawkę (68%), brak wyników w warstwach dla pacjentów stosujących peny | Insulin Injection Practice and Injection Complications - Results from the Bangladesh Insulin Injection Technique Survey. | Eur Endocrinol. 2020 Apr;16(1):41-48. doi: 10.17925/EE.2020.16.1.41. Epub 2020 Feb 28. |
| 2. | Tsadiq 2020 | Populacja | Pacjenci poddani insulinoterapii wyłącznie za pomocą strzykawek | Insulin injection practices among youngsters with diabetes in T kur Anbesa Specialized Hospital, Ethiopia | Journal of Diabetes and Metabolic Disorders. 2020;; |
| 3. | Hernar 2017 | Populacja | Mieszana populacja pod względem typu insulinoterapii (MDI, CSII) - brak odrębnych wyników w podgrupie pacjentów stosujących MDI | Differences in depression, treatment satisfaction and injection behaviour in adults with type 1 diabetes and different degrees of lipohypertrophy. | J Clin Nurs. 2017 Dec;26(23-24):4583-4596. doi: 10.1111/jocn.13801. |
| 4. | Al Hayek 2018 | Populacja | Pacjenci otrzymujący insulinę za pomocą pomp insulinowych | Skin-Related Complications Among Adolescents With Type 1 Diabetes Using Insulin Pump Therapy | Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes. 2018;11: |
| 5. | Binder 2015 | Populacja | Pacjenci otrzymujący insulinę za pomocą pomp insulinowych | Frequency of dermatological side effects of continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes. | Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2015 Apr;123(4):260-4. |
| 6. | Karlin 2016 | Populacja | Pacjenci otrzymujący insulinę za pomocą pomp insulinowych | Duration of Infusion Set Survival in Lipohypertrophy Versus Nonlipohypertrophied Tissue in Patients with Type 1 Diabetes. | Diabetes Technol Ther. 2016 Jul;18(7):429-35. |
| 7. | Overland 2009 | Populacja | Pacjenci otrzymujący insulinę za pomocą pomp insulinowych | Lipohypertrophy: does it matter in daily life? A study using a continuous glucose monitoring system. | Diabetes Obes Metab. 2009 May;11(5):460-3. |
| 8. | Rabbone 2018 | Populacja | Pacjenci stosujący insulinę z wykorzystaniem pomp insulinowych | Insulin pump breakdown and infusion set failure in Italian children with type 1 diabetes: A 1-year prospective observational study with suggestions to minimize clinical impact. | Diabetes Obes Metab. 2018 Nov;20(11):2551-2556. |
| 9. | Dagdelen 2018 | Populacja | Pacjenci uwzględnieni w badaniu Frid 2016 | Turkish Insulin Injection Techniques Study: Complications of Injecting Insulin Among Turkish Patients with Diabetes, Education They Received, and the Role of Health Care Professional as Assessed by Survey Questionnaire. | Diabetes Ther. 2018 Aug;9(4):1615-1628. |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|-----|------------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10. | Famulla 2016 | Populacja | Wszyscy pacjenci z lipohipertrfią | Insulin Injection Into Lipohypertrophic Tissue: Blunted and More Variable Insulin Absorption and Action and Impaired Postprandial Glucose Control. | Diabetes Care. 2016 Sep;39(9):1486-92. |
| 11. | Pahuja 2019 | Interwencja | Definicja niezgodna z PICO (jednokrotne użycie igły obejmowało pacjentów stosujących jedną igłę do 1 tyg.) | Exploring the factors associated with lipohypertrophy in insulin-treated type 2 diabetes patients in a tertiary care hospital in Mumbai, India | International Journal of Diabetes in Developing Countries. 2019; 39:426-431 |
| 12. | Al Hayek 2020 | Metodyka | Dotyczy porównania igieł o różnych długościach | Evaluating the User Preference and Level of Insulin Self-Administration Adherence in Young Patients With Type 1 Diabetes: Experience With Two Insulin Pen Needle Lengths. | Cureus. 2020 Jun 17;12(6):e8673 |
| 13. | Goodarzi 2020 | Metodyka | Badanie dotyczące polimorfizmu genów | Classification of type 2 diabetes genetic variants and a novel genetic risk score association with insulin clearance | Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2020;105:1251-1260 |
| 14. | Klarskov 2020 | Metodyka | Badanie dla urządzenia ROTO | A New Medical Device for Improved Rotation of Insulin Injections in Type 1 Diabetes Mellitus: A Proof-of-Concept Study. | J Diabetes Sci Technol. 2020 Aug 24:1932296820950688 |
| 15. | Kodikara 2020 | Metodyka | Dotyczy ryzyka podania domięśniowego u pacjentów w zależności od długości igły | Assessment of distance from skin surface to muscle for evaluation of the risk of inadvertent intramuscular insulin injection at potential injection sites among patients attending a tertiary care children's hospital in Sri Lanka-an observational study. | Arch Pediatr. 2020 Jul;27(5):244-249 |
| 16. | Saxena 2020 | Metodyka | Dotyczy identyfikacji genów zaangażowanych w rozwój LH u pacjentów z cukrzycą | The common pathophysiologic threads between Asian Indian diabetic's 'Thin Fat Phenotype' and partial lipodystrophy: the peripheral adipose tissue transcriptomic evidences | Adipocyte. 2020;9:253-263 |
| 17. | Chan 2011 | Metodyka | Dotyczy terapii lipodystrofii | Clinical effects of long-term metreleptin treatment in patients with lipodystrophy. | Endocr Pract. 2011 Nov-Dec;17(6):922-32. |
| 18. | Young 1984 | Metodyka | Ocena absorpcji insuliny z miejsca objętego lipohipertrfią | Diabetic lipohypertrophy delays insulin absorption. | Diabetes Care. 1984 Sep-Oct;7(5):479-80. |
| 19. | Anderson 1994 | Metodyka | Ocena akceptowalności penów firmy BD | A multicentre study of the B-D(®) (Becton Dickinson) Pen as a delivery system for human insulin | Practical Diabetes. 1994;11:36-38 |
| 20. | NCT04090242 2019 | Metodyka | Ocena aplikacji komórkowej i penów firmy BD | Impact of App Based Diabetes Training Program in Conjunction With the BD Nano Pen Needle in People With T2 Diabetes | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04090242 . 2019;: |
| 21. | Siegmund 2009 | Metodyka | Ocena nawyków i preferencji wśród pacjentów używających penów | Comparison of usability and patient preference for insulin pen needles produced with different production techniques: "thin-wall" needles compared to "regular-wall" needles: An open-label study | Diabetes Technology and Therapeutics. 2009;11:523-528 |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|-----|----------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 22. | Yuan 2016 | Metodyka | Ocena nowych miejsc podania insuliny (wewnętrzna część uda) | Can the upper inner side of the thigh become a new option for insulin injection? | Curr Med Res Opin. 2016 Jul;32(7):1319-24. |
| 23. | Jordan 2013 | Metodyka | Ocena skuteczności programu edukacyjnego | The Tayside insulin management course: an effective education programme in type 1 diabetes. | Int J Clin Pract. 2013 May;67(5):462-8. |
| 24. | De Berardis 2018 | Metodyka | Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i akceptowalności dwóch rozmiarów igieł | Efficacy, safety and acceptability of the new pen needle 34G x 3.5 mm: a crossover randomized non-inferiority trial; AGO 02 study. | Curr Med Res Opin. 2018 Sep;34(9):1699-1704. |
| 25. | Adh kari 2018 | Metodyka | Ocena wiedzy i techniki podawania insuliny przez pielęgniarki | Assessment of Insulin Injection Practice of Nurses Working in a Tertiary Healthcare Center of Nepal. | Nurs Res Pract. 2018 Aug 1;2018:9375067. |
| 26. | Campinos 2017 | Metodyka | Ocena wpływu edukacji w zakresie techniki iniekcji | An Effective Intervention for Diabetic Lipohypertrophy: Results of a Randomized, Controlled, Prospective Multicenter Study in France. | Diabetes Technol Ther. 2017 Nov;19(11):623-632. |
| 27. | Gorska-Ciebiada 2020 | Metodyka | Ocena wpływu edukacji w zakresie techniki iniekcji | Improved insulin injection technique, treatment satisfaction and glycemic control: Results from a large cohort education study. | J Clin Transl Endocrinol. 2020 Feb 4;19:100217. |
| 28. | Misnikova 2017 | Metodyka | Ocena wpływu edukacji w zakresie techniki insuliny | A Randomized Controlled Trial to Assess the Impact of Proper Insulin Injection Technique Training on Glycemic Control. | Diabetes Ther. 2017 Dec;8(6):1309-1318. |
| 29. | Praestmark 2016 | Metodyka | Ocena wpływu kształtu igieł na ból w trakcie iniekcji | Pen needle design influences ease of insertion, pain, and skin trauma in subjects with type 2 diabetes | BMJ open diabetes research and care. 2016;4: |
| 30. | Ferland 1975 | Metodyka | Ocena wpływu pojedynczej dawki insuliny na rozwój atrofii | Single peak insulin in the treatment of insulin induced fat atrophy | Journal of Pediatrics. 1975;86:741-743 |
| 31. | Smith 2017 | Metodyka | Ocena wpływu programu edukacyjnego na rozwój lipohipertrofii | UK lipohypertrophy interventional study. | Diabetes Res Clin Pract. 2017 Apr;126:248-253. |
| 32. | Arendt-Nielsen 2006 | Metodyka | Ocena wpływu średnicy igły na ból i krwawienie | Pain following controlled cutaneous insertion of needles with different diameters | Somatosensory and Motor Research. 2006;23:37-43 |
| 33. | Nagai 2013 | Metodyka | Porównanie wielkości igieł | Comparison between shorter straight and thinner microtapered insulin injection needles | Diabetes technology & therapeutics. 2013;15:550-555 |
| 34. | Demir 2016 | Metodyka | Porównanie rodzajów występowania lipohipertrofii | Partial lipodystrophy of the limbs in a diabetes clinic setting. | Prim Care Diabetes. 2016 Aug;10(4):293-9. |
| 35. | Herman 2005 | Metodyka | Porównanie CSII vs MDI | A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes | Diabetes care. 2005;28:1568-1573 |
| 36. | Bergental 2015 | Metodyka | Porównanie długości igieł | Safety and efficacy of insulin therapy delivered via a 4mm pen needle in obese patients with diabetes. | Mayo Clin Proc. 2015 Mar;90(3):329-38. |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|-----|------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 37. | Hirsch 2010 | Metodyka | Porównanie długości igieł | Comparative glycemetic control, safety and patient ratings for a new 4 mm x 32G insulin pen needle in adults with diabetes. | Curr Med Res Opin. 2010 Jun;26(6):1531-41. |
| 38. | Ross SA 1999 | Metodyka | Porównanie długości igieł | Evaluation of 8 mm insulin pen needles in people with type 1 and type 2 diabetes | Practical diabetes international. 1999;16:145-148 |
| 39. | Thomas 1989 | Metodyka | Porównanie jedno i wielokrotnego stosowania strzykawek | Disposable insulin syringe reuse and aseptic practices in diabetic patients. | J Gen Intern Med. 1989 Mar-Apr;4(2):97-100. |
| 40. | Hirsch 2012 | Metodyka | Porównanie wiekości igieł | Impact of a modified needle tip geometry on penetration force as well as acceptability, preference, and perceived pain in subjects with diabetes | Journal of diabetes science and technology. 2012;6:328-335 |
| 41. | Kreugel 2009 | Metodyka | Porównanie wiekości igieł | The influence of needle length on glycemetic control and patient preference in obese diabetic patients | Diabetes. 2009;58: |
| 42. | Kreugel 2011 | Metodyka | Porównanie wiekości igieł | Randomized trial on the influence of the length of two insulin pen needles on glycemetic control and patient preference in obese patients with diabetes. | Diabetes Technol Ther. 2011 Jul;13(7):737-41. |
| 43. | Norman 2012 | Metodyka | Praca poglądowa | Improving patient acceptance of insulin therapy by improving needle design. | J Diabetes Sci Technol. 2012 Mar 1;6(2):336-8. |
| 44. | Pfützner 2008 | Metodyka | Praca poglądowa | Insulin delivery with FlexPen®: Dose accuracy, patient preference and adherence | Expert Opinion on Drug Delivery. 2008;5:915-925 |
| 45. | Ridyard 2016 | Metodyka | Przegląd systematyczny dotyczący oceny różnych sposobów podaży leków przez pacjenta | A Systematic Review of Patients' Perspectives on the Subcutaneous Route of Medication Administration | Patient. 2016;9:281-292 |
| 46. | NCT02271594 2014 | Metodyka | Publikacja dodatkowa do badania oceniającego skuteczność leczenia lipohipertrofii | Treating Diabetic Lipohypertrophy With Intensive Education Versus Standard Care | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02271594 . 2014;: |
| 47. | Hansen 2011 | Metodyka | Samodzielna insulinoterapia u chorych z dysfunkcją zręcznościową | Needle with a novel attachment versus conventional screw-thread needles: a preference and usability test among adults with diabetes and impaired manual dexterity | Diabetes technology & therapeutics. 2011;13:579-585 |
| 48. | Crouch 1979 | Metodyka | Wielokrotne wykorzystanie igieł do strzykawek | Reuse of disposable syringe-needle units in the diabetic patient. | Diabetes Care. 1979 Sep-Oct;2(5):418-20. |
| 49. | Cui 2016 | Metodyka | Wielokrotne wykorzystanie igieł do strzykawek | Status and expenses: re-use of insulin syringe needles in the diabetic patients in Beijing | Value in health. Conference: ISPOR 19th annual european congress. Austria. Conference start: 20161029. Conference end: 20161102. 2016;19:A860 |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|-----|-----------------|---------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| 50. | Stepanas 1982 | Metodyka | Wielokrotne wykorzystanie strzykawek | Reuse of disposable insulin syringes. | Med J Aust. 1982 Apr 3;1(7):311-3. |
| 51. | Xu 2019 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Prevalence and contributing risk factors of insulin-induced lipotrophy among people with diabetes in China | Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2019;35: |
| 52. | Schuler 1992 | Punkty końcowe | Brak możliwości porównania dla ocenianych punktów końcowych | Is the reuse of needles for insulin injection systems associated with a higher risk of cutaneous complications? | Diabetes Res Clin Pract. 1992 Jun;16(3):209-12. |
| 53. | Al Ajlouni 2016 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Prevalence of lipohypertrophy and associated risk factors in insulin-treated patients with type 2 diabetes mellitus | Int J Endocrinol Metab. 2015 April; 13(2):e20776 |
| 54. | Alemzadeh 2003 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Glucose sensor evaluation of glycemic instability in pediatric type 1 diabetes mellitus. | Diabetes Technol Ther. 2003;5(2):167-73. |
| 55. | Alexander 1988 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Disposal of plastic insulin syringes and needles | Practical Diabetes. 1988;5:122-123 |
| 56. | Al-Hayek 2015 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Frequency and associated risk factors of recurrent diabetic ketoacidosis among Saudi adolescents with type 1 diabetes mellitus. | Saudi Med J. 2015 Feb;36(2):216-20. |
| 57. | Angamo 2013 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Determinants of Glycemic Control among Insulin Treated Diabetic Patients in Southwest Ethiopia: Hospital Based Cross Sectional Study | PLoS ONE. 2013;8: |
| 58. | Aziz 1984 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Recurrent use of disposable syringe-needle units in diabetic children. | Diabetes Care. 1984 Mar-Apr;7(2):118-20. |
| 59. | Berard 2015 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Injection technique practices in a population of Canadians with diabetes: results from a recent patient/diabetes educator survey. | Can J Diabetes. 2015 Apr;39(2):146-51. doi: 10.1016/j.jcjd.2014.10.003. |
| 60. | Bertuzzi 2017 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Ultrasound characterization of insulin induced lipohypertrophy in type 1 diabetes mellitus. | J Endocrinol Invest. 2017 Oct;40(10):1107-1113. |
| 61. | Calliari 2018 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Insulin Injection Technique Questionnaire: Results of an international study comparing Brazil, Latin America and World data | Diabetology and Metabolic Syndrome. 2018;10: |
| 62. | Chlup 1990 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | A prospective study of the hazards of multiple use of disposable syringes and needles in intensified insulin therapy. | Diabet Med. 1990 Aug;7(7):624-7. |
| 63. | Collins 1983 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Safety of reusing disposable plastic insulin syringes. | Lancet. 1983 Mar 12;1(8324):559-61. |
| 64. | Cunha 2017 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Insulin therapy waste produced in the households of people with diabetes monitored in Primary Care. | Rev Bras Enferm. 2017 May-Jun;70(3):618-625. |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|-----|-------------------------|---------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 65. | Dagdelen 2018 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Turkish Insulin Injection Technique Study: Population Characteristics of Turkish Patients with Diabetes Who Inject Insulin and Details of Their Injection Practices as Assessed by Survey Questionnaire. | Diabetes Ther. 2018 Aug;9(4):1629-1645. |
| 66. | De Salvo 2015 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Effect of lipohypertrophy on accuracy of continuous glucose monitoring in patients with type 1 diabetes | Diabetes Care. 2015;38:e166-e167 |
| 67. | De Villiers F.P.R. 2005 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Lipohypertrophy - A complication of insulin injections [10] | South African Medical Journal. 2005;95:858-859 |
| 68. | De Villiers F.P.R. 2006 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Lipohypertrophy - A complication of insulin injections | Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa. 2006;11:64-66 |
| 69. | Gentile 2011 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Metabolic consequences of incorrect insulin administration techniques in aging subjects with diabetes. | Acta Diabetol. 2011 Jun;48(2):121-5. |
| 70. | Gentile 2016 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | A suitable palpation technique allows to identify skin lipohypertrophic lesions in insulin-treated people with diabetes. | Springerplus. 2016 May 5;5:563. |
| 71. | Grassi 2014 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Optimizing insulin injection technique and its effect on blood glucose control. | J Clin Transl Endocrinol. 2014 Jul 23;1(4):145-150. |
| 72. | Guan 2018 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | An analysis on the factors associated with reuse of insulin pen needles in type 2 diabetic patients in China | Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences. 2018;27:51-58 |
| 73. | Hajheydari 2011 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Frequency of lipodystrophy induced by recombinant human insulin | European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2011; 15:1196-1201 |
| 74. | Hauner 1996 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors | Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1996; 104:106-110 |
| 75. | Haslacher 2018 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Type 1 diabetes care: Improvement by standardization in a diabetes rehabilitation clinic. An observational report | PLoS ONE. 2018;13: |
| 76. | Hirose 2013 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Identification and comparison of insulin pharmacokinetics injected with a new 4-mm needle vs 6- and 8-mm needles accounting for endogenous insulin and C-peptide secretion kinetics in non-diabetic adult males. | J Diabetes Investig. 2013 May 6;4(3):287-96. |
| 77. | Hodge. 1980 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Multiple use of disposable insulin syringe-needle units | Journal of the American Medical Association. 1980;244:266-267 |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|-----|-------------------------|---------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 78. | JPRN-UMIN000012377 2014 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | The cross over comparison of usability and patient preference for two new insulin pen needles in type 1 diabetes | http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012377 . 2014;: |
| 79. | Kakourou 1994 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Limited joint mobility and lipodystrophy in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. | Pediatr Dermatol. 1994 Dec;11(4):310-4. |
| 80. | Kalra 2017 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Indian Injection Technique Study: Injecting Complications, Education, and the Health Care Professional. | Diabetes Ther. 2017 Jun;8(3):659-672. |
| 81. | Kalra 2017 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Indian Injection Technique Study: Population Characteristics and Injection Practices. | Diabetes Ther. 2017 Jun;8(3):637-657. |
| 82. | Kalra 2018 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Pediatric Insulin Injection Technique: A Multi-Country Survey and Clinical Practice Implications. | Diabetes Ther. 2018 Dec;9(6):2291-2302. |
| 83. | Khutsoane 2008 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Biphasic insulin aspart 30 treatment improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting: experience from the PRESENT study. | Diabetes Obes Metab. 2008 Mar;10(3):212-22. |
| 84. | Klimontov 2018 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Insulin-induced lipohypertrophy: Clinical and ultrasound characteristics | Diabetes Mellitus. 2018;21:255-263 |
| 85. | Li 2016 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Injection sites lipohypertrophy among 736 patients with type 2 diabetes of different-grade hospitals | International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2016;9:13178-13183 |
| 86. | Marran 2014 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | SKINNY – SKIN thickness and needles in the young | SAJCH South African Journal of Child Health. 2014;8:92-95 |
| 87. | NA 1983 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Disposable or non-disposable syringes and needles for diabetics? Strathclyde Diabetic Group. | Br Med J (Clin Res Ed). 1983 Jan 29;286(6362):369-70. |
| 88. | Olamoyegun 2018 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Audit of insulin prescription patterns and associated burden among diabetics in a tertiary health institution in Nigeria. | Afr Health Sci. 2018 Dec;18(4):852-864. |
| 89. | Omar 2011 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Lipohypertrophy in children and adolescents with type 1 diabetes and the associated factors | BMC Research Notes. 2011; 4:290 |
| 90. | Partanen 2000 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Insulin injection practices | Practical Diabetes International. 2000;17:252-254 |
| 91. | Patil 2017 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Assessment of insulin injection techniques among diabetes patients in a tertiary care centre. | Diabetes Metab Syndr. 2017 Nov;11 Suppl 1:S53-S56. |
| 92. | Poteet 1987 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Outcome of multiple usage of disposable syringes in the insulin-requiring diabetic. | Nurs Res. 1987 Nov-Dec;36(6):350-2. |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|------|---------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 93. | Reid 2012 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Changing practice for safe insulin administration. | Nurs Times. 2012 Mar 6-12;108(10):22, 24, 26. |
| 94. | Saez de Ibarra 1998 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Factors related to lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients: role of educational intervention | Practical Diabetes International. 1998; 15(1): 9-11 |
| 95. | Sim 2014 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | The appropriateness of the length of insulin needles based on determination of skin and subcutaneous fat thickness in the abdomen and upper arm in patients with type 2 diabetes | Diabetes and Metabolism Journal. 2014;38:120-133 |
| 96. | Song 2018 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Insulin Injection Technique in China Compared with the Rest of the World. | Diabetes Ther. 2018 Dec;9(6):2357-2368. |
| 97. | Spain 2016 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Self-reported Barriers to Adherence and Persistence to Treatment With Injectable Medications for Type 2 Diabetes. | Clin Ther. 2016 Jul;38(7):1653-1664.e1. |
| 98. | Stephens 2003 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Subcutaneous insulin without a needle: A pilot evaluation of the J-Tip® delivery system | Practical Diabetes International. 2003;20:47-50 |
| 99. | Trief 2016 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Incorrect insulin administration: A problem that warrants attention | Clinical Diabetes. 2016;34:25-33 |
| 100. | Tsadik 2018 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Effect of insulin-induced lipodystrophy on glycemic control among children and adolescents with diabetes in Tikur Anbessa specialized hospital, Addis Ababa, Ethiopia | Journal of Diabetes Research. 2018; 2018: 1-7 |
| 101. | Tsadik 2017 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Insulin Induced Lipohypertrophy and Glycemic Control among Children and Adolescents with Diabetes in Tikur Anbessa Specialized Hospital, Addis Ababa, Ethiopia | http://etd.aau.edu.et/bitstream/handle/123456789/13040/Afewerki%20Gebreemeskel.pdf?sequence=1&isAllowed=y |
| 102. | Deeb 2019 | Punkty końcowe | Brak wyników w populacji otrzymujących insulinę metodą MDI | Impact of Insulin Injection and Infusion Routines on Lipohypertrophy and Glycemic Control in Children and Adults with Diabetes. | Diabetes Ther. 2019 Feb;10(1):259-267. |
| 103. | Gentile 2016 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych (komentarz do wykluczonego badania Al. Ajlouni 2016) | Lipodystrophy and associated risk factors in insulin-treated people with diabetes | Int J Endocrinol Metab. 2016 April; 14(2):e33997 |
| 104. | Chen 2020 | Typ publikacji | Abstrakt | Pb2 adherence to injectable antidiabetic therapies (iat) among patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in China: results from a cross-sectional survey study | Value in Health. 2020;23:S13 |
| 105. | Dos Santos 2019 | Typ publikacji | Abstrakt | Acquired lipodystrophy among children and adolescents attending a diabetes camp | Pediatric Diabetes. 2019;20:246 |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|------|-------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 106. | Nash 2020 | Typ publikacji | Abstrakt | Is there a gap in the knowledge of adults with Cystic Fibrosis-Related Diabetes (CFRD) regarding correct insulin injection technique? | Journal of Cystic Fibrosis. 2020;19:S128 |
| 107. | Foss-Freitas 2020 | Typ publikacji | Przegląd systematyczny dotyczący rozpoznawania i leczenia lipodystrofii | Diagnostic strategies and clinical management of lipodystrophy. | Expert Rev Endocrinol Metab. 2020 Mar;15(2):95-114. doi: 10.1080/17446651.2020.1735360. |
| 108. | Adams 2014 | Typ publikacji | Abstrakt | The impact of a dedicated specialist service on clinical outcomes in patients with lipodystrophy and/or severe insulin resistance | Diabetic Medicine. 2014;31:177 |
| 109. | Ayad 2014 | Typ publikacji | Abstrakt | Epidemiology of lipohypertrophy versus lipoatrophy among type1 diabetic school children in Menofia, Egypt | Pediatric Diabetes. 2014;15:110 |
| 110. | Barola 2016 | Typ publikacji | Abstrakt | Presence of lipohypertrophy and its relation to insulin injection practices in patients with type 1 diabetes mellitus | Value in Health. 2016;19:A896 |
| 111. | Bergental 2013 | Typ publikacji | Abstrakt | Insulin therapy with a 4mm x 32G pen needle vs. larger needles in obese subjects | Diabetes. 2013;62:A250 |
| 112. | Buyruk 2019 | Typ publikacji | Abstrakt | Prevalence and risk factors of lipohypertrophy and lipoatrophy in diabetes patients receiving insulin therapy | Diabetes. 2019;68: |
| 113. | Casciano 2009 | Typ publikacji | Abstrakt | A quantitative assessment of patients' barriers to insulin | Diabetologia. 2009;52:S380 |
| 114. | Charter 2015 | Typ publikacji | Abstrakt | The assessment of value for medical devices: A case study on injection technique education in insulin delivery | Value in Health. 2015;18:A364 |
| 115. | Chen 2012 | Typ publikacji | Abstrakt | Clinical survey to assess outcomes in diabetes patients using pen needles of different lengths | Value in Health. 2012;15:A660 |
| 116. | Chen 2019 | Typ publikacji | Abstrakt | Injection technique (IT) training in subjects injecting into lipohypertrophy (LH)-the Tianjin randomized controlled trial (RCT) | Diabetes. 2019;68: |
| 117. | Chen 2019 | Typ publikacji | Abstrakt | Insulin cost-saving estimate for injection technique (IT) training in subjects injecting into lipohypertrophy (LH) | Diabetes. 2019;68: |
| 118. | Choleau 2011 | Typ publikacji | Abstrakt | Study of insulin injection technique in type 1 diabetes children and adolescents | Pediatric Diabetes. 2011;12:97 |
| 119. | Chumak 2016 | Typ publikacji | Abstrakt | Diagnostic features of lipodystrophy in children with type 1 diabetes | Hormone Research in Paediatrics. 2016;86:199 |
| 120. | Cui 2015 | Typ publikacji | Abstrakt | Re-use of insulin syringe needles and its extra disease burden for diabetic patients in Beijing | Value in Health. 2015;18:A368 |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|------|-------------------------|---------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 121. | Davidenko 2014 | Typ publ kacji | Abstrakt | Estimation risk model of insulin induced lipohypertrophy in diabetic patients | Diabetes Technology and Therapeutics. 2014;16:A125 |
| 122. | De Araújo Melo 2019 | Typ publ kacji | Abstrakt | Evaluation of insulin application by diabetic patients | Diabetology and Metabolic Syndrome. 2019;11: |
| 123. | Del Grandi Spontao 2018 | Typ publ kacji | Abstrakt | Assessment of knowledge and the practice of insulin application in patients with type 1 diabetes mellitus | Diabetology and Metabolic Syndrome. 2018;10: |
| 124. | DeSalvo 2016 | Typ publ kacji | Abstrakt | Effect of lipohypertrophy on accuracy of continuous glucose monitoring in patients with type 1 diabetes | Diabetes Technology and Therapeutics. 2016;18:S12-S13 |
| 125. | DiMario 2015 | Typ publ kacji | Abstrakt | Reducing insulin syringe reuse can help lower cost of insulin waste in Brazil | Value in Health. 2015;18:A858 |
| 126. | Dong 2014 | Typ publ kacji | Abstrakt | Costs of self-monitoring of blood glucose and self-injection of insulin for patients with type 2 diabetes in Beijing and Tianjin: Estimating costs of self-used devices and supplies | Value in Health. 2014;17:A246-A247 |
| 127. | Dzygała 2016 | Typ publ kacji | Abstrakt | Incidence of lipotrophy associated with rapidacting insulin analogs in children with type 1 diabetes mellitus | Pediatric Diabetes. 2016;17:139-140 |
| 128. | Elsayed 2018 | Typ publ kacji | Abstrakt | Study of insulin-related skin complications in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus | Pediatric Diabetes. 2018;19:120-121 |
| 129. | Fernandes 2018 | Typ publ kacji | Abstrakt | Evaluation of the use of injectables in type 1 diabetics followed in reference ambulatory | Diabetology and Metabolic Syndrome. 2018;10: |
| 130. | Gallo 2018 | Typ publ kacji | Abstrakt | Errors in self-application of insulin in a youth group | Diabetology and Metabolic Syndrome. 2018;10: |
| 131. | Gallo 2018 | Typ publ kacji | Abstrakt | Risk factors associated with lipodystrophy | Diabetology and Metabolic Syndrome. 2018;10: |
| 132. | Gauld 2011 | Typ publ kacji | Abstrakt | Assessment of insulin pens in an urban teaching hospital outpatient clinics | Pharmacotherapy. 2011;31:315e |
| 133. | Gentile 2013 | Typ publ kacji | Abstrakt | Metabolic consequences of incorrect insulin administration techniques in aging subjects with diabetes | Diabetes Technology and Therapeutics. 2013;15:S57-S58 |
| 134. | Grassi 2018 | Typ publ kacji | Abstrakt | Lipodystrophy, a complication of insulin therapy: Comparison between MDI and CSII | Diabetes Technology and Therapeutics. 2018;20:A124 |
| 135. | Guo 2014 | Typ publ kacji | Abstrakt | Lipodystrophy prevalence and effects in diabetic patients with subcutaneous insulin injections in an outpatient department | Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2014;30:56-57 |
| 136. | Gupta 2018 | Typ publ kacji | Abstrakt | Impact on glycemic profile, glycemic variability and unexplained hypoglycemia among people with T1DM | Pediatric Diabetes. 2018;19:39 |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|------|----------------|---------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | having lipohypertrophy, after correction of insulin injection technique | |
| 137. | Gupta 2019 | Typ publikacji | Abstrakt | Evaluation of awareness about insulin injection technique and prevalence of lipohypertrophy amongst insulin-taking diabetics in central India | Diabetes. 2019;68: |
| 138. | Guterres 2015 | Typ publikacji | Abstrakt | Reuse of disposable syringes and needles in patients with type 2 diabetes | Diabetology and Metabolic Syndrome. 2015;7:88 |
| 139. | Han 2016 | Typ publikacji | Abstrakt | The current status and influential factors of insulin pen needle reuse in T2D patients from China | Value in health. Conference: ISPOR 19th annual european congress. Austria. Conference start: 20161029. Conference end: 20161102. 2016;19:A701-A702 |
| 140. | Hashem 2017 | Typ publikacji | Abstrakt | Clinical impact of lipohypertrophy on glycaemic control: A systematic review and meta-analysis | Diabetes. 2017;66:A455 |
| 141. | Hirsch 2013 | Typ publikacji | Abstrakt | Insulin therapy with a 4mm x 32G pen needle vs. larger needles in obese subjects, including those taking high doses and/or glargine | Diabetologia. 2013;56:S437-S438 |
| 142. | Hirsch 2015 | Typ publikacji | Abstrakt | Insulin injection into regions with lipohypertrophy worsens postprandial blood glucose versus injections into normal adipose tissue | Diabetologia. 2015;58:S439 |
| 143. | Kalra 2018 | Typ publikacji | Abstrakt | Insulin injection technique-guidelines | Pediatric Diabetes. 2018;19:7 |
| 144. | Kalra 2018 | Typ publikacji | Abstrakt | Pediatric insulin injection technique: Recommendations based on the worldwide insulin injection technique survey | Pediatric Diabetes. 2018;19:73 |
| 145. | Kant 2015 | Typ publikacji | Abstrakt | How informed are patients about their insulin pen needles? | Diabetic Medicine. 2015;32:131 |
| 146. | Kesavadev 2017 | Typ publikacji | Abstrakt | The significance of repeated education in correcting insulin injection techniques and improving glycemic control | Diabetes. 2017;66:A185-A186 |
| 147. | Kline 2004 | Typ publikacji | Abstrakt | Needle reuse and tip damage. | Diabetes Care. 2004 Feb;27(2):617. |
| 148. | Kreugel 2009 | Typ publikacji | Abstrakt | The influence of needle length on glycaemic control and injection-related complaints in obese diabetic subjects | Diabetologia. 2009;52:S377 |
| 149. | Lambert 2009 | Typ publikacji | Abstrakt | Lack of awareness and education about lipohypertrophy in a diabetic population, in a district general hospital | Diabetic Medicine. 2009;26:135 |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|------|---------------------|---------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 150. | Lasalvia 2015 | Typ publikacji | Abstrakt | Pen devices for insulin administration compared to needle and vial: Systematic review of literature and meta-analysis | Value in Health. 2015;18:A363 |
| 151. | Lazarev 2018 | Typ publikacji | Abstrakt | Quantitative ultrasound characteristics of insulin-induced lipohypertrophy in subjects with diabetes | Diabetologia. 2018;61:S125 |
| 152. | Lee 2016 | Typ publikacji | Abstrakt | Detecting the bumpy bits-lipohypertrophy at the All Wales Adult CF Centre | Journal of Cystic Fibrosis. 2016;15:S97 |
| 153. | Li 2014 | Typ publikacji | Abstrakt | Frequency, cost, and influence factors of insulin pen needles reuse for patients with diabetes in China | Value in Health. 2014;17:A247 |
| 154. | Liu 2016 | Typ publikacji | Abstrakt | Situation and impact of insulin pen needle reuse for patients with diabetes in China | Value in Health. 2016;19:A857 |
| 155. | Maksymiuk-Klos 2017 | Typ publikacji | Abstrakt | The early detection of lipodystrophy in insulin treated diabetic patients with the use of the thermal imaging camera | Diabetologia. 2017;60:S538 |
| 156. | Misnikova 2016 | Typ publikacji | Abstrakt | The role of proper insulin injection technique training in achieving good glycemic control | Diabetes. 2016;65:A58- |
| 157. | Modi 2010 | Typ publikacji | Abstrakt | A survey on insulin injection practices among insulin treated patients with diabetes | Diabetic Medicine. 2010;27:113 |
| 158. | Mulnier 2017 | Typ publikacji | Abstrakt | Is a 4mm insulin pen needle best for all? An independent review of the literature | Diabetes. 2017;66:A622 |
| 159. | Mulnier. 2017 | Typ publikacji | Abstrakt | Subcutaneous tissue changes and dermal inflammation at insulin injections sites: A feasibility study using ultrasound to describe characterise and grade lipohypertrophy | Diabetologia. 2017;60:S90 |
| 160. | Nadig 2016 | Typ publikacji | Abstrakt | A study of insulin injection practices among patients attending OPD of a tertiary care hospital in Davangere, Karnataka, India | Pediatric Diabetes. 2016;17:113 |
| 161. | Pancholi. 2018 | Typ publikacji | Abstrakt | Effect of rotation of injection sites and frequency of needle use on glycemic control in T1DM | Pediatric Diabetes. 2018;19:114-115 |
| 162. | Patrakeeva 2014 | Typ publikacji | Abstrakt | Post-injection lipohypertrophy in T1DM patients using continuous insulin infusion (CSII) and multiple daily injections (MDI) | Diabetes Technology and Therapeutics. 2014;16:A154-A155 |
| 163. | Queiroga 2018 | Typ publikacji | Abstrakt | Related aspects to insulinotherapy in a care line in diabetes mellitus in Fortaleza-Ceará | Diabetology and Metabolic Syndrome. 2018;10: |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|------|--------------|---------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 164. | Rabbone 2017 | Typ publikacji | Abstrakt | Insulin infusion pump failure: Suggestions to minimize clinical impact. Evidence from a paediatric prospective 1-year study | Pediatric Diabetes. 2017;18:79 |
| 165. | Ren 2017 | Typ publikacji | Abstrakt | Pen needle reuse in chinese diabetes patients: a literature review | Value in health. Conference: ISPOR 22nd annual international meeting. United states. 2017;20:A250 |
| 166. | Santos 2018 | Typ publikacji | Abstrakt | Practices of self-care in the use of nph and regular insulin in a specialized ambulatory in Brazil | Diabetology and Metabolic Syndrome. 2018;10: |
| 167. | Schnell 2013 | Typ publikacji | Abstrakt | Lipoatrophy in a large pediatric diabetes outpatient service | Pediatric Diabetes. 2013;14:20 |
| 168. | Shi 2017 | Typ publikacji | Abstrakt | The most common mistakes in the standardized operation of insulin and factors that affect the operation of the specification | Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2017;33: |
| 169. | Smith 2018 | Typ publikacji | Abstrakt | Lipohypertrophy in CSII patients and its relationship to key clinical parameters | Diabetes Technology and Therapeutics. 2018;20:A130 |
| 170. | Strauss 2018 | Typ publikacji | Abstrakt | Pediatric insulin injection technique: Findings on lipohypertrophy from the worldwide insulin injection technique survey | Pediatric Diabetes. 2018;19:27 |
| 171. | Sun 2014 | Typ publikacji | Abstrakt | Effectiveness, safety and patients' subjective feelings of insulin pen-needle: A systematic review | Value in Health. 2014;17:A336 |
| 172. | Tao 2014 | Typ publikacji | Abstrakt | Estimated economic burden of insulin injection-related lipohypertrophy in chinese patients with diabetes. | Value Health. 2014 Nov;17(7):A748-9. |
| 173. | Vatier 2012 | Typ publikacji | Abstrakt | Metreleptin therapy in leptin-deficient patients with lipodystrophic syndromes: Effects on insulin secretion | Diabetologia. 2012;55:S79-S80 |
| 174. | Wang 2014 | Typ publikacji | Abstrakt | Skin and subcutaneous layer thickness and prevalence of lipodystrophy at sites used for insulin injections in chinese diabetic patients | Diabetes. 2014;63:A603 |
| 175. | Werneck 2019 | Typ publikacji | Abstrakt | Acquired lipodystrophy among children and adolescents attending a diabetes camp | Hormone Research in Paediatrics. 2019;92:18 |
| 176. | Xu 2018 | Typ publikacji | Abstrakt | Identification and prevalence of insulin induced lipohypertrophy in China: A study on B-ultrasound in Nanjing | Journal of Diabetes Investigation. 2018;9:80 |
| 177. | Xu 2018 | Typ publikacji | Abstrakt | A cross-sectional study on the effect of insulin injection site and injection area on subcutaneous fat hyperplasia in 100 diabetic patients in the Nanking area | Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2018;34:3-4 |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|------|--------------------|---------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 178. | Yörük 2012 | Typ publ kacji | Abstrakt | Analysis of causative factors on the formation of lipohypertrophy in type 1 diabetes mellitus and their relation to HbA1c levels | Pediatric Diabetes. 2012;13:98 |
| 179. | Young 1981 | Typ publ kacji | Abstrakt | Patterns of injections and prevalence of lipodystrophy at insulin injection sites in insulin-dependent diabetes | Diabetologia. 1981;20:677 |
| 180. | Zhu 2016 | Typ publ kacji | Analiza kosztowa | Cost analysis in type 2 diabetes patients after initiating basal insulin for 6 months: An observational registry study from China | Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2016;32:22-23 |
| 181. | Sackey 2009 | Typ publ kacji | Brak ocenianych punktów końcowych | Images in clinical medicine. Injection-site lipoatrophy. | N Engl J Med. 2009 Nov 5;361(19):e41. |
| 182. | Rosenbloom 2014 | Typ publ kacji | Komentarz | Insulin injection lipoatrophy recidivus. | Pediatr Diabetes. 2014 Feb;15(1):73-4. |
| 183. | Gentile 2018 | Typ publ kacji | List | Cost saving effects of a short-term educational intervention entailing lower hypoglycaemic event rates in people with type 1 diabetes and lipo-hypertrophy | Diabetes Research and Clinical Practice. 2018;143:320-321 |
| 184. | Kordonouri 2002 | Typ publ kacji | List | Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes. | Diabetes care. 2002;25:634 |
| 185. | Oriot 2019 | Typ publ kacji | List | Lipohypertrophy Effect on Glycemic Profile in an Adult With Type 1 Diabetes Using Scanned Continuous Glucose Monitoring | Journal of Diabetes Science and Technology. 2019;: |
| 186. | Stowers 1983 | Typ publ kacji | List | Re-use of plastic insulin syringes. | Lancet. 1983 Mar 26;1(8326 Pt 1):712-3. |
| 187. | Strauss 2002 | Typ publ kacji | List | An unexpected hazard of insulin injection (multiple letters) | Practical Diabetes International. 2002;19:63 |
| 188. | Chakraborty 2017 | Typ publ kacji | Opis przypadków | Nonobese, nonketotic childhood-onset diabetes: Look for Lipodystrophies | Clinical Diabetes. 2017;35:257-261 |
| 189. | Harsch 2019 | Typ publ kacji | Opis przypadków | Extent of lipohypertrophy in diabetic patients-Sometimes much more than meets the eye. | Clin Case Rep. 2019 Jul 30;7(9):1813-1814. |
| 190. | Kondo 2017 | Typ publ kacji | Opis przypadków | Insulin-Induced Distant Site Lipoatrophy. | Diabetes Care. 2017 Jun;40(6):e67-e68. |
| 191. | Page 1992 | Typ publ kacji | Opis przypadków | Human insulin and lipoatrophy. | Diabet Med. 1992 Oct;9(8):779. |
| 192. | Barola 2017 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Insulin-mediated lipohypertrophy: an uncommon cause of diabetic ketoacidosis. | BMJ Case Rep. 2017 Aug 11;2017. pii: bcr-2017-220387. |
| 193. | Ben Abdelkrim 2019 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Insulin-induced lipodystrophy and interest of insulin injection ports. | Therapie. 2019 Dec;74(6):680-682. |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|------|--------------------|---------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 194. | Chakraborty 2010 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Injection site lipoatrophy: a rare complication of recombinant human insulin. | J Assoc Physicians India. 2010 Oct;58:630. |
| 195. | Chakraborty 2016 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Distant site lipoatrophy: a rare complication of subcutaneous insulin therapy. | Postgrad Med J. 2016 Jan;92(1083):57-8. |
| 196. | Chowdhury 2003 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Poor glycaemic control caused by insulin induced lipohypertrophy. | BMJ. 2003 Aug 16;327(7411):383-4. |
| 197. | Felner 2003 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Human insulin-induced lipoatrophy. | J Pediatr. 2003 Apr;142(4):448. |
| 198. | Krishna K2003 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Insulin induced lipoatrophy [2] | Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2003;69:310-311 |
| 199. | Landau 2012 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Insulin-induced lipohypertrophy | New England Journal of Medicine. 2012;366:e9 |
| 200. | Ma 2012 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Severe lipoatrophy with insulin in type 1 diabetes. | J Dermatol. 2012 Jun;39(6):578-9. |
| 201. | Montenegro 2019 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Type 2 Congenital Generalized Lipodystrophy: The Diagnosis is in Your Hands | Journal of Pediatrics. 2019;207:257-257.e1 |
| 202. | Rosman 1986 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Fat atrophy in human insulin therapy | Diabetes Care. 1986;9:436 |
| 203. | Samadaei 1987 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Insulin lipodystrophy, lipohypertrophic type. | J Am Acad Dermatol. 1987 Sep;17(3):506-7. |
| 204. | Velayutham 2008 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Lipoatrophy at insulin injection site. | J Assoc Physicians India. 2008 May;56:335. |
| 205. | Verma 2017 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Insulin-Mediated Lipohypertrophy. | N Engl J Med. 2017 Aug 10;377(6):573.. |
| 206. | Chowdhury 2003 | Typ publ kacji | Opis serii przypadków | Lesson of the week: Poor glycaemic control caused by insulin induced lipohypertrophy | British Medical Journal. 2003;327:383-384 |
| 207. | Dorfler 1993 | Typ publ kacji | Praca poglądowa | Lipoatrophic diabetes. | Clin Investig. 1993 Apr;71(4):264-9. |
| 208. | Akinci 2000 | Typ publ kacji | Praca poglądowa | Lipodystrophy Syndromes: Presentation and Treatment | NA |
| 209. | Calliari L.E. 2018 | Typ publ kacji | Praca poglądowa | Diabetes technology in developing countries | Diabetes Technology and Therapeutics. 2018;20:A4-A5 |
| 210. | Chowdhury 2017 | Typ publ kacji | Praca poglądowa | Errors of insulin therapy: Real-life experiences from developing world. | J Family Med Prim Care. 2017 Oct-Dec;6(4):724-729. |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|------|------------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| 211. | Clarke 2006 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Dose accuracy of a reusable insulin pen using a cartridge system with an integrated plunger mechanism | Expert Opinion on Drug Delivery. 2006;3:677-683 |
| 212. | Cross 2018 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Make a point of preventing insulin pen errors | Pharmacy Times. 2018;2018: |
| 213. | Gentile 2018 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Insulin related lipodystrophic lesions and hypoglycemia: Double standards? | Diabetes Metab Syndr. 2018 Sep;12(5):813-818. |
| 214. | Gold 2011 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Analysis: the impact of needle, syringe, and lancet disposal on the community. | J Diabetes Sci Technol. 2011 Jul 1;5(4):848-50. |
| 215. | Granda 2000 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Lipoatrophy, lipodystrophy, and insulin resistance. | Ann Intern Med. 2000 Aug 15;133(4):304-6. |
| 216. | Hanas 2004 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Reducing injection pain in children and adolescents with diabetes: A review of indwelling catheters | Pediatric Diabetes. 2004;5:102-111 |
| 217. | Hirsch 2019 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | The Injection Technique Factor: What You Don't Know or Teach Can Make a Difference. | Clin Diabetes. 2019 Jul;37(3):227-233. |
| 218. | Hussar 2016 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Insulin degludec, Lixisenatide, and Patiromer sorbitex calcium | Journal of the American Pharmacists Association. 2016;56:691-694 |
| 219. | Kadiyala 2014 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Insulin induced lipodystrophy | British Journal of Diabetes and Vascular Disease. 2014;14:131-133 |
| 220. | Kalra 2016 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Prevention of lipohypertrophy. | J Pak Med Assoc. 2016 Jul;66(7):910-1. |
| 221. | King 2003 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Subcutaneous insulin injection technique. | Nurs Stand. 2003 May 7-13;17(34):45-52; quiz 54-5. |
| 222. | Korytkowski 2005 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | FlexPen®: Addressing issues of confidence and convenience in insulin delivery | Clinical Therapeutics. 2005;27:S89-S100 |
| 223. | Madhu 2019 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | The clinical relevance of lipohypertrophy | International Journal of Diabetes in Developing Countries. 2019;39:417-418 |
| 224. | NA 2001 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Insulin administration. | Diabetes Care. 2001 Nov;24(11):1984-7. |
| 225. | Slaw k 2007 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Adipose tissue expandability and the metabolic syndrome | Genes and Nutrition. 2007;2:41-45 |
| 226. | Gupta 2017 | Typ publ kacji | Przegląd systematyczny dla lipohipertrofii niezależnie od przyczyny | Clinical features and management of non-HIV-related lipodystrophy in children: A systematic review | Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2017;102:363-374 |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|------|---------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 227. | Kordonouri 2015 | Typ publ kacji | Przegląd systematyczny dla pacjentów z lipohipertrofią u których w >80% stosowano pompy insulinowe | Lipoatrophy in children with type 1 diabetes: an increasing incidence? | J Diabetes Sci Technol. 2015 Mar;9(2):206-8. |
| 228. | Deng 2017 | Typ publ kacji | Przegląd systematyczny oceniający częstość występowania lipohipertrofii | Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. | J Diabetes Investig. 2017 Sep 1. |
| 229. | NCT01271608 2011 | Typ publ kacji | Publikacja dodatkowa do badania Lamblet 2011 (publikacja w języku hiszpańskim) | Study to Evaluate the Need of Needle Change for Application of Intramuscular, Subcutaneous and Intradermal Injection | https://clinicaltrials.gov/show/NCT01271608 . 2011;: |
| 230. | Hirsch 2012 | Typ publ kacji | Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Hirsch 2010 | Glycemic control, reported pain and leakage with a 4mm x 32G pen needle in obese and non-obese adults with diabetes: a post hoc analysis | Current medical research and opinion. 2012;28:1305-1311 |
| 231. | ISRCTN12263696 2017 | Typ publ kacji | Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Misnikova 2017 | Studying the effect of the correct insulin injection technique training and single use of needles for insulin pens on the control of blood glucose and daily dose of injected insulin in diabetic patients receiving multiple insulin injections | http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12263696 . 2017;: |
| 232. | Bahendeka 2019 | Typ publ kacji | Wytyczne praktyki klinicznej | EADSG Guidelines: Insulin Storage and Optimisation of Injection Technique in Diabetes Management. | Diabetes Ther. 2019 Apr;10(2):341-366. |
| 233. | NA 1998 | Typ publ kacji | Wytyczne praktyki klinicznej | Insulin Administration | Diabetes Care. 1998;21:S72-S75 |
| 234. | Silver 2018 | Typ publ kacji | Wytyczne praktyki klinicznej | EADSG Guidelines: Insulin Therapy in Diabetes. | Diabetes Ther. 2018 Apr;9(2):449-492. |
| 235. | Spollett 2016 | Typ publ kacji | Wytyczne praktyki klinicznej | Improvement of Insulin Injection Technique: Examination of Current Issues and Recommendations. | Diabetes Educ. 2016 Aug;42(4):379-94. |
| 236. | Vitebskaya 2020 | Język | Język rosyjski | Dermatological complications of insulin therapy in children with type 1 diabetes: Cross-sectional study | Voprosy Sovremennoi Pediatrii - Current Pediatrics. 2020;19:26-34 |
| 237. | Bosquet 1986 | Język | Język francuski | [Innocuousness of the limited reuse of injection materials by insulin-dependent diabetics]. | Ann Endocrinol (Paris). 1986;47(2):124-7. |
| 238. | Dorchy 2008 | Język | Język francuski | High glycated haemoglobin levels influence injection pain in diabetic children and adolescents | Revue Medicale de Bruxelles. 2008;29:5-9 |
| 239. | Halimi 2018 | Język | Język francuski | A persistent problem: The reuse of needles and its link with lipohypertrophies | Medecine des Maladies Metaboliques. 2018;12:516-519 |
| 240. | Le Floch 2014 | Język | Język francuski | Interest of the hospital use of security needles for pen devices: The BD AutoShield™ Duo needle as an example | Medecine des Maladies Metaboliques. 2014;8:285-292 |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|------|----------------------|---------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 241. | Moulin 2015 | Język | Język francuski | Lipohypertrophy at the left flank in a right-handed type 1 diabetic patient | Medecine des Maladies Metaboliques. 2015;9:45 |
| 242. | Sauvanet 2010 | Język | Język francuski | Insulin injection technique: What are the practices of diabetic patients, in France | Medecine des Maladies Metaboliques. 2010;4:428-437 |
| 243. | Sauvanet 2017 | Język | Język francuski | Insulin injection technique: How diabetic patients proceed in France? | Medecine des Maladies Metaboliques. 2017;11:406-415 |
| 244. | Strauss 2017 | Język | Język francuski | Does education in patients with lipohypertrophy lead to improvements in glucose control? | Medecine des Maladies Metaboliques. 2017;11:425-430 |
| 245. | Diaz 2018 | Język | Język hiszpański | Lipohypertrophy in type 1 diabetes mellitus patients of the Casa de la Diabetes, Cuenca, 2017-2018. | Diabetes Internacional. 2018;10:29-33 |
| 246. | Fuentes Jiménez 2002 | Język | Język hiszpański | Lipodystrophies | Medicina Clinica. 2002;119:390-395 |
| 247. | Molina 2019 | Język | Język hiszpański | Insulin application technique and its relationship with lipodystrophy in patients with type I diabetes mellitus | Archivos Venezolanos de Farmacologia y Terapeutica. 2019;38:1-5 |
| 248. | Mussig 2006 | Język | Język niemiecki | [Lipohypertrophy]. | Dtsch Med Wochenschr. 2006 Aug 18;131(33):1807-8. |
| 249. | Castro 2007 | Język | Język portugalski | [Reuse of discarded syringes in residences of children and teenagers with diabetes mellitus]. | Rev Esc Enferm USP. 2007 Jun;41(2):187-95. |
| 250. | Teixeira 2001 | Język | Język portugalski | [Reutilization of disposable syringes: frequency and costs for the administration of insulin at home]. | Rev Lat Am Enfermagem. 2001 Sep-Oct;9(5):47-54. |
| 251. | Teixeira 2012 | Język | Język portugalski | Use of lancets or needles in the blood glucose self-monitoring at home | Revista brasileira de enfermagem. 2012;65:601-606 |
| 252. | Misnikova 2018 | Język | Język rosyjski | The role of proper insulin injection technique training for achieving of good glycaemic control | Diabetes Mellitus. 2018;21:419-424 |
| 253. | Volkova 2019 | Język | Język rosyjski | Clinical significance of lipohypertrophy without visual and palpable changes detected by ultrasonography of subcutaneous fat. | Ter Arkh. 2019 May 16;91(4):62-66. |
| 254. | Sürücü 2018 | Język | Język turecki | Analysis of the incidence of lipohypertrophy and risk factors in the children with type 1 diabetes | Turkiye Klinikleri Pediatri. 2018;27:39-45 |
| 255. | Yalçın 2019 | Język | Język turecki | Correcting insulin injection technical failures in the treatment of diabetic patients, how much effective? | Gazi Medical Journal. 2019;30:60-62 |
| 256. | Gentile 2010 | Język | Język włoski | Metabolic consequences of incorrect insulin administration technique: Lipohypertrophy | Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo. 2010;30:97-99 |

Tabela 43.

Zestawienie badań wykluczonych z analizy klinicznej dla porównania obecności lipohipertrofii vs brak lipohipertrofii

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|-----|---------------|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| 1. | Hernar 2017 | Populacja | Mieszana populacja pod względem typu insulinoterapii (MDI, CSII) - brak odrębnych wyników w podgrupie pacjentów stosujących MDI | Differences in depression, treatment satisfaction and injection behaviour in adults with type 1 diabetes and different degrees of lipohypertrophy. | J Clin Nurs. 2017 Dec;26(23-24):4583-4596. doi: 10.1111/jocn.13801. |
| 2. | Al Hayek 2018 | Populacja | Pacjenci otrzymujący insulinę za pomocą pomp insulinowych | Skin-Related Complications Among Adolescents With Type 1 Diabetes Using Insulin Pump Therapy | Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes. 2018;11: |
| 3. | Binder 2015 | Populacja | Pacjenci otrzymujący insulinę za pomocą pomp insulinowych | Frequency of dermatological side effects of continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with type 1 diabetes. | Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2015 Apr;123(4):260-4. |
| 4. | Karlin 2016 | Populacja | Pacjenci otrzymujący insulinę za pomocą pomp insulinowych | Duration of Infusion Set Survival in Lipohypertrophy Versus Nonlipohypertrophied Tissue in Patients with Type 1 Diabetes. | Diabetes Technol Ther. 2016 Jul;18(7):429-35. |
| 5. | Overland 2009 | Populacja | Pacjenci otrzymujący insulinę za pomocą pomp insulinowych | Lipohypertrophy: does it matter in daily life? A study using a continuous glucose monitoring system. | Diabetes Obes Metab. 2009 May;11(5):460-3. |
| 6. | Rabbone 2018 | Populacja | Pacjenci stosujący insulinę z wykorzystaniem pomp insulinowych | Insulin pump breakdown and infusion set failure in Italian children with type 1 diabetes: A 1-year prospective observational study with suggestions to minimize clinical impact. | Diabetes Obes Metab. 2018 Nov;20(11):2551-2556. |
| 7. | Dagdelen 2018 | Populacja | Pacjenci uwzględnieni w badaniu Frid 2016 | Turkish Insulin Injection Techniques Study: Complications of Injecting Insulin Among Turkish Patients with Diabetes, Education They Received, and the Role of Health Care Professional as Assessed by Survey Questionnaire. | Diabetes Ther. 2018 Aug;9(4):1615-1628. |
| 8. | Famulla 2016 | Populacja | Wszyscy pacjenci z lipohipertrofią | Insulin Injection Into Lipohypertrophic Tissue: Blunted and More Variable Insulin Absorption and Action and Impaired Postprandial Glucose Control. | Diabetes Care. 2016 Sep;39(9):1486-92. |
| 9. | Al Hayek 2020 | Metodyka | Dotyczy porównania igieł o różnych długościach | Evaluating the User Preference and Level of Insulin Self-Administration Adherence in Young Patients With Type 1 Diabetes: Experience With Two Insulin Pen Needle Lengths. | Cureus. 2020 Jun 17;12(6):e8673 |
| 10. | Goodarzi 2020 | Metodyka | Badanie dotyczące polimorfizmu genów | Classification of type 2 diabetes genetic variants and a novel genetic risk score association with insulin clearance | Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2020;105:1251-1260 |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|-----|------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11. | Klarskov 2020 | Metodyka | Badanie dla urządzenia ROTO | A New Medical Device for Improved Rotation of Insulin Injections in Type 1 Diabetes Mellitus: A Proof-of-Concept Study. | J Diabetes Sci Technol. 2020 Aug 24;1932296820950688 |
| 12. | Kodikara 2020 | Metodyka | Dotyczy ryzyka podania domięśniowego u pacjentów w zależności od długości igły | Assessment of distance from skin surface to muscle for evaluation of the risk of inadvertent intramuscular insulin injection at potential injection sites among patients attending a tertiary care children's hospital in Sri Lanka-an observational study. | Arch Pediatr. 2020 Jul;27(5):244-249 |
| 13. | Saxena 2020 | Metodyka | Dotyczy identyfikacji genów zaangażowanych w rozwój LH u pacjentów z cukrzycą | The common pathophysiologic threads between Asian Indian diabetic's 'Thin Fat Phenotype' and partial lipodystrophy: the peripheral adipose tissue transcriptomic evidences | Adipocyte. 2020;9:253-263 |
| 14. | Chan 2011 | Metodyka | Dotyczy terapii lipodystrofii | Clinical effects of long-term metreleptin treatment in patients with lipodystrophy. | Endocr Pract. 2011 Nov-Dec;17(6):922-32. |
| 15. | Young 1984 | Metodyka | Ocena absorpcji insuliny z miejsca objętego lipohipertrfią | Diabetic lipohypertrophy delays insulin absorption. | Diabetes Care. 1984 Sep-Oct;7(5):479-80. |
| 16. | Anderson 1994 | Metodyka | Ocena akceptowalności penów firmy BD | A multicentre study of the B-D(®) (Becton Dickinson) Pen as a delivery system for human insulin | Practical Diabetes. 1994;11:36-38 |
| 17. | NCT04090242 2019 | Metodyka | Ocena aplikacji komórkowej i penów firmy BD | Impact of App Based Diabetes Training Program in Conjunction With the BD Nano Pen Needle in People With T2 Diabetes | https://clinicaltrials.gov/show/NCT04090242 . 2019;: |
| 18. | Siegmund 2009 | Metodyka | Ocena nawyków i preferencji wśród pacjentów używających penów | Comparison of usability and patient preference for insulin pen needles produced with different production techniques: "thin-wall" needles compared to "regular-wall" needles: An open-label study | Diabetes Technology and Therapeutics. 2009;11:523-528 |
| 19. | Yuan 2016 | Metodyka | Ocena nowych miejsc podania insuliny (wewnętrzna część uda) | Can the upper inner side of the thigh become a new option for insulin injection? | Curr Med Res Opin. 2016 Jul;32(7):1319-24. |
| 20. | Jordan 2013 | Metodyka | Ocena skuteczności programu edukacyjnego | The Tayside insulin management course: an effective education programme in type 1 diabetes. | Int J Clin Pract. 2013 May;67(5):462-8. |
| 21. | De Berardis 2018 | Metodyka | Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i akceptowalności dwóch rozmiarów igieł | Efficacy, safety and acceptability of the new pen needle 34G x 3.5 mm: a crossover randomized non-inferiority trial; AGO 02 study. | Curr Med Res Opin. 2018 Sep;34(9):1699-1704. |
| 22. | Adh kari 2018 | Metodyka | Ocena wiedzy i techniki podawania insuliny przez pielęgniarki | Assessment of Insulin Injection Practice of Nurses Working in a Tertiary Healthcare Center of Nepal. | Nurs Res Pract. 2018 Aug 1;2018:9375067. |
| 23. | Campinos 2017 | Metodyka | Ocena wpływu edukacji w zakresie techniki iniekcji | An Effective Intervention for Diabetic Lipohypertrophy: Results of a Randomized, Controlled, Prospective Multicenter Study in France. | Diabetes Technol Ther. 2017 Nov;19(11):623-632. |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|-----|----------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| 24. | Gorska-Ciebiada 2020 | Metodyka | Ocena wpływu edukacji w zakresie techniki iniekcji | Improved insulin injection technique, treatment satisfaction and glycemic control: Results from a large cohort education study. | J Clin Transl Endocrinol. 2020 Feb 4;19:100217. |
| 25. | Misnikova 2017 | Metodyka | Ocena wpływu edukacji w zakresie techniki insuliny | A Randomized Controlled Trial to Assess the Impact of Proper Insulin Injection Technique Training on Glycemic Control. | Diabetes Ther. 2017 Dec;8(6):1309-1318. |
| 26. | Praestmark 2016 | Metodyka | Ocena wpływu kształtu igieł na ból w trakcie iniekcji | Pen needle design influences ease of insertion, pain, and skin trauma in subjects with type 2 diabetes | BMJ open diabetes research and care. 2016;4: |
| 27. | Ferland 1975 | Metodyka | Ocena wpływu pojedynczej dawki insuliny na rozwój atrofii | Single peak insulin in the treatment of insulin induced fat atrophy | Journal of Pediatrics. 1975;86:741-743 |
| 28. | Smith 2017 | Metodyka | Ocena wpływu programu edukacyjnego na rozwój lipohipertrofii | UK lipohypertrophy interventional study. | Diabetes Res Clin Pract. 2017 Apr;126:248-253. |
| 29. | Arendt-Nielsen 2006 | Metodyka | Ocena wpływu średnicy igły na ból i krwawienie | Pain following controlled cutaneous insertion of needles with different diameters | Somatosensory and Motor Research. 2006;23:37-43 |
| 30. | Nagai 2013 | Metodyka | Porównanie wielkości igieł | Comparison between shorter straight and thinner microtapered insulin injection needles | Diabetes technology & therapeutics. 2013;15:550-555 |
| 31. | Demir 2016 | Metodyka | Porównanie rodzajów występowania lipohipertrofii | Partial lipodystrophy of the limbs in a diabetes clinic setting. | Prim Care Diabetes. 2016 Aug;10(4):293-9. |
| 32. | Herman 2005 | Metodyka | Porównanie CSII vs MDI | A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes | Diabetes care. 2005;28:1568-1573 |
| 33. | Bergental 2015 | Metodyka | Porównanie długości igieł | Safety and efficacy of insulin therapy delivered via a 4mm pen needle in obese patients with diabetes. | Mayo Clin Proc. 2015 Mar;90(3):329-38. |
| 34. | Hirsch 2010 | Metodyka | Porównanie długości igieł | Comparative glycemic control, safety and patient ratings for a new 4 mm x 32G insulin pen needle in adults with diabetes. | Curr Med Res Opin. 2010 Jun;26(6):1531-41. |
| 35. | Ross SA 1999 | Metodyka | Porównanie długości igieł | Evaluation of 8 mm insulin pen needles in people with type 1 and type 2 diabetes | Practical diabetes international. 1999;16:145-148 |
| 36. | Thomas 1989 | Metodyka | Porównanie jedno i wielokrotnego stosowania strzykawek | Disposable insulin syringe reuse and aseptic practices in diabetic patients. | J Gen Intern Med. 1989 Mar-Apr;4(2):97-100. |
| 37. | Hirsch 2012 | Metodyka | Porównanie wielkości igieł | Impact of a modified needle tip geometry on penetration force as well as acceptability, preference, and perceived pain in subjects with diabetes | Journal of diabetes science and technology. 2012;6:328-335 |
| 38. | Kreugel 2009 | Metodyka | Porównanie wielkości igieł | The influence of needle length on glycemic control and patient preference in obese diabetic patients | Diabetes. 2009;58: |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|-----|------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 39. | Kreugel 2011 | Metodyka | Porównanie wie kości igieł | Randomized trial on the influence of the length of two insulin pen needles on glycemic control and patient preference in obese patients with diabetes. | Diabetes Technol Ther. 2011 Jul;13(7):737-41. |
| 40. | Norman 2012 | Metodyka | Praca poglądowa | Improving patient acceptance of insulin therapy by improving needle design. | J Diabetes Sci Technol. 2012 Mar 1;6(2):336-8. |
| 41. | Pfützner 2008 | Metodyka | Praca poglądowa | Insulin delivery with FlexPen®: Dose accuracy, patient preference and adherence | Expert Opinion on Drug Delivery. 2008;5:915-925 |
| 42. | Ridyard 2016 | Metodyka | Przeegląd systematyczny dotyczący oceny różnych sposobów podaży leków przez pacjenta | A Systematic Review of Patients' Perspectives on the Subcutaneous Route of Medication Administration | Patient. 2016;9:281-292 |
| 43. | NCT02271594 2014 | Metodyka | Publikacja dodatkowa do badania oceniającego skuteczność leczenia lipohipertrofii | Treating Diabetic Lipohypertrophy With Intensive Education Versus Standard Care | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02271594 . 2014;: |
| 44. | Hansen 2011 | Metodyka | Samodzielna insulinoterapia u chorych z dysfunkcją zręcznościową | Needle with a novel attachment versus conventional screw-thread needles: a preference and usability test among adults with diabetes and impaired manual dexterity | Diabetes technology & therapeutics. 2011;13:579-585 |
| 45. | Crouch 1979 | Metodyka | Wielokrotne wykorzystanie igieł do strzykawek | Reuse of disposable syringe-needle units in the diabetic patient. | Diabetes Care. 1979 Sep-Oct;2(5):418-20. |
| 46. | Cui 2016 | Metodyka | Wielokrotne wykorzystanie igieł do strzykawek | Status and expenses: re-use of insulin syringe needles in the diabetic patients in Beijing | Value in health. Conference: ISPOR 19th annual european congress. Austria. Conference start: 20161029. Conference end: 20161102. 2016;19:A860 |
| 47. | Stepanas 1982 | Metodyka | Wielokrotne wykorzystanie strzykawek | Reuse of disposable insulin syringes. | Med J Aust. 1982 Apr 3;1(7):311-3. |
| 48. | Xu 2019 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Prevalence and contributing risk factors of insulin-induced lipotrophy among people with diabetes in China | Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2019;35: |
| 49. | Schuler 1992 | Punkty końcowe | Brak możliwości porównania dla ocenianych punktów końcowych | Is the reuse of needles for insulin injection systems associated with a higher risk of cutaneous complications? | Diabetes Res Clin Pract. 1992 Jun;16(3):209-12. |
| 50. | Alemzadeh 2003 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Glucose sensor evaluation of glycemic instability in pediatric type 1 diabetes mellitus. | Diabetes Technol Ther. 2003;5(2):167-73. |
| 51. | Alexander 1988 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Disposal of plastic insulin syringes and needles | Practical Diabetes. 1988;5:122-123 |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|-----|-------------------------|---------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|
| 52. | Al-Hayek 2015 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Frequency and associated risk factors of recurrent diabetic ketoacidosis among Saudi adolescents with type 1 diabetes mellitus. | Saudi Med J. 2015 Feb;36(2):216-20. |
| 53. | Angamo 2013 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Determinants of Glycemic Control among Insulin Treated Diabetic Patients in Southwest Ethiopia: Hospital Based Cross Sectional Study | PLoS ONE. 2013;8: |
| 54. | Aziz 1984 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Recurrent use of disposable syringe-needle units in diabetic children. | Diabetes Care. 1984 Mar-Apr;7(2):118-20. |
| 55. | Berard 2015 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Injection technique practices in a population of Canadians with diabetes: results from a recent patient/diabetes educator survey. | Can J Diabetes. 2015 Apr;39(2):146-51. doi: 10.1016/j.cjcd.2014.10.003. |
| 56. | Bertuzzi 2017 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Ultrasound characterization of insulin induced lipohypertrophy in type 1 diabetes mellitus. | J Endocrinol Invest. 2017 Oct;40(10):1107-1113. |
| 57. | Calliari 2018 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Insulin Injection Technique Questionnaire: Results of an international study comparing Brazil, Latin America and World data | Diabetology and Metabolic Syndrome. 2018;10: |
| 58. | Chlup 1990 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | A prospective study of the hazards of multiple use of disposable syringes and needles in intensified insulin therapy. | Diabet Med. 1990 Aug;7(7):624-7. |
| 59. | Collins 1983 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Safety of reusing disposable plastic insulin syringes. | Lancet. 1983 Mar 12;1(8324):559-61. |
| 60. | Cunha 2017 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Insulin therapy waste produced in the households of people with diabetes monitored in Primary Care. | Rev Bras Enferm. 2017 May-Jun;70(3):618-625. |
| 61. | Dagdelen 2018 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Turkish Insulin Injection Technique Study: Population Characteristics of Turkish Patients with Diabetes Who Inject Insulin and Details of Their Injection Practices as Assessed by Survey Questionnaire. | Diabetes Ther. 2018 Aug;9(4):1629-1645. |
| 62. | De Coninck 2010 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Results and analysis of the 2008–2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey | Journal of Diabetes. 2010; 2: 168–179 |
| 63. | De Salvo 2015 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Effect of lipohypertrophy on accuracy of continuous glucose monitoring in patients with type 1 diabetes | Diabetes Care. 2015;38:e166-e167 |
| 64. | De Villiers F.P.R. 2005 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Lipohypertrophy - A complication of insulin injections [10] | South African Medical Journal. 2005;95:858-859 |
| 65. | De Villiers F.P.R. 2006 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Lipohypertrophy - A complication of insulin injections | Journal of Endocrinology, Metabolism and Diabetes of South Africa. 2006;11:64-66 |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|-----|-------------------------|---------------------|-----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 66. | Gentile 2011 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Metabolic consequences of incorrect insulin administration techniques in aging subjects with diabetes. | Acta Diabetol. 2011 Jun;48(2):121-5. |
| 67. | Gentile 2016 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | A suitable palpation technique allows to identify skin lipohypertrophic lesions in insulin-treated people with diabetes. | Springerplus. 2016 May 5;5:563. |
| 68. | Grassi 2014 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Optimizing insulin injection technique and its effect on blood glucose control. | J Clin Transl Endocrinol. 2014 Jul 23;1(4):145-150. |
| 69. | Guan 2018 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | An analysis on the factors associated with reuse of insulin pen needles in type 2 diabetic patients in China | Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences. 2018;27:51-58 |
| 70. | Haslacher 2018 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Type 1 diabetes care: Improvement by standardization in a diabetes rehabilitation clinic. An observational report | PLoS ONE. 2018;13: |
| 71. | Hirose 2013 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Identification and comparison of insulin pharmacokinetics injected with a new 4-mm needle vs 6- and 8-mm needles accounting for endogenous insulin and C-peptide secretion kinetics in non-diabetic adult males. | J Diabetes Investig. 2013 May 6;4(3):287-96. |
| 72. | Hodge. 1980 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Multiple use of disposable insulin syringe-needle units | Journal of the American Medical Association. 1980;244:266-267 |
| 73. | JPRN-UMIN000012377 2014 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | The cross over comparison of usability and patient preference for two new insulin pen needles in type 1 diabetes | http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012377 . 2014;: |
| 74. | Kakourou 1994 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Limited joint mobility and lipodystrophy in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. | Pediatr Dermatol. 1994 Dec;11(4):310-4. |
| 75. | Kalra 2017 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Indian Injection Technique Study: Injecting Complications, Education, and the Health Care Professional. | Diabetes Ther. 2017 Jun;8(3):659-672. |
| 76. | Kalra 2017 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Indian Injection Technique Study: Population Characteristics and Injection Practices. | Diabetes Ther. 2017 Jun;8(3):637-657. |
| 77. | Kalra 2018 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Pediatric Insulin Injection Technique: A Multi-Country Survey and Clinical Practice Implications. | Diabetes Ther. 2018 Dec;9(6):2291-2302. |
| 78. | Khutsoane 2008 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Biphasic insulin aspart 30 treatment improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes in a clinical practice setting: experience from the PRESENT study. | Diabetes Obes Metab. 2008 Mar;10(3):212-22. |
| 79. | Klimontov 2018 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Insulin-induced lipohypertrophy: Clinical and ultrasound characteristics | Diabetes Mellitus. 2018;21:255-263 |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|-----|-----------------|---------------------|-----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| 80. | Li 2016 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Injection sites lipohypertrophy among 736 patients with type 2 diabetes of different-grade hospitals | International Journal of Clinical and Experimental Medicine. 2016;9:13178-13183 |
| 81. | Marran 2014 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | SKINNY – SKIN thickness and needles in the young | SAJCH South African Journal of Child Health. 2014;8:92-95 |
| 82. | Mlsnikova 2011 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | The risks of repeated use of insulin pen needles in patients with diabetes mellitus | Journal of Diabetology. 2011; 1:1-5 |
| 83. | NA 1983 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Disposable or non-disposable syringes and needles for diabetics? Strathclyde Diabetic Group. | Br Med J (Clin Res Ed). 1983 Jan 29;286(6362):369-70. |
| 84. | Nasser 2017 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Lipohypertrophy among insulin-treated patients | Bahrain Medical Bulletin. 2017; 39(3): 146-149 |
| 85. | Olamoyegun 2018 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Audit of insulin prescription patterns and associated burden among diabetics in a tertiary health institution in Nigeria. | Afr Health Sci. 2018 Dec;18(4):852-864. |
| 86. | Partanen 2000 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Insulin injection practices | Practical Diabetes International. 2000;17:252-254 |
| 87. | Patil 2017 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Assessment of insulin injection techniques among diabetes patients in a tertiary care centre. | Diabetes Metab Syndr. 2017 Nov;11 Suppl 1:S53-S56. |
| 88. | Poteet 1987 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Outcome of multiple usage of disposable syringes in the insulin-requiring diabetic. | Nurs Res. 1987 Nov-Dec;36(6):350-2. |
| 89. | Puder 2005 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Using insulin pen needles up to five times does not affect needle tip shape nor increase pain intensity | Diabetes Research and Clinical Practice. 2005; 67: 119-123 |
| 90. | Reid 2012 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Changing practice for safe insulin administration. | Nurs Times. 2012 Mar 6-12;108(10):22, 24, 26. |
| 91. | Shetty 2018 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Screening of lipohypertrophy (LH) in type 1 and type 2 diabetes patients and factors influencing this condition | Endocrinol Metab Int J. 2018; 6(4): 309-312 |
| 92. | Sim 2014 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | The appropriateness of the length of insulin needles based on determination of skin and subcutaneous fat thickness in the abdomen and upper arm in patients with type 2 diabetes | Diabetes and Metabolism Journal. 2014;38:120-133 |
| 93. | Song 2018 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Insulin Injection Technique in China Compared with the Rest of the World. | Diabetes Ther. 2018 Dec;9(6):2357-2368. |
| 94. | Spain 2016 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Self-reported Barriers to Adherence and Persistence to Treatment With Injectable Medications for Type 2 Diabetes. | Clin Ther. 2016 Jul;38(7):1653-1664.e1. |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|------|-------------------|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| 95. | Stephens 2003 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Subcutaneous insulin without a needle: A pilot evaluation of the J-Tip® delivery system | Practical Diabetes International. 2003;20:47-50 |
| 96. | Strauss 2002 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | A pan-European epidemiologic study of insulin injection technique in patients with diabetes | Pract Diab Int April. 2002; 19(3): 71-76 |
| 97. | Trief 2016 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Incorrect insulin administration: A problem that warrants attention | Clinical Diabetes. 2016;34:25-33 |
| 98. | Tsadiq 2020 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Insulin injection practices among youngsters with diabetes in T kur Anbesa Specialized Hospital, Ethiopia | Journal of Diabetes and Metabolic Disorders. 2020;: |
| 99. | Tosun 2019 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Do patients with diabetes use the pen insulin properly? | African Health Sciences. 2019; 19(1): 1629–1637 |
| 100. | Vardar 2007 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors | Diabetes Research and Clinical Practice. 2007; 77: 231-236 |
| 101. | Deeb 2019 | Punkty końcowe | Brak wyników w populacji otrzymujących insulinę metodą MDI | Impact of Insulin Injection and Infusion Routines on Lipohypertrophy and Glycemic Control in Children and Adults with Diabetes. | Diabetes Ther. 2019 Feb;10(1):259-267. |
| 102. | Misnikova 2009 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych (abstrakt do wykluczonego badania Misnikova 2011) | Risks of repeated use of needles for insulin pen needle in patients with diabetes mellitus | Diabetologia, 2009; 52(Suppl1): S378 |
| 103. | Chen 2020 | Typ publikacji | Abstrakt | Patient adherence to injectable antidiabetic therapies (iat) among patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in China: results from a cross-sectional survey study | Value in Health. 2020;23:S13 |
| 104. | Dos Santos 2019 | Typ publikacji | Abstrakt | Acquired lipodystrophy among children and adolescents attending a diabetes camp | Pediatric Diabetes. 2019;20:246 |
| 105. | Nash 2020 | Typ publikacji | Abstrakt | Is there a gap in the knowledge of adults with Cystic Fibrosis-Related Diabetes (CFRD) regarding correct insulin injection technique? | Journal of Cystic Fibrosis. 2020;19:S128 |
| 106. | Foss-Freitas 2020 | Typ publikacji | Przegląd systematyczny dotyczący rozpoznawania i leczenia lipodystrofii | Diagnostic strategies and clinical management of lipodystrophy. | Expert Rev Endocrinol Metab. 2020 Mar;15(2):95-114. doi: 10.1080/17446651.2020.1735360. |
| 107. | Adams 2014 | Typ publikacji | Abstrakt | The impact of a dedicated specialist service on clinical outcomes in patients with lipodystrophy and/or severe insulin resistance | Diabetic Medicine. 2014;31:177 |
| 108. | Ayad 2014 | Typ publikacji | Abstrakt | Epidemiology of lipohypertrophy versus lipodystrophy among type 1 diabetic school children in Menofia, Egypt | Pediatric Diabetes. 2014;15:110 |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|------|-------------------------|---------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| 109. | Barola 2016 | Typ publikacji | Abstrakt | Presence of lipohypertrophy and its relation to insulin injection practices in patients with type 1 diabetes mellitus | Value in Health. 2016;19:A896 |
| 110. | Bergental 2013 | Typ publikacji | Abstrakt | Insulin therapy with a 4mm x 32G pen needle vs. larger needles in obese subjects | Diabetes. 2013;62:A250 |
| 111. | Buyruk 2019 | Typ publikacji | Abstrakt | Prevalence and risk factors of lipohypertrophy and lipodystrophy in diabetes patients receiving insulin therapy | Diabetes. 2019;68: |
| 112. | Casciano 2009 | Typ publikacji | Abstrakt | A quantitative assessment of patients' barriers to insulin | Diabetologia. 2009;52:S380 |
| 113. | Charter 2015 | Typ publikacji | Abstrakt | The assessment of value for medical devices: A case study on injection technique education in insulin delivery | Value in Health. 2015;18:A364 |
| 114. | Chen 2012 | Typ publikacji | Abstrakt | Clinical survey to assess outcomes in diabetes patients using pen needles of different lengths | Value in Health. 2012;15:A660 |
| 115. | Chen 2019 | Typ publikacji | Abstrakt | Injection technique (IT) training in subjects injecting into lipohypertrophy (LH)-the Tianjin randomized controlled trial (RCT) | Diabetes. 2019;68: |
| 116. | Chen 2019 | Typ publikacji | Abstrakt | Insulin cost-saving estimate for injection technique (IT) training in subjects injecting into lipohypertrophy (LH) | Diabetes. 2019;68: |
| 117. | Choleau 2011 | Typ publikacji | Abstrakt | Study of insulin injection technique in type 1 diabetes children and adolescents | Pediatric Diabetes. 2011;12:97 |
| 118. | Chumak 2016 | Typ publikacji | Abstrakt | Diagnostic features of lipodystrophy in children with type 1 diabetes | Hormone Research in Paediatrics. 2016;86:199 |
| 119. | Cui 2015 | Typ publikacji | Abstrakt | Re-use of insulin syringe needles and its extra disease burden for diabetic patients in Beijing | Value in Health. 2015;18:A368 |
| 120. | Davidenko 2014 | Typ publikacji | Abstrakt | Estimation risk model of insulin induced lipohypertrophy in diabetic patients | Diabetes Technology and Therapeutics. 2014;16:A125 |
| 121. | De Araújo Melo 2019 | Typ publikacji | Abstrakt | Evaluation of insulin application by diabetic patients | Diabetology and Metabolic Syndrome. 2019;11: |
| 122. | Del Grandi Spontao 2018 | Typ publikacji | Abstrakt | Assessment of knowledge and the practice of insulin application in patients with type 1 diabetes mellitus | Diabetology and Metabolic Syndrome. 2018;10: |
| 123. | DeSalvo 2016 | Typ publikacji | Abstrakt | Effect of lipohypertrophy on accuracy of continuous glucose monitoring in patients with type 1 diabetes | Diabetes Technology and Therapeutics. 2016;18:S12-S13 |
| 124. | DiMario 2015 | Typ publikacji | Abstrakt | Reducing insulin syringe reuse can help lower cost of insulin waste in Brazil | Value in Health. 2015;18:A858 |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|------|----------------|---------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| 125. | Dong 2014 | Typ publikacji | Abstrakt | Costs of self-monitoring of blood glucose and self-injection of insulin for patients with type 2 diabetes in Beijing and Tianjin: Estimating costs of self-used devices and supplies | Value in Health. 2014;17:A246-A247 |
| 126. | Dzygala 2016 | Typ publikacji | Abstrakt | Incidence of lipoatrophy associated with rapidacting insulin analogs in children with type 1 diabetes mellitus | Pediatric Diabetes. 2016;17:139-140 |
| 127. | Elsayed 2018 | Typ publikacji | Abstrakt | Study of insulin-related skin complications in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus | Pediatric Diabetes. 2018;19:120-121 |
| 128. | Fernandes 2018 | Typ publikacji | Abstrakt | Evaluation of the use of injectables in type 1 diabetics followed in reference ambulatory | Diabetology and Metabolic Syndrome. 2018;10: |
| 129. | Gallo 2018 | Typ publikacji | Abstrakt | Errors in self-application of insulin in a youth group | Diabetology and Metabolic Syndrome. 2018;10: |
| 130. | Gallo 2018 | Typ publikacji | Abstrakt | Risk factors associated with lipodystrophy | Diabetology and Metabolic Syndrome. 2018;10: |
| 131. | Gauld 2011 | Typ publikacji | Abstrakt | Assessment of insulin pens in an urban teaching hospital outpatient clinics | Pharmacotherapy. 2011;31:315e |
| 132. | Gentile 2013 | Typ publikacji | Abstrakt | Metabolic consequences of incorrect insulin administration techniques in aging subjects with diabetes | Diabetes Technology and Therapeutics. 2013;15:S57-S58 |
| 133. | Grassi 2018 | Typ publikacji | Abstrakt | Lipodystrophy, a complication of insulin therapy: Comparison between MDI and CSII | Diabetes Technology and Therapeutics. 2018;20:A124 |
| 134. | Guo 2014 | Typ publikacji | Abstrakt | Lipodystrophy prevalence and effects in diabetic patients with subcutaneous insulin injections in an outpatient department | Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2014;30:56-57 |
| 135. | Gupta 2018 | Typ publikacji | Abstrakt | Impact on glycemic profile, glycemic variability and unexplained hypoglycemia among people with T1DM having lipohypertrophy, after correction of insulin injection technique | Pediatric Diabetes. 2018;19:39 |
| 136. | Gupta 2019 | Typ publikacji | Abstrakt | Evaluation of awareness about insulin injection technique and prevalence of lipohypertrophy amongst insulin-taking diabetics in central India | Diabetes. 2019;68: |
| 137. | Guterres 2015 | Typ publikacji | Abstrakt | Reuse of disposable syringes and needles in patients with type 2 diabetes | Diabetology and Metabolic Syndrome. 2015;7:88 |
| 138. | Han 2016 | Typ publikacji | Abstrakt | The current status and influential factors of insulin pen needle reuse in T2D patients from China | Value in health. Conference: ISPOR 19th annual european congress. Austria. Conference start: |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|------|----------------|---------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| | | | | | 20161029. Conference end: 20161102. 2016;19:A701-A702 |
| 139. | Hashem 2017 | Typ publ kacji | Abstrakt | Clinical impact of lipohypertrophy on glycaemic control: A systematic review and meta-analysis | Diabetes. 2017;66:A455 |
| 140. | Hirsch 2013 | Typ publ kacji | Abstrakt | Insulin therapy with a 4mm x 32G pen needle vs. larger needles in obese subjects, including those taking high doses and/or glargine | Diabetologia. 2013;56:S437-S438 |
| 141. | Hirsch 2015 | Typ publ kacji | Abstrakt | Insulin injection into regions with lipohypertrophy worsens postprandial blood glucose versus injections into normal adipose tissue | Diabetologia. 2015;58:S439 |
| 142. | Kalra 2018 | Typ publ kacji | Abstrakt | Insulin injection technique-guidelines | Pediatric Diabetes. 2018;19:7 |
| 143. | Kalra 2018 | Typ publ kacji | Abstrakt | Pediatric insulin injection technique: Recommendations based on the worldwide insulin injection technique survey | Pediatric Diabetes. 2018;19:73 |
| 144. | Kant 2015 | Typ publ kacji | Abstrakt | How informed are patients about their insulin pen needles? | Diabetic Medicine. 2015;32:131 |
| 145. | Kesavadev 2017 | Typ publ kacji | Abstrakt | The significance of repeated education in correcting insulin injection techniques and improving glycemic control | Diabetes. 2017;66:A185-A186 |
| 146. | Kline 2004 | Typ publ kacji | Abstrakt | Needle reuse and tip damage. | Diabetes Care. 2004 Feb;27(2):617. |
| 147. | Kreugel 2009 | Typ publ kacji | Abstrakt | The influence of needle length on glycaemic control and injection-related complaints in obese diabetic subjects | Diabetologia. 2009;52:S377 |
| 148. | Lambert 2009 | Typ publ kacji | Abstrakt | Lack of awareness and education about lipohypertrophy in a diabetic population, in a district general hospital | Diabetic Medicine. 2009;26:135 |
| 149. | Lasalvia 2015 | Typ publ kacji | Abstrakt | Pen devices for insulin administration compared to needle and vial: Systematic review of literature and meta-analysis | Value in Health. 2015;18:A363 |
| 150. | Lazarev 2018 | Typ publ kacji | Abstrakt | Quantitative ultrasound characteristics of insulin-induced lipohypertrophy in subjects with diabetes | Diabetologia. 2018;61:S125 |
| 151. | Lee 2016 | Typ publ kacji | Abstrakt | Detecting the bumpy bits-lipohypertrophy at the All Wales Adult CF Centre | Journal of Cystic Fibrosis. 2016;15:S97 |
| 152. | Li 2014 | Typ publ kacji | Abstrakt | Frequency, cost, and influence factors of insulin pen needles reuse for patients with diabetes in China | Value in Health. 2014;17:A247 |
| 153. | Liu 2016 | Typ publ kacji | Abstrakt | Situation and impact of insulin pen needle reuse for patients with diabetes in China | Value in Health. 2016;19:A857 |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|------|---------------------|---------------------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 154. | Maksymiuk-Klos 2017 | Typ publikacji | Abstrakt | The early detection of lipodystrophy in insulin treated diabetic patients with the use of the thermal imaging camera | Diabetologia. 2017;60:S538 |
| 155. | Misnikova 2016 | Typ publikacji | Abstrakt | The role of proper insulin injection technique training in achieving good glycemic control | Diabetes. 2016;65:A58- |
| 156. | Modi 2010 | Typ publikacji | Abstrakt | A survey on insulin injection practices among insulin treated patients with diabetes | Diabetic Medicine. 2010;27:113 |
| 157. | Mulnier 2017 | Typ publikacji | Abstrakt | Is a 4mm insulin pen needle best for all? An independent review of the literature | Diabetes. 2017;66:A622 |
| 158. | Mulnier. 2017 | Typ publikacji | Abstrakt | Subcutaneous tissue changes and dermal inflammation at insulin injections sites: A feasibility study using ultrasound to describe characterise and grade lipohypertrophy | Diabetologia. 2017;60:S90 |
| 159. | Nadig 2016 | Typ publikacji | Abstrakt | A study of insulin injection practices among patients attending OPD of a tertiary care hospital in Davangere, Karnataka, India | Pediatric Diabetes. 2016;17:113 |
| 160. | Pancholi. 2018 | Typ publikacji | Abstrakt | Effect of rotation of injection sites and frequency of needle use on glycemic control in T1DM | Pediatric Diabetes. 2018;19:114-115 |
| 161. | Patrakeeva 2014 | Typ publikacji | Abstrakt | Post-injection lipohypertrophy in T1DM patients using continuous insulin infusion (CSII) and multiple daily injections (MDI) | Diabetes Technology and Therapeutics. 2014;16:A154-A155 |
| 162. | Queiroga 2018 | Typ publikacji | Abstrakt | Related aspects to insulinotherapy in a care line in diabetes mellitus in Fortaleza-Ceará | Diabetology and Metabolic Syndrome. 2018;10: |
| 163. | Rabbone 2017 | Typ publikacji | Abstrakt | Insulin infusion pump failure: Suggestions to minimize clinical impact. Evidence from a paediatric prospective 1-year study | Pediatric Diabetes. 2017;18:79 |
| 164. | Ren 2017 | Typ publikacji | Abstrakt | Pen needle reuse in chinese diabetes patients: a literature review | Value in health. Conference: ISPOR 22nd annual international meeting. United states. 2017;20:A250 |
| 165. | Santos 2018 | Typ publikacji | Abstrakt | Practices of self-care in the use of nph and regular insulin in a specialized ambulatory in Brazil | Diabetology and Metabolic Syndrome. 2018;10: |
| 166. | Schnell 2013 | Typ publikacji | Abstrakt | Lipoatrophy in a large pediatric diabetes outpatient service | Pediatric Diabetes. 2013;14:20 |
| 167. | Shi 2017 | Typ publikacji | Abstrakt | The most common mistakes in the standardized operation of insulin and factors that affect the operation of the specification | Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2017;33: |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|------|-----------------|---------------------|-----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 168. | Smith 2018 | Typ publikacji | Abstrakt | Lipohypertrophy in CSII patients and its relationship to key clinical parameters | Diabetes Technology and Therapeutics. 2018;20:A130 |
| 169. | Strauss 2018 | Typ publikacji | Abstrakt | Pediatric insulin injection technique: Findings on lipohypertrophy from the worldwide insulin injection technique survey | Pediatric Diabetes. 2018;19:27 |
| 170. | Sun 2014 | Typ publikacji | Abstrakt | Effectiveness, safety and patients' subjective feelings of insulin pen-needle: A systematic review | Value in Health. 2014;17:A336 |
| 171. | Tao 2014 | Typ publikacji | Abstrakt | Estimated economic burden of insulin injection-related lipohypertrophy in chinese patients with diabetes. | Value Health. 2014 Nov;17(7):A748-9. |
| 172. | Vatier 2012 | Typ publikacji | Abstrakt | Metreleptin therapy in leptin-deficient patients with lipodystrophic syndromes: Effects on insulin secretion | Diabetologia. 2012;55:S79-S80 |
| 173. | Wang 2014 | Typ publikacji | Abstrakt | Skin and subcutaneous layer thickness and prevalence of lipodystrophy at sites used for insulin injections in chinese diabetic patients | Diabetes. 2014;63:A603 |
| 174. | Werneck 2019 | Typ publikacji | Abstrakt | Acquired lipodystrophy among children and adolescents attending a diabetes camp | Hormone Research in Paediatrics. 2019;92:18 |
| 175. | Xu 2018 | Typ publikacji | Abstrakt | Identification and prevalence of insulin induced lipohypertrophy in China: A study on B-ultrasound in Nanjing | Journal of Diabetes Investigation. 2018;9:80 |
| 176. | Xu 2018 | Typ publikacji | Abstrakt | A cross-sectional study on the effect of insulin injection site and injection area on subcutaneous fat hyperplasia in 100 diabetic patients in the Nanking area | Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2018;34:3-4 |
| 177. | Yörük 2012 | Typ publikacji | Abstrakt | Analysis of causative factors on the formation of lipohypertrophy in type 1 diabetes mellitus and their relation to HbA1c levels | Pediatric Diabetes. 2012;13:98 |
| 178. | Young 1981 | Typ publikacji | Abstrakt | Patterns of injections and prevalence of lipodystrophy at insulin injection sites in insulin-dependent diabetes | Diabetologia. 1981;20:677 |
| 179. | Zhu 2016 | Typ publikacji | Analiza kosztowa | Cost analysis in type 2 diabetes patients after initiating basal insulin for 6 months: An observational registry study from China | Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2016;32:22-23 |
| 180. | Sackey 2009 | Typ publikacji | Brak ocenianych punktów końcowych | Images in clinical medicine. Injection-site lipoatrophy. | N Engl J Med. 2009 Nov 5;361(19):e41. |
| 181. | Rosenbloom 2014 | Typ publikacji | Komentarz | Insulin injection lipoatrophy recidivus. | Pediatr Diabetes. 2014 Feb;15(1):73-4. |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|------|--------------------|---------------------|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| 182. | Gentile 2018 | Typ publ kacji | List | Cost saving effects of a short-term educational intervention entailing lower hypoglycaemic event rates in people with type 1 diabetes and lipo-hypertrophy | Diabetes Research and Clinical Practice. 2018;143:320-321 |
| 183. | Kordonouri 2002 | Typ publ kacji | List | Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes. | Diabetes care. 2002;25:634 |
| 184. | Oriot 2019 | Typ publ kacji | List | Lipohypertrophy Effect on Glycemic Profile in an Adult With Type 1 Diabetes Using Scanned Continuous Glucose Monitoring | Journal of Diabetes Science and Technology. 2019;: |
| 185. | Stowers 1983 | Typ publ kacji | List | Re-use of plastic insulin syringes. | Lancet. 1983 Mar 26;1(8326 Pt 1):712-3. |
| 186. | Strauss 2002 | Typ publ kacji | List | An unexpected hazard of insulin injection (multiple letters) | Practical Diabetes International. 2002;19:63 |
| 187. | Chakraborty 2017 | Typ publ kacji | Opis przypadków | Nonobese, nonketotic childhood-onset diabetes: Look for Lipodystrophies | Clinical Diabetes. 2017;35:257-261 |
| 188. | Harsch 2019 | Typ publ kacji | Opis przypadków | Extent of lipohypertrophy in diabetic patients-Sometimes much more than meets the eye. | Clin Case Rep. 2019 Jul 30;7(9):1813-1814. |
| 189. | Kondo 2017 | Typ publ kacji | Opis przypadków | Insulin-Induced Distant Site Lipoatrophy. | Diabetes Care. 2017 Jun;40(6):e67-e68. |
| 190. | Page 1992 | Typ publ kacji | Opis przypadków | Human insulin and lipoatrophy. | Diabet Med. 1992 Oct;9(8):779. |
| 191. | Barola 2017 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Insulin-mediated lipohypertrophy: an uncommon cause of diabetic ketoacidosis. | BMJ Case Rep. 2017 Aug 11;2017. pii: bcr-2017-220387. |
| 192. | Ben Abdelkrim 2019 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Insulin-induced lipodystrophy and interest of insulin injection ports. | Therapie. 2019 Dec;74(6):680-682. |
| 193. | Chakraborty 2010 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Injection site lipoatrophy: a rare complication of recombinant human insulin. | J Assoc Physicians India. 2010 Oct;58:630. |
| 194. | Chakraborty 2016 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Distant site lipoatrophy: a rare complication of subcutaneous insulin therapy. | Postgrad Med J. 2016 Jan;92(1083):57-8. |
| 195. | Chowdhury 2003 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Poor glycaemic control caused by insulin induced lipohypertrophy. | BMJ. 2003 Aug 16;327(7411):383-4. |
| 196. | Felner 2003 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Human insulin-induced lipoatrophy. | J Pediatr. 2003 Apr;142(4):448. |
| 197. | Krishna K2003 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Insulin induced lipoatrophy [2] | Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology. 2003;69:310-311 |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|------|--------------------|---------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| 198. | Landau 2012 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Insulin-induced lipohypertrophy | New England Journal of Medicine. 2012;366:e9 |
| 199. | Ma 2012 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Severe lipoatrophy with insulin in type 1 diabetes. | J Dermatol. 2012 Jun;39(6):578-9. |
| 200. | Montenegro 2019 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Type 2 Congenital Generalized Lipodystrophy: The Diagnosis is in Your Hands | Journal of Pediatrics. 2019;207:257-257.e1 |
| 201. | Rosman 1986 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Fat atrophy in human insulin therapy | Diabetes Care. 1986;9:436 |
| 202. | Samadaei 1987 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Insulin lipodystrophy, lipohypertrophic type. | J Am Acad Dermatol. 1987 Sep;17(3):506-7. |
| 203. | Velayutham 2008 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Lipoatrophy at insulin injection site. | J Assoc Physicians India. 2008 May;56:335. |
| 204. | Verma 2017 | Typ publ kacji | Opis przypadku | Insulin-Mediated Lipohypertrophy. | N Engl J Med. 2017 Aug 10;377(6):573.. |
| 205. | Chowdhury 2003 | Typ publ kacji | Opis serii przypadków | Lesson of the week: Poor glycaemic control caused by insulin induced lipohypertrophy | British Medical Journal. 2003;327:383-384 |
| 206. | Dorfler 1993 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Lipoatrophic diabetes. | Clin Investig. 1993 Apr;71(4):264-9. |
| 207. | Akinci 2000 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Lipodystrophy Syndromes: Presentation and Treatment | NA |
| 208. | Calliari L.E. 2018 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Diabetes technology in developing countries | Diabetes Technology and Therapeutics. 2018;20:A4-A5 |
| 209. | Chowdhury 2017 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Errors of insulin therapy: Real-life experiences from developing world. | J Family Med Prim Care. 2017 Oct-Dec;6(4):724-729. |
| 210. | Clarke 2006 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Dose accuracy of a reusable insulin pen using a cartridge system with an integrated plunger mechanism | Expert Opinion on Drug Delivery. 2006;3:677-683 |
| 211. | Cross 2018 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Make a point of preventing insulin pen errors | Pharmacy Times. 2018;2018: |
| 212. | Gentile 2018 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Insulin related lipodystrophic lesions and hypoglycemia: Double standards? | Diabetes Metab Syndr. 2018 Sep;12(5):813-818. |
| 213. | Gold 2011 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Analysis: the impact of needle, syringe, and lancet disposal on the community. | J Diabetes Sci Technol. 2011 Jul 1;5(4):848-50. |
| 214. | Granda 2000 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Lipoatrophy, lipodystrophy, and insulin resistance. | Ann Intern Med. 2000 Aug 15;133(4):304-6. |
| 215. | Hanas 2004 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Reducing injection pain in children and adolescents with diabetes: A review of indwelling catheters | Pediatric Diabetes. 2004;5:102-111 |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|------|---------------------|---------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 216. | Hirsch 2019 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | The Injection Technique Factor: What You Don't Know or Teach Can Make a Difference. | Clin Diabetes. 2019 Jul;37(3):227-233. |
| 217. | Hussar 2016 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Insulin degludec, Lixisenatide, and Patiromer sorbitex calcium | Journal of the American Pharmacists Association. 2016;56:691-694 |
| 218. | Kadiyala 2014 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Insulin induced lipodystrophy | British Journal of Diabetes and Vascular Disease. 2014;14:131-133 |
| 219. | Kalra 2016 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Prevention of lipohypertrophy. | J Pak Med Assoc. 2016 Jul;66(7):910-1. |
| 220. | King 2003 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Subcutaneous insulin injection technique. | Nurs Stand. 2003 May 7-13;17(34):45-52; quiz 54-5. |
| 221. | Korytkowski 2005 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | FlexPen®: Addressing issues of confidence and convenience in insulin delivery | Clinical Therapeutics. 2005;27:S89-S100 |
| 222. | Madhu 2019 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | The clinical relevance of lipohypertrophy | International Journal of Diabetes in Developing Countries. 2019;39:417-418 |
| 223. | NA 2001 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Insulin administration. | Diabetes Care. 2001 Nov;24(11):1984-7. |
| 224. | Slaw k 2007 | Typ publ kacji | Praca pogładowa | Adipose tissue expandability and the metabolic syndrome | Genes and Nutrition. 2007;2:41-45 |
| 225. | Gupta 2017 | Typ publ kacji | Przegląd systematyczny dla lipohipertrofii niezależnie od przyczyny | Clinical features and management of non-HIV-related lipodystrophy in children: A systematic review | Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2017;102:363-374 |
| 226. | Kordonouri 2015 | Typ publ kacji | Przegląd systematyczny dla pacjentów z lipohipertrofią u których w >80% stosowano pompy insulinowe | Lipoatrophy in children with type 1 diabetes: an increasing incidence? | J Diabetes Sci Technol. 2015 Mar;9(2):206-8. |
| 227. | Deng 2017 | Typ publ kacji | Przegląd systematyczny oceniający częstość występowania lipohipertrofii | Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. | J Diabetes Investig. 2017 Sep 1. |
| 228. | NCT01271608 2011 | Typ publ kacji | Publikacja dodatkowa do badania Lamblot 2011 (publikacja w języku hiszpańskim) | Study to Evaluate the Need of Needle Change for Application of Intramuscular, Subcutaneous and Intradermal Injection | https://clinicaltrials.gov/show/NCT01271608 . 2011;: |
| 229. | Hirsch 2012 | Typ publ kacji | Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Hirsch 2010 | Glycemic control, reported pain and leakage with a 4mm x 32G pen needle in obese and non-obese adults with diabetes: a post hoc analysis | Current medical research and opinion. 2012;28:1305-1311 |
| 230. | ISRCTN12263696 2017 | Typ publ kacji | Publikacja dodatkowa do wykluczonego badania Misnikova 2017 | Studying the effect of the correct insulin injection technique training and single use of needles for insulin pens on the control of blood glucose and daily dose of | http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN12263696 . 2017;: |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|------|----------------------|---------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| | | | | injected insulin in diabetic patients receiving multiple insulin injections | |
| 231. | Bahendeka 2019 | Typ publ kacji | Wytyczne praktyki klinicznej | EADSG Guidelines: Insulin Storage and Optimisation of Injection Technique in Diabetes Management. | Diabetes Ther. 2019 Apr;10(2):341-366. |
| 232. | NA 1998 | Typ publ kacji | Wytyczne praktyki klinicznej | Insulin Administration | Diabetes Care. 1998;21:S72-S75 |
| 233. | Silver 2018 | Typ publ kacji | Wytyczne praktyki klinicznej | EADSG Guidelines: Insulin Therapy in Diabetes. | Diabetes Ther. 2018 Apr;9(2):449-492. |
| 234. | Spollett 2016 | Typ publ kacji | Wytyczne praktyki klinicznej | Improvement of Insulin Injection Technique: Examination of Current Issues and Recommendations. | Diabetes Educ. 2016 Aug;42(4):379-94. |
| 235. | Vitebskaya 2020 | Język | Język rosyjski | Dermatological complications of insulin therapy in children with type 1 diabetes: Cross-sectional study | Voprosy Sovremennoi Pediatrii - Current Pediatrics. 2020;19:26-34 |
| 236. | Bosquet 1986 | Język | Język francuski | [Innocuousness of the limited reuse of injection materials by insulin-dependent diabetics]. | Ann Endocrinol (Paris). 1986;47(2):124-7. |
| 237. | Dorchy 2008 | Język | Język francuski | High glycated haemoglobin levels influence injection pain in diabetic children and adolescents | Revue Medicale de Bruxelles. 2008;29:5-9 |
| 238. | Halimi 2018 | Język | Język francuski | A persistent problem: The reuse of needles and its link with lipohypertrophies | Medecine des Maladies Metaboliques. 2018;12:516-519 |
| 239. | Le Floch 2014 | Język | Język francuski | Interest of the hospital use of security needles for pen devices: The BD AutoShield™ Duo needle as an example | Medecine des Maladies Metaboliques. 2014;8:285-292 |
| 240. | Moulin 2015 | Język | Język francuski | Lipohypertrophy at the left flank in a right-handed type 1 diabetic patient | Medecine des Maladies Metaboliques. 2015;9:45 |
| 241. | Sauvanet 2010 | Język | Język francuski | Insulin injection technique: What are the practices of diabetic patients, in France | Medecine des Maladies Metaboliques. 2010;4:428-437 |
| 242. | Sauvanet 2017 | Język | Język francuski | Insulin injection technique: How diabetic patients proceed in France? | Medecine des Maladies Metaboliques. 2017;11:406-415 |
| 243. | Strauss 2017 | Język | Język francuski | Does education in patients with lipohypertrophy lead to improvements in glucose control? | Medecine des Maladies Metaboliques. 2017;11:425-430 |
| 244. | Diaz 2018 | Język | Język hiszpański | Lipohypertrophy in type 1 diabetes mellitus patients of the Casa de la Diabetes, Cuenca, 2017-2018. | Diabetes Internacional. 2018;10:29-33 |
| 245. | Fuentes Jiménez 2002 | Język | Język hiszpański | Lipodystrophies | Medicina Clinica. 2002;119:390-395 |

| Lp. | Badanie | Obszar niezgodności | Przyczyna wykluczenia | Pełen tytuł | Publikacja |
|------|----------------|---------------------|-----------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| 246. | Molina 2019 | Język | Język hiszpański | Insulin application technique and its relationship with lipodystrophy in patients with type I diabetes mellitus | Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 2019;38:1-5 |
| 247. | Mussig 2006 | Język | Język niemiecki | [Lipohypertrophy]. | Dtsch Med Wochenschr. 2006 Aug 18;131(33):1807-8. |
| 248. | Schmeisl 2009 | Punkty końcowe | Brak ocenianych punktów końcowych | Koinzidenzen: Injektionsweohnheiten, Lipohypertrophien, Glukoseschwankungen | Diabetes Stoffvy Herz. 2009; 18:251-258 |
| 249. | Castro 2007 | Język | Język portugalski | [Reuse of discarded syringes in residences of children and teenagers with diabetes mellitus]. | Rev Esc Enferm USP. 2007 Jun;41(2):187-95. |
| 250. | Teixeira 2001 | Język | Język portugalski | [Reutilization of disposable syringes: frequency and costs for the administration of insulin at home]. | Rev Lat Am Enfermagem. 2001 Sep-Oct;9(5):47-54. |
| 251. | Teixeira 2012 | Język | Język portugalski | Use of lancets or needles in the blood glucose self-monitoring at home | Revista brasileira de enfermagem. 2012;65:601-606 |
| 252. | Misnikova 2018 | Język | Język rosyjski | The role of proper insulin injection technique training for achieving of good glycaemic control | Diabetes Mellitus. 2018;21:419-424 |
| 253. | Volkova 2019 | Język | Język rosyjski | Clinical significance of lipohypertrophy without visual and palpable changes detected by ultrasonography of subcutaneous fat. | Ter Arkh. 2019 May 16;91(4):62-66. |
| 254. | Sürücü 2018 | Język | Język turecki | Analysis of the incidence of lipohypertrophy and risk factors in the children with type 1 diabetes | Turkiye Klinikleri Pediatri. 2018;27:39-45 |
| 255. | Yalçın 2019 | Język | Język turecki | Correcting insulin injection technical failures in the treatment of diabetic patients, how much effective? | Gazi Medical Journal. 2019;30:60-62 |
| 256. | Gentile 2010 | Język | Język włoski | Metabolic consequences of incorrect insulin administration technique: Lipohypertrophy | Giornale Italiano di Diabetologia e Metabolismo. 2010;30:97-99 |

Aneks H. Formularze wykorzystane w analizie

H.1. Formularze do oceny wiarygodności badań

H.1.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tabela 44.

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Szczegóły badania | |
| Referencja | <input type="text"/> |
| Projekt badania | |
| <input type="checkbox"/> | Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych |
| <input type="checkbox"/> | Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych |
| <input type="checkbox"/> | Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją |
| Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco: | |
| Interwencja | <input type="text"/> Komparator: <input type="text"/> |
| Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu | <input type="text"/> |
| Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik. | <input type="text"/> |
| Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...? | |
| <input type="checkbox"/> | do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) |
| <input type="checkbox"/> | do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem) |
| Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone): | |
| <input type="checkbox"/> | stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem |
| <input type="checkbox"/> | niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy |
| <input type="checkbox"/> | nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania |

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)

- Artykuł(y) z czasopisma z wynkami badania
- Protokół badania
- Plan analizy statystycznej (SAP)
- Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- Abstrakty konferencyjne dot. badania
- Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- Wniosek do komisji etyki badań
- Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- Osobista komunikacja z badaczem
- Osobista komunikacja ze sponsorem

| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|---------------------------------------|
| DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji | | |
| 1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa? | | T / PT / <u>PN</u> / N / BI |
| 1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji? | | T / PT / <u>PN</u> / N / BI |
| 1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji? | | T / PT / <u>PN</u> / N / BI |
| Ocena ryzyka błędu | | Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia |
| DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) | | |
| 2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania? | | T / PT / <u>PN</u> / N / BI |
| 2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania? | | T / PT / <u>PN</u> / N / BI |
| 2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania? | | ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI |
| 2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik? | | ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| 2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami? | ND / <u>T / PT</u> / <u>PN / N</u> / BI |
| 2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji? | <u>T / PT</u> / <u>PN / N</u> / BI |
| 2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni? | ND / <u>T / PT</u> / <u>PN / N</u> / BI |
| Ocena ryzyka błędu | Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia |
| DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach | |
| 3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników? | <u>T / PT</u> / <u>PN / N</u> / BI |
| 3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych? | ND / <u>T / PT</u> / <u>PN / N</u> |
| 3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości? | ND / <u>T / PT</u> / <u>PN / N</u> / BI |
| 3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości? | ND / <u>T / PT</u> / <u>PN / N</u> / BI |
| Ocena ryzyka błędu | Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia |
| DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego | |
| 4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia? | <u>T / PT</u> / <u>PN / N</u> / BI |
| 4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami? | <u>T / PT</u> / <u>PN / N</u> / BI |
| 4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | ND / <u>T / PT</u> / <u>PN / N</u> / BI |
| 4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania? | ND / <u>T / PT</u> / <u>PN / N</u> / BI |

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była **T/PT/BI**: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?

ND / **T** / **PT** / **PN/N** / BI

Ocena ryzyka błędu

Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku

5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?

T / **PT** / **PN/N** / BI

Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...

5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?

T / **PT** / **PN/N** / BI

5.3 ... wielu możliwych analiz danych?

T / **PT** / **PN/N** / BI

Ocena ryzyka błędu

Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

H.1.2. Skala JBI

Formularz do oceny wiarygodności badań przekrojowych

| Pytanie | TAK | NIE | NIEJASNE | ND |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-----------|--------------------------------|----|
| 1. Czy kryteria włączenia do badania zostały jasno określone? | | | | |
| 2. Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów? | | | | |
| 3. Czy zastosowano odpowiednią i wiarygodną ocenę ekspozycji? | | | | |
| 4. Czy zastosowano obiektywne i standardowe kryteria diagnozy lub definicji stanu zdrowia? | | | | |
| 5. Czy zidentyfikowano czynniki zakłócające? | | | | |
| 6. Czy opisano metody ograniczające ryzyko wpływu czynników zakłócających na uzyskane wyniki? | | | | |
| 7. Czy zastosowano odpowiednią i wiarygodną ocenę wyników? | | | | |
| 8. Czy zastosowano odpowiednią analizę statystyczną? | | | | |
| Ogólna ocena | Włączyć | Wykluczyć | Konieczne dodatkowe informacje | |

H.1.3. Skala NICE

Tabela 45.

Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg skali NICE

| Lp. | Pytanie (TAK = 1, NIE = 0) | Nazwa badania |
|-------------|--------------------------------------------------------------------|---------------|
| 1. | Czy badanie było wieloośrodkowe? | |
| 2. | Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | |
| 3. | Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | |
| 4. | Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | |
| 5. | Czy badanie miało charakter prospektywny? | |
| 6. | Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny? | |
| 7. | Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | |
| 8. | Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach? | |
| SUMA | | |

H.1.4. Skala AMSTAR II

Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

| Pytanie | Odpowiedź |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO? | |
| <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Populacja <input type="checkbox"/> Interwencja <input type="checkbox"/> Komparator <input type="checkbox"/> Punkty końcowe | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie |
| <p>Opcjonalnie (rekomendowane)</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) | |
| 2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu? | |
| <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <p>W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie |
| <p>„Tak” jeśli:</p> <p>Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu | |
| 3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów? | |
| <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań RCT <input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie |
| 4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury? | |
| <p>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie |
| <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań <input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) <input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu | |
| 5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków? | |
| <p>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie |
| 6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? | |
| | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie |

| Pytanie | Odpowiedź |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków | |
| <p>7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu <p>„Tak” jeśli dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie |
| <p>8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</p> <p>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie <p>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) <input type="checkbox"/> opisano warunki/lokalizację danego badania <input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>) | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie |
| <p>9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</p> <p>RCT</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI |
| <p>NRSI</p> <p>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań <p>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i> <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT |
| <p>10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak”.</i> | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie |
| <p>11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?</p> | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie |

| Pytanie | Odpowiedź |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>RCT</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje <input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy |
| <p>NRSI</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w meta-analizie <input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) <input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnianie kumulacji wyników na podstawie danych surowych <input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy |
| <p>12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy |
| <p>13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB <input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie |
| <p>14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników <input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie |
| <p>15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędów publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędów publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analizy |
| <p>16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczone o braku konfliktu interesów autorów <input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów | <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Nie |

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

H.2. Formularze do ekstrakcji danych z badań

Tabela 46.
Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

| Badanie | Interwencja | Komparator | RR [95% CI] | RD/NNT [95%CI] | p / TH |
|---------|-------------|------------|-------------|----------------|--------|
| | n/N (%) | n/N (%) | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |
| | | | | | |

Tabela 47.
Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

| Badanie | Interwencja | | Komparator | | WMD [95% CI] | p |
|---------|-------------|--------------|------------|--------------|--------------|---|
| | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

Tabela 48.
Formularz do ekstrakcji charakterystyk

| | |
|----------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Nazwa badania (autor, rok) | |
| Opis badania + cel | |
| Kryteria włączenia | |
| 1) | |
| Kryteria wykluczenia | |
| 1) | |
| Charakterystyka populacji | |
| Liczebność pacjentów w badaniu | |
| Płeć męska [n (%)] | |
| Średni wiek pacjentów w latach (SD) | |
| Populacja [n (%)] | dzieci |
| | dorośli |
| Mediana czasu od rozpoznania cukrzycy w latach (IQR) | |
| Typ cukrzycy | T1DM |
| | T2DM |
| | Inny |
| Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach (SD) | |
| Typ insulinoterapii [n (%)] | MDI |
| | peny strzykawki |
| CSII | |
| Rodzaj stosowanej insuliny [n (%)] | tylko insulina bazalna |
| | insulina bazalna + bolusowa |
| | mieszanki |

| | |
|-----------------------------------------------------------------|------------------|
| Nazwa badania (autor, rok) | |
| | insulina ludzka |
| | analogi insuliny |
| Średnia dobową dawkę insuliny (SD) | |
| Średnia liczba iniekcji na dzień (SD) | |
| Ponowne użycie igieł insulinowych (<i>reuse</i>) [n (%)] | |
| Lipodystrofia [n (%)] | ogółem |
| | lipohipertrofia |
| | lipoatrofia |
| Metodyka i ocena wiarygodności badania | |
| Typ i podtyp badania (wg AOTMiT) | |
| Zaprojektowane celem wykazania | |
| Okres obserwacji | |
| Kierunek obserwacji | |
| Rodzaj igieł stosowanych w badaniu (n pacjentów) | |
| Data zbierania danych | |
| Utrata z badania [n (%)] | |
| Ocena wiarygodności | |
| Sponsor badania | |
| Lokalizacja badania | |
| Porównanie uwzględnione w analizie klinicznej | |
| Analizowane podgrupy (n pacjentów) | |
| Definicja ponownego użycia igieł (<i>reuse</i>) | |
| Definicja lipohipertrofii | |
| Oceniane punkty końcowe | • |
| Komentarz | |