

Meta-analysis

Evaluating the effects of permanent subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections on glycated hemoglobin (HbA1C) levels in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis based on clinical trials

Abdollah Mohammadian Hafshejani^{1*}, Soleiman Kheiri², Zahra Karimi²

¹Modeling in Health Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

²Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Health, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, Iran

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 28 Mar 2023
Accepted: 20 May 2023
ePublished: 30 Jan 2024

Keywords:

- Systematic review
- Meta-analysis
- Insulin
- Permanent subcutaneous injection
- Multiple daily injections
- Glycated hemoglobin

Abstract

Background. Diabetes is one of the most common chronic and metabolic diseases. This systematic review and meta-analysis study aimed to compare the effects of multiple daily insulin injections against permanent subcutaneous insulin injections on glycated hemoglobin (HbA1C) levels in type 2 diabetic patients.

Methods. Studies that compared the impacts of multiple daily insulin injections against permanent subcutaneous insulin injections on HbA1C levels and were published until the end of 2022 in international databases were searched and retrieved (nine randomized clinical trial studies). The Chi-squared test and I2 were used to determine the presence and size of heterogeneity.

Results. The results of the analysis demonstrated that compared to the group of multiple daily insulin injections, HbA1C was significantly reduced in the group of permanent subcutaneous insulin injections, so that the standardized mean difference was equal to -0.26 (95% confidence interval: -0.46– -0.06 $P=0.025$). According to the results of Egger's ($P=0.333$) and Begg's ($P=0.667$) tests, publication bias was not observed in this study.

Conclusion. Based on the available evidence, permanent subcutaneous injection of insulin could be significantly successful in reducing and controlling the level of HbA1C because the patients in the permanent subcutaneous injection group had lower levels of HbA1C.

Practical Implications. In patients with type 2 diabetes, insulin treatment with the permanent subcutaneous injection method can better control the level of HbA1C than the multiple daily injection method.

How to cite this article: Mohammadian Hafshejani A, Kheiri S, Karimi Z. Evaluating the effects of permanent subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections on glycated hemoglobin (HbA1C) levels in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis based on clinical trials. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2024; 46(1):7-18. doi: 10.34172/mj.2024.009. Persian.

Extended Abstract

Background

Diabetes is considered one of the most common chronic and metabolic diseases, and the number of people suffering from this disease increases significantly every year. Diabetes has no definitive treatment and can cause chronic and fatal complications. Oral antidiabetic drugs are the first line in the treatment of diabetes. When blood sugar control goals are not achieved by receiving first-line oral medications, insulin therapy is considered a

treatment option. Evidence indicates that a continuous subcutaneous insulin pump can improve blood sugar control in patients with type 1 and type 2 diabetes. In this study, the data available in the scientific literature were used to perform a systematic review and meta-analysis study to evaluate and compare the effects of multiple daily insulin injections against permanent subcutaneous insulin injections on glycated hemoglobin (HbA1C) levels in type 2 diabetic patients.

*Corresponding author; Email: a_mohamadii@yahoo.com

© 2024 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Methods

A comprehensive and complete search of the published texts was conducted in the PubMed, Scopus, Clinical Trials, and Cochrane Clinical Trials databases to retrieve relevant studies published up to the end of 2022. In this analysis, only studies published in the English language were taken into consideration. The results of observational studies, case series articles, letters to the editor, studies conducted on animals and children, and studies whose full texts were unavailable were excluded from the analysis. The Jadad scale checklist was used to evaluate the quality of the articles. Data such as the title of the study, type of study, name of the first author of the article, year of publication, number of participants in the study, age, body mass index, basal glycosylated hemoglobin level, type of insulin, dose, route and frequency of administration, treatment duration, and outcome measures in both treatment groups were extracted from the final articles included in this study.

Standardized mean difference (SMD) and 95% confidence interval (CI) were utilized to estimate the effect size of multiple daily insulin injections against permanent subcutaneous insulin injections on HbA1C levels in type 2 diabetic patients. Heterogeneity between studies was evaluated by the Chi-square test and the I² statistic. Publication bias was evaluated using funnel plots and Begg's and Egger's tests. In addition, the sensitivity analysis method was employed to determine the effect of each of the studies on the results of the meta-analysis. In this model, each time, one of the studies was removed from the analysis, and the final effect size was calculated under the mentioned conditions. All statistical analyses were performed using Stata 15.0 software, and the significance level in all the tests used in the study was considered 0.05.

Results

In total, nine studies compared the effects of multiple daily insulin injections against permanent subcutaneous insulin injections on HbA1C levels in

type 2 diabetic patients, which included a total of 1404 patients (712 and 692 patients in the permanent subcutaneous insulin injection and multiple daily insulin injections groups, respectively). Meta-analysis results revealed that, compared to the group of multiple daily insulin injections, the amount of HbA1C in the group of permanent subcutaneous insulin injections decreased significantly, so that SMD was equal to -0.26 (95% CI: -0.46 – -0.06, $P=0.025$). In the comparison of the effect of the permanent subcutaneous injection of insulin against the group of multiple daily insulin injections on the level of HbA1C in patients with type 2 diabetes, no publication bias was observed, so the P -values of Egger's and Begg's tests were 0.333 and 0.667, respectively.

The sensitivity analysis method was used to estimate the impact of each study on the final effect size of the analysis. In this method, at each stage, one of the studies was removed from the analysis, and the final effect size of the study was computed under the mentioned conditions. Based on the sensitivity analysis, the final effect size did not change significantly by removing each of the studies. Moreover, the SMD of HbA1C between the two methods of receiving insulin varied between -0.31 and -0.19, and the observed difference remained significant.

Conclusion

The findings indicated that treatment with permanent subcutaneous insulin injections, compared to the multiple daily insulin injection method, could be significantly successful in reducing and controlling the HbA1C level, while the daily dose of the applied insulin was also lower. Therefore, the permanent subcutaneous injection of insulin can be as useful in the treatment of type 2 diabetes as it is in type 1 diabetes. However, more randomized controlled trials with larger sample sizes and longer follow-up periods are needed to reach more reliable results in this regard.

ارزیابی اثرات تزریق دائمی زیر جلدی در برابر چندین تزریق روزانه انسولین بر سطح هموگلوبین گلیکوزیله در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲: مطالعه مروری نظام مند و متاآنالیز بر پایه مطالعات کارآزمایی بالینی

عبدالله محمدیان هفشجانی^{۱*}، سلیمان خیری^۲، زهرا کریمی^۲

^۱مرکز تحقیقات مدل سازی در سلامت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران
^۲گروه اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، شهرکرد، ایران

چکیده

زمینه. دیابت یک بیماری متابولیک و یکی از شایع ترین بیماری های مزمن است. هدف ما در این مطالعه مروری نظام مند و متاآنالیز، مقایسه تأثیر چندین تزریق روزانه انسولین در برابر تزریق دائمی انسولین بر سطح هموگلوبین گلیکوزیله در بیماران دیابتی مبتلا به دیابت نوع ۲ می باشد.

روش کار. مطالعاتی که باهدف مقایسه تأثیر چندین تزریق روزانه انسولین در برابر تزریق دائمی زیر جلدی انسولین بر سطح هموگلوبین گلیکوزیله تا انتهای سال ۲۰۲۲ در پایگاه ها اطلاعاتی بین المللی منتشر شده بودند، جستجو و بازیابی شدند. از آزمون های کای-اسکوئر و I^2 به ترتیب برای تعیین وجود و اندازه هتروژنیستی استفاده شد.

یافته ها. در این مطالعه مروری نظام مند و متاآنالیز، ۹ مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده وارد شد. نتایج تحلیل نشان داد که در مقایسه با گروه چندین تزریق روزانه انسولین، هموگلوبین گلیکوزیله در افراد گروه تزریق دائمی زیر جلدی انسولین به طور معنی داری کاهش یافته است، به گونه ای که تفاوت میانگین استاندارد برابر با $(P=0.025)$ ، $(95\%CI: -0.06, -0.076)$ می باشد. با توجه به نتایج آزمون ایگر $(P=0.0003)$ و بگ $(P=0.0003)$ ؛ در این مطالعه تورش انتشار مشاهده نشد.

نتیجه گیری. بر اساس شواهد موجود تزریق دائمی زیر جلدی انسولین می تواند به طور معنی داری در کاهش و کنترل سطح هموگلوبین گلیکوزیله موفق باشد، زیرا بیماران گروه درمانی تزریق دائمی زیر جلدی انسولین سطوح هموگلوبین گلیکوزیله پایین تری داشتند.

پیامدهای عملی. در بیماران مبتلا به دیابت نوع دو، درمان با انسولین با روش تزریق دائمی زیر جلدی بهتر از روش چندین تزریق روزانه می تواند سطح هموگلوبین گلیکوزیله را کنترل نماید.

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۲/۱/۲۸
پذیرش: ۱۴۰۲/۲/۳۰
انتشار برخط: ۱۴۰۲/۱۱/۱۰

کلیدواژه ها:

- مروری نظام مند
- متاآنالیز
- انسولین
- تزریق دائمی
- چندین تزریق روزانه
- هموگلوبین گلیکوزیله

مقدمه

نارسایی مزمن کلیوی و یکی از مهم ترین عوامل خطر ایجاد بیماری های قلبی و عروقی می باشد.^۱ میزان وقوع جهانی دیابت به دلیل افزایش شیوع چاقی و کاهش میزان فعالیت بدنی در حال افزایش است.^۲ دیابت غیر وابسته به انسولین یا به عبارت دیگر دیابت نوع ۲ در حال حاضر یک بیماری اپیدمی در کشور آمریکا است و در سال ۲۰۰۰ در بالغین بالای ۳۰ سال شیوع ۷ درصدی داشته است.^۳ در سال ۲۰۱۲، سازمان جهانی بهداشت برآورد نمود که در سطح جهان ۱/۵ میلیون مورد مرگ مستقیم ناشی از دیابت و ۲/۲ میلیون مورد مرگ قابل انتساب به افزایش گلوکز خون رخ داده است، که به طور تقریبی نیمی از آن در افراد با سن ۷۰ سال

دیابت یکی از شایع ترین بیماری های مزمن و بیماری متابولیکی است که تعداد مبتلایان به آن در هر سال افزایش چشمگیری دارد، به گونه ای که تعداد مبتلایان به آن از ۱۰۸ میلیون نفر در سال ۱۹۸۰ به ۴۲۲ میلیون نفر در سال ۲۰۱۳ افزایش یافته است،^۴ در طی این مدت شیوع جهانی بیماری در افراد ۱۸ سال و بالاتر از ۴/۷ درصد^۵ به ۸/۵ درصد رسیده است، که این افزایش بیشتر در کشورهای با سطح درآمد کم و متوسط رخ داده است.^۶ بیماری دیابت درمان قطعی ندارد و می تواند عوارض مزمن و کشنده ای ایجاد نماید. این بیماری شایع ترین علت قطع اندام، نابینایی و

* نویسنده مسؤول: ایمیل: a_mohamadji@yahoo.com

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کپی رایت ۴.۰ (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) CC BY 4.0 منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

بالینی که به مقایسه سطح هموگلوبین گلیکوزیله در بیماران دیابتی تحت درمان با چندین تزریق روزانه و تزریق دائمی زیر جلدی انسولین پرداخته‌اند، سعی دارد تا مشخص کند کدام یک از شیوه‌های درمان با انسولین در بیماران دیابتی به‌طور مناسب‌تری می‌تواند سطح هموگلوبین گلیکوزیله در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ را کنترل کند.

استراتژی و راهبردهای جستجو

در این مطالعه، جستجوی جامع و کامل متون منتشرشده در پایگاه‌های اطلاعاتی پایمد، اسکوپوس، کلینیکال تریالز و مرکز ثبت کارکین برای کارآزمایی‌های بالینی، جهت بازیابی مطالعات مرتبط که تا انتهای سال ۲۰۲۲ منتشرشده‌اند، انجام شد. ما از طریق ارزیابی سرفصل‌های موضوعی پزشکی

(Medical Subject Heading, MeSH)، کلمات کلیدی «دیابت نوع ۲»، «تزریق روزانه»، «پمپ انسولین»، «انفوزیون مداوم انسولین»، «تزریق چندگانه انسولین» و «هموگلوبین گلیکوزیله» و مترادف‌های آن‌ها را بازیابی و جهت انجام جستجوی سیستماتیک در پایگاه‌های اطلاعاتی، مورد استفاده قرار دادیم. جستجو در هر یک از پایگاه‌های اطلاعاتی مذکور، بر اساس راهنماها و گایدلاین‌های مربوطه انجام گرفت. علاوه بر این، جهت دسترسی به مقالاتی که امکان دریافت تمام متن آن‌ها از طریق پایگاه‌های اطلاعاتی وجود نداشت، از طریق پست الکترونیک با نویسندگان مربوطه برای دریافت متن کامل مقالات ارتباط برقرار گردید. همچنین جهت دستیابی به همه مقالات مرتبط، لیست رفرنس‌های مقالات بازیابی شده، نیز مورد ارزیابی قرار گرفت.

معیارهای ورود و خروج

این مطالعه دربرگیرنده مقالاتی حاصل از مطالعات مداخله‌ای که با طراحی کارآزمایی بالینی بر روی بیماران بزرگسال مبتلا به دیابت نوع ۲ انجام شده‌اند می‌باشد، مقالاتی که دو رویکرد درمانی شامل استفاده از چندین تزریق روزانه انسولین و تزریق دائمی زیرجلدی انسولین با استفاده از پمپ را به‌عنوان مواجهه در نظر گرفته‌اند و پیامد مورد ارزیابی در آن‌ها اندازه‌گیری و مقایسه سطح هموگلوبین گلیکوزیله می‌باشد، به این تحلیل راه یافته‌اند. علاوه بر این در این تحلیل، فقط مطالعات منتشرشده به زبان انگلیسی در نظر گرفته شدند.

در این مطالعه، نتایج مطالعات مشاهده‌ای، مقالاتی که به‌صورت سری-موردی، نامه به سردبیر، مطالعات انجام‌شده بر روی حیوانات، مطالعات انجام‌شده روی کودکان و مطالعاتی که

و کمتر ایجاد شده است.^۶ در سال ۲۰۳۰ دیابت هفتمین عامل مهم مرگ و میر در سطح جهان خواهد بود.^۲ دستورالعمل‌های فعلی استفاده از انسولین را به‌عنوان تزریق انسولین پایه-بولوس یا زیر جلدی مداوم (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion, CSII) در دیابت نوع ۱ و برای بیماران بستری در بیمارستان پیشنهاد می‌کنند.^{۸،۷} از طرف دیگر، درمان دیابت نوع ۲ شامل داروهای ضد دیابت و دریافت انسولین به‌عنوان تجویز پایه (Insulin as a basal)، پایه پلاس (Basal plus) یا پایه بولوس (Basal bolus) است.^۷ در دهه‌های اخیر، فناوری‌ها در حوزه درمان دیابت به‌ویژه در زمینه پمپ‌های تزریق دائمی زیر جلدی انسولین و پایش مداوم گلوکز (Continuous Glucose Monitoring, CGM) به‌سرعت توسعه و تا حد زیادی بهبود یافته‌اند. کاربرد این روش‌ها در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ به‌خوبی به اثبات رسیده است و این وسایل تا حدی به‌صورت فراگیر بکار برده می‌شوند. این روش‌ها کارکردهای فیزیولوژیک پانکراس انسان را با اثرات مفیدی همانند کاهش هموگلوبین گلیکوزیله، کاهش هیپوگلیسمی و هیپرگلیسمی، و بهبود کیفیت زندگی تقلید می‌کنند.^{۹،۱۰} پمپ تزریق دائمی زیر جلدی انسولین ریتم پایه دفع انسولین را با نیازهای بولوس خوراکی ترکیب می‌کند و در صورت کاهش یا افزایش سطح گلوکز خون به فرد اطلاع می‌دهد.^{۱۱} داروهای ضد دیابت خوراکی، خط اول در درمان دیابت می‌باشند. هنگامی که اهداف کنترل قند خون توسط دریافت داروهای خوراکی خط اول محقق نمی‌شود، درمان با انسولین به‌عنوان یک راهکار درمانی در نظر گرفته می‌شود. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد پمپ تزریق دائمی زیر جلدی انسولین می‌تواند کنترل قند خون را همان‌طور که در دیابت نوع ۱ انجام می‌دهد، تا حد زیادی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ نیز بهبود ببخشد.^{۱۲} در حال حاضر، هیچ توصیه یا دستورالعملی برای استفاده از پمپ تزریق دائمی زیر جلدی انسولین در دیابت نوع ۲ وجود ندارد، زیرا هنوز مباحثی در مورد کارایی این روش برای تجویز انسولین وجود دارد.^{۱۳} بنابراین، ما از داده‌های موجود در متون علمی برای انجام یک متاآنالیز به‌منظور ارزیابی و مقایسه اثرات تزریق دائمی زیر جلدی در برابر چندین تزریق روزانه انسولین بر سطح هموگلوبین گلیکوزیله در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ استفاده کرده‌ایم.

روش کار

نوع مطالعه و جمعیت مورد بررسی

این مطالعه یک مطالعه مروری نظام‌مند و متاآنالیز است که با استفاده از اطلاعات و داده‌های حاصل از مطالعات کارآزمایی

نهایتاً با پیگیری‌های لازم، به متن کامل آن‌ها دسترسی پیدا کرده‌ایم، در نظر گرفته نشدند.

استفاده از شکل کیفی و آزمون‌های Egger's و Begg's بررسی شد. همچنین برای تعیین اثر هرکدام از مطالعات بر نتیجه نهایی متاآنالیز، با استفاده از روش تحلیل حساسیت، اندازه اثر نهایی برآورد شده در مطالعه در صورت حذف هر یک از مقالات مورد ارزیابی قرار گرفت. بنابراین در این مدل هر بار یکی از مطالعات از تحلیل حذف شد و اندازه اثر نهایی در صورت عدم در نظرگیری مطالعه موردنظر محاسبه و ارایه گردید. تمام تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری Stata 15.0 انجام شد. سطح معنی‌داری در کلیه آزمون‌های مورد استفاده در مطالعه ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

مقالات وارد شده به مطالعه

طبق فلوجارت شماره یک، با جستجوی الکترونیکی در پایگاه‌های اطلاعاتی با کلیدواژه‌های ساخته شده در (Medical Subject Heading, MeSH) با ذکر چکیده/عنوان، تعداد ۵۱۰ مقاله بازبایی شد. با تکرارگیری، تعداد ۱۶۷ مقاله حذف و ۳۴۳ مقاله در مطالعه باقی ماند. با بررسی تک‌تک عناوین مقالات تعداد ۳۰۶ مقاله به دلیل مرتبط نبودن عنوان با هدف این مطالعه حذف شد و ۳۷ مقاله در مطالعه باقی ماند، با بررسی متن کامل این مقالات تعداد ۱۶ مقاله به دلیل عدم ارتباط با هدف موردبررسی در این مطالعه، ۱۲ مقاله به دلیل عدم گزارش اندازه اثر و یا عدم قابلیت محاسبه و یا مروری بودن از مطالعه خارج و در نهایت تعداد ۹ مقاله باقی ماند (فلوجارت ۱). خصوصیات مطالعات وارد شده به تحلیل از قبیل: سال انجام مطالعه، نوع مطالعه، گروه‌های درمانی مورد مقایسه، نوع انسولین دریافتی، دوره زمانی پیگیری، شاخص توده بدنی مشارکت‌کنندگان در مطالعه، میانگین سنی افراد مورد مطالعه، حجم نمونه و نمره ارزیابی کیفیت مقالات در جدول شماره ۱ و اختلاف میانگین و انحراف معیار هموگلوبین گلیکوزیله در اندازه‌گیری پایه و نهایی در بین دو گروه درمانی تحت مطالعه در جدول ۲ قابل مشاهده می‌باشد.

ارتباط بین نوع رژیم درمانی با سطح هموگلوبین گلیکوزیله

در مجموع، نه مطالعه کارآزمایی بالینی به مقایسه اثر تزریق دائمی زیر جلدی و چندین تزریق روزانه انسولین بر سطح هموگلوبین گلیکوزیله در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ پرداخته

پس از جمع‌آوری مستندات و مقالات، مشخصات و چکیده آن‌ها وارد نرم‌افزار رفرنس نویسی اندنوت شد و مقالات تکراری با استفاده از این نرم‌افزار و همچنین مطالعه مجدد عناوین، شناسایی و حذف شد. در مرحله بعد با مرور عناوین، مقالات غیر مرتبط با هدف پژوهش، کنار گذاشته شد و سپس از بین مطالعات باقی‌مانده با مراجعه به خلاصه مقاله و همچنین متن کامل مقاله از مرتبط بودن آن با هدف مطالعه، اطمینان حاصل شد و موارد غیر مرتبط حذف شدند. دیگرام شماره ۱ فرایند شناسایی و انتخاب مطالعات و نیز چگونگی بررسی آن‌ها را برای ورود به مرور نظام‌مند و متاآنالیز به صورت شماتیک نشان می‌دهد.

غربالگری مقالات بازبایی شده

استخراج داده‌ها

از مقالات نهایی وارد شده به این مطالعه، اطلاعاتی از قبیل عنوان مطالعه، نوع مطالعه، نام نویسنده اول مقاله، سال انتشار، تعداد شرکت‌کنندگان در مطالعه، سن، شاخص توده بدنی، سطح هموگلوبین گلیکوزیله پایه، نوع انسولین، دوز، مسیر و دفعات تجویز، مدت درمان و اندازه‌های پیامد در هر دو گروه درمان، استخراج و جمع‌آوری گردید.

ارزیابی کیفیت مقالات

جهت ارزیابی کیفیت مقالات، از چک‌لیست Jadad scale به دلیل قابلیت امتیازدهی کمی استفاده شد.^{۱۴، ۱۵} این چک‌لیست جهت ارزیابی کیفیت مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده مورد استفاده قرار می‌گیرد. چک‌لیست دارای سه بخش تصادفی‌سازی، کورسازی و همچنین اطلاعاتی در خصوص کل جمعیت مورد مطالعه می‌باشد. حداکثر امتیازی که با استفاده از این چک‌لیست می‌توان به یک مقاله داد، برابر با ۸ و حداقل آن ۰ است. بر اساس مقیاس Jadad، امتیازات بین ۰ تا ۳، ۴ تا ۶ و بیشتر از ۷ به ترتیب برای مقالات با کیفیت پایین، متوسط و خوب تعریف شد.^{۱۴، ۱۵}

تحلیل آماری

برای تخمین اندازه اثر تزریق دائمی زیر جلدی در برابر چندین تزریق روزانه انسولین بر سطح هموگلوبین گلیکوزیله در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ از میانگین تفاوت استاندارد شده

شکل ۲ در واقع توزیع اندازه تفاوت میانگین استاندارد به همراه خطای استاندارد مربوطه به هریک از مطالعات وارد شده به تحلیل را ارایه می‌کند، در این شکل نتایج مطالعاتی که خطای استاندارد کمتری دارند در قسمت فوقانی شکل قیفی شکل و نتایج مربوطه به مطالعاتی که خطای استاندارد بیشتری دارند در قسمت تحتانی شکل قرار گرفته است.

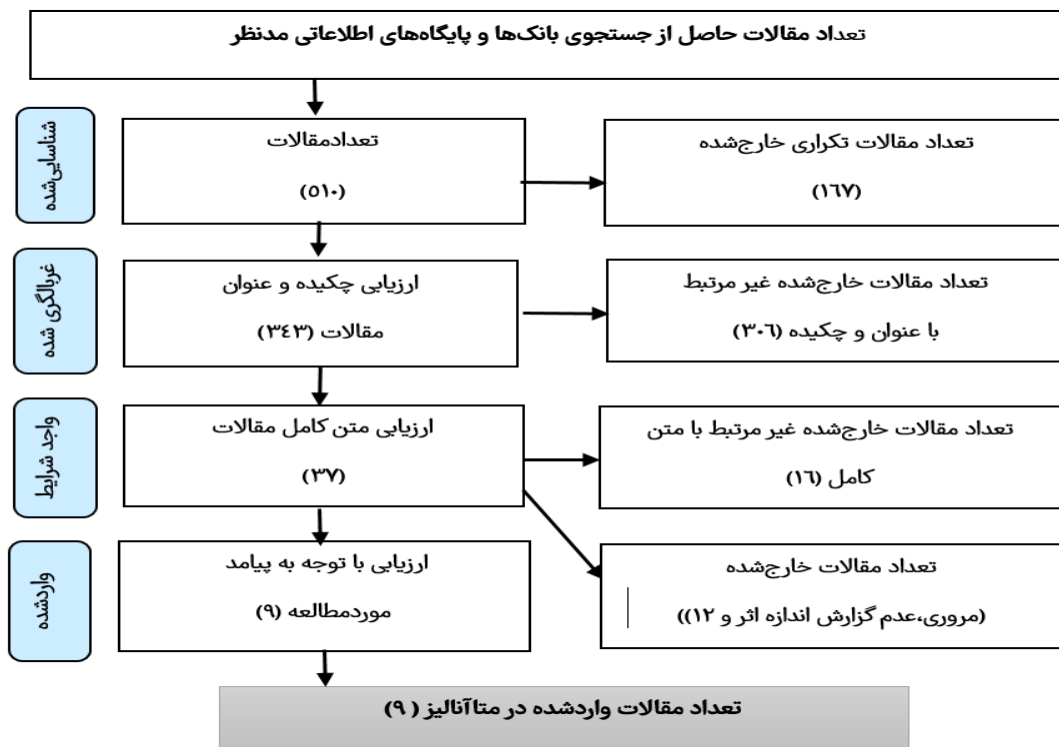
آنالیز حساسیت

در مطالعات متآنالیز لازم است بررسی شود که آیا اندازه اثر نهایی محاسبه شده تحت تأثیر یک مطالعه خاص قرار دارد یا خیر. بنابراین جهت برآورد نمودن تأثیر هر مطالعه در اندازه اثر نهایی تحلیل، در هر مرحله یکی از مطالعات از تحلیل حذف گردید و اندازه اثر نهایی مطالعه در شرایط مذکور محاسبه گردید. همان‌طور که در جدول و شکل ۳ قابل مشاهده است، اندازه اثر نهایی با حذف هر کدام از مطالعات تغییر چندانی ندارد و تفاوت میانگین استاندارد اندازه هموگلوبین گلیکوزیله بین دو روش دریافت انسولین بین ۰/۳۱- تا ۰/۱۹- متغیر می‌باشد و همچنان اختلاف مشاهده شده معنی‌دار باقی می‌ماند.

بودند، که این مطالعات در مجموع دربرگیرنده ۱۴۰۴ نفر (۷۱۲ نفر در گروه تزریق دائمی زیر جلدی انسولین و ۶۹۲ نفر در گروه چندین تزریق روزانه انسولین) قرار داشتند. نتایج متآنالیز نشان داد که در مقایسه با گروه چندین تزریق روزانه انسولین، اندازه هموگلوبین گلیکوزیله در افراد گروه تزریق دائمی زیر جلدی انسولین کاهش معنی‌داری دارد، به گونه‌ای که تفاوت میانگین استاندارد (SMD) برابر با $P=0.025$ ، -0.06 ، -0.46 (۹۵٪ CI: -0.26 ، -0.66) SMD می‌باشد (شکل ۱). در این شکل مقادیر تفاوت میانگین استاندارد برای تک‌تک مطالعات وارد شده به تحلیل و وزن داده شده به هر کدام از مطالعات در برآورد نتیجه نهایی قابل مشاهده می‌باشد. علاوه بر این مقدار تفاوت میانگین استاندارد و دامنه اطمینان ۹۵٪ مربوطه به هر کدام از مطالعات، به صورت عددی و بصری در شکل قابل مشاهده است.

تورش انتشار

در مقایسه اثر تزریق دائمی زیر جلدی انسولین در برابر گروه چندین تزریق روزانه انسولین بر سطح هموگلوبین گلیکوزیله در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، سوگیری انتشار مشاهده نشد، به طوری که نتیجه آزمون Egger's برابر است با $P=0.333$ و آزمون Begg's برابر با $P=0.667$ می‌باشد (شکل ۲).



فلوچارت ۱: مطالعات انتخاب شده برای متآنالیز

جدول ۱. خصوصیات مقاله وارد شده به متاآنالیز

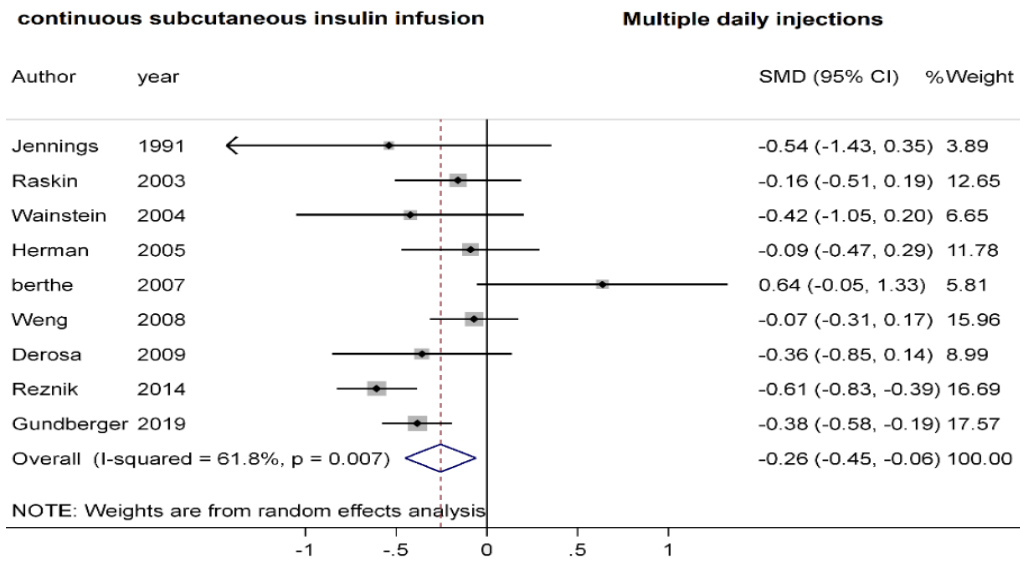
نمره ارزیابی کیفیت مقاله	حجم نمونه مطالعه	سن	توزیع جنسیت	نوع انسولین	نوع مطالعه	سال	نام نویسنده اول
۶	۲۰	۵۹/۵	-	۴	NPH Regular and	۱۹۹۱	Jennings ^{۱۶}
۷	۱۲۷	۵۵/۵	۳۲/۲	۶	Insulin aspart &NPH	۲۰۰۳	Raskin ^{۱۷}
۷	۴۰	۵۰	۳۳	۴/۵	Lispro /Regular ins or Humulin R & NPH	۲۰۰۴	Wainstein ^{۱۸}
۸	۱۰۷	۶۶/۴	۳۲/۱	۱۲	glargine Lispro and	۲۰۰۵	Herman ^{۱۹}
۶	۳۴	۵۵	۳۳/۷	۳	NPH Lispro plus	۲۰۰۷	Berthe ^{۲۰}
۸	۲۶۱	۵۱	۲۴/۸	۱۲	Human ins (Novo Nordisk)/ Novolin-R & NPH	۲۰۰۸	Weng ^{۲۱}
۶	۶۴	۵۰/۲	۲۹/۶	۱۲	Lispro/glargine	۲۰۰۹	Derosa ^{۲۲}
۷	۳۳۱	۵۶	۳۳/۳	۶	Lispro or aspart or glulisine & glargine or detemir	۲۰۱۴	Reznik ^{۲۳}
۸	۴۲۰	۵۷/۲	۳۹/۷	۶/۵	U-100 rapid/U-500 R + other glu lowering agents	۲۰۱۹	Gundberger ^{۲۴}

جدول ۲. اختلاف میانگین و انحراف معیار هموگلوبین گلیکوزیله در اندازه‌گیری پایه و نهایی در بین دو گروه درمانی تحت مطالعه

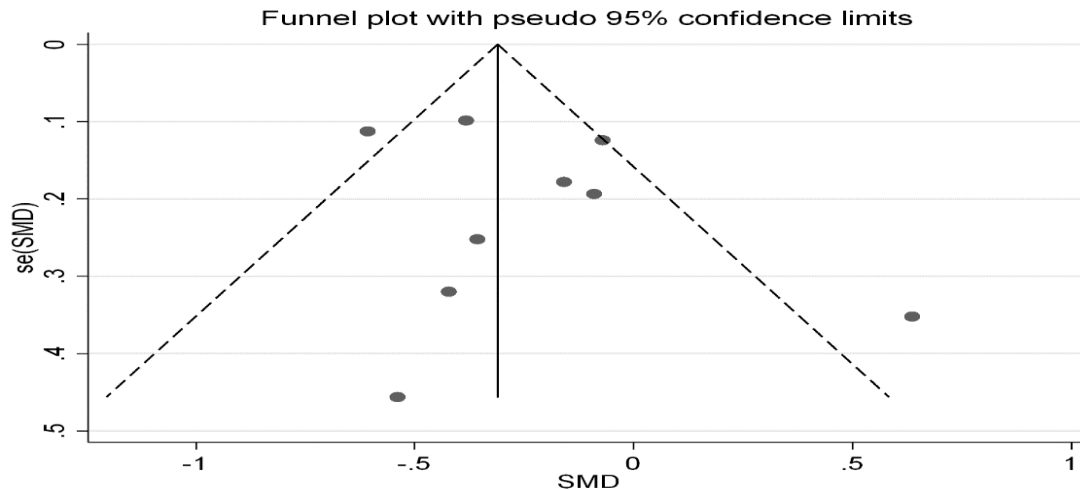
چندین تزریق روزانه انسولین			تزریق دائمی زیر جلدی انسولین			سال	نام نویسنده اول
تعداد افراد	انحراف معیار	اختلاف میانگین	تعداد افراد	انحراف معیار	اختلاف میانگین		
۱۰	۱۸/۲۳	-۱۰/۵	۱۰	۱۲/۸	-۱۹	۱۹۹۱	Jennings
۶۱	۰/۸۹	-۰/۴۶	۶۶	۱/۱	-۰/۶۲	۲۰۰۳	Raskin
۲۰	۱/۸	۱/۵	۲۰	۱/۵	۰/۸	۲۰۰۴	Wainstein
۵۴	۱/۲	-۱/۶	۵۳	۱	-۱/۷	۲۰۰۵	Herman
۱۷	۱/۲	-۱/۳	۱۷	۱/۶	-۰/۴	۲۰۰۷	berthe
۱۲۴	۱/۴	-۱/۷	۱۳۷	۱/۴۲	-۱/۸	۲۰۰۸	Weng
۳۲	۱/۴	-۱/۱	۳۲	۱/۴	-۱/۶	۲۰۰۹	Derosa
۱۶۳	۱/۱	-۰/۴	۱۶۸	۱/۲	-۱/۱	۲۰۱۴	Reznik
۲۱۱	۱/۱۷	-۰/۸۵	۲۰۹	۱/۱۸	-۱/۳	۲۰۱۹	Gundberger

جدول ۳. نتایج آنالیز حساسیت مقایسه سطح هموگلوبین گلیکوزیله بین گروه درمانی تزریق دائمی زیر جلدی انسولین در برابر گروه چندین تزریق روزانه انسولین

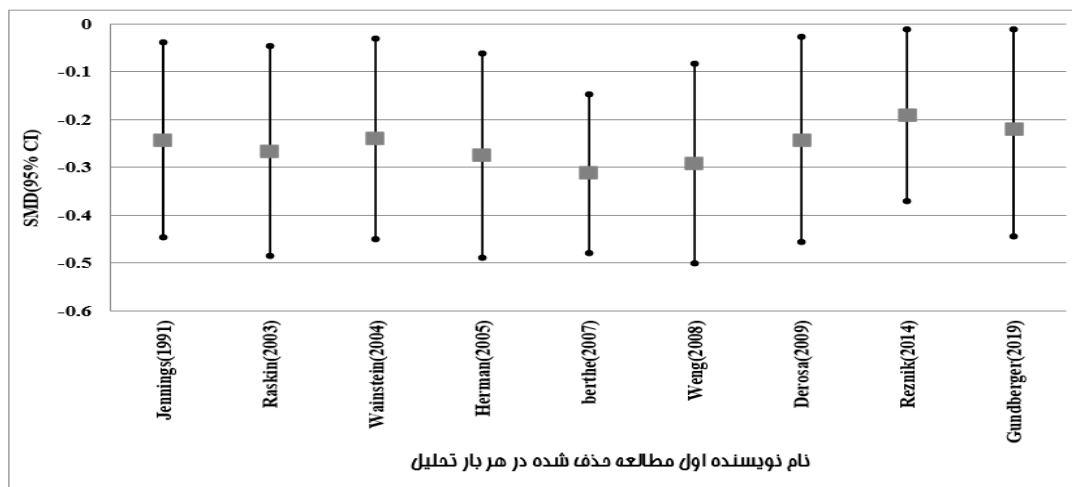
نام نویسنده اول مطالعه حذف شده در هر بار تحلیل	سال	تفاوت میانگین استاندارد	حد پایین	حد بالا
Jennings	۱۹۹۱	-۰/۲۴۱۵	-۰/۴۴۵۶	-۰/۰۳۷۴
Raskin	۲۰۰۳	-۰/۲۶۵۵	-۰/۴۸۴۷	-۰/۰۴۶۴
Wainstein	۲۰۰۴	-۰/۲۴۰۴	-۰/۴۴۹۶	-۰/۰۳۱۲
Herman	۲۰۰۵	-۰/۲۷۵۳	-۰/۴۸۸۷	-۰/۰۶۱۹
berthe	۲۰۰۷	-۰/۳۱۲۴	-۰/۴۷۸۶	-۰/۱۴۶۱
Weng	۲۰۰۸	-۰/۲۹۱۷	-۰/۵۰۱۱	-۰/۰۸۲۳
Derosa	۲۰۰۹	-۰/۲۴۱۶	-۰/۴۵۵۸	-۰/۰۲۷۵
Reznik	۲۰۱۴	-۰/۱۹۱۵	-۰/۳۷۱۰	-۰/۰۱۲۱
Gundberger	۲۰۱۹	-۰/۲۲۱۲	-۰/۴۴۴۱	-۰/۰۱۱۰



شکل ۱. شکل انباشت مقایسه سطح هموگلوبین گلیکوزیله بین گروه درمانی تزریق دائمی زیر جلدی انسولین در برابر گروه چندین تزریق روزانه انسولین



شکل ۲. ارزیابی تورش انتشار در مطالعه‌های وارد شده به متآنالیز



شکل ۳. شکل تحلیل حساسیت مقایسه سطح هموگلوبین گلیکوزیله بین گروه درمانی تزریق دائمی زیر جلدی انسولین در برابر گروه چندین تزریق روزانه انسولین

بحث

مشاهده شد روش تزریق دائمی زیر جلدی انسولین در مقایسه با روش چندین تزریق روزانه انسولین منجر به کاهش بیشتر در سطح هموگلوبین گلیکوزیله می‌گردد، به گونه‌ای که تفاوت میانگین استاندارد شده برابر با $(P=0/001, CI: -0/58_0/19)$ بوده است.^{۲۴}

بر این اساس می‌توان بیان کرد که نتایج این مطالعه نیز با نتایج مطالعه ما هم‌راستا می‌باشد. همچنین متآنالیزی در سال ۲۰۱۷ بر روی پنج مطالعه کار آزمایشی بالینی تصادفی سازی شده (که ۲۸۷ بیمار برای دریافت درمان چندین تزریق روزانه انسولین و ۳۰۳ بیمار برای دریافت درمان تزریق دائمی زیر جلدی انسولین تصادفی شدند) انجام شد، نشان داد که میانگین اختلاف کلی در سطح هموگلوبین گلیکوزیله برابر با منفی ۰/۴ درصد می‌باشد. البته در یکی از مطالعات کار آزمایشی مورد استفاده در این مطالعه متآنالیز که توسط برته و همکاران در سال ۲۰۰۷ انجام شده بود، در مقایسه با روش چندین تزریق روزانه انسولین؛ روش درمان تزریق دائمی زیر جلدی انسولین به‌طور متوسط منجر به کاهش ۱/۵ درصدی سطح هموگلوبین گلیکوزیله گردیده بود. در این مطالعه مشاهده شد که تزریق دائمی زیر جلدی انسولین در افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ که بیماری آن‌ها به‌طور مناسبی کنترل نشده بود تأثیر بسیار خوبی داشت و به‌صورت کلی منجر به کاهش ۲۶ درصدی نیاز به انسولین در بیماران شد.^۸ البته در مطالعات دیگری که در این خصوص انجام شده است، نیز نتایج مشابه‌ای مشاهده شده است.^{۲۷، ۳۱، ۳۲}

با این وجود در برخی از مطالعات مشاهده شده است که این دو روش درمانی تفاوت معنی‌داری از نظر سطح هموگلوبین گلیکوزیله در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ ایجاد نمی‌کنند، به‌عنوان مثال نتایج مطالعه کار آزمایشی بالینی انجام شده توسط راسکین و همکاران نشان داد که تزریق دائمی زیر جلدی انسولین و چندین تزریق روزانه انسولین به یک اندازه در کاهش سطح هموگلوبین گلیکوزیله در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ مؤثر است، به گونه‌ای که نسبت به اندازه‌گیری انجام شده در ابتدای مطالعه، سطح هموگلوبین گلیکوزیله در گروه درمان تزریق دائمی زیر جلدی انسولین ۰/۶ درصد و در گروه چندین تزریق روزانه انسولین ۰/۵ درصد کاهش یافت، که نشان می‌دهد بین این دو روش درمانی تفاوت واضحی مشاهده نشده است، با این وجود ۹۳ درصد از افراد تحت درمان با تزریق دائمی زیر جلدی انسولین، پمپ را به دلایل راحتی، انعطاف‌پذیری، سهولت در استفاده، به رژیم انسولین تزریقی قبلی خود ترجیح می‌دادند.^{۱۷} بنابراین هرچند سطح هموگلوبین گلیکوزیله در هر دو گروه به‌طور تقریبی به‌صورت

هدف این مطالعه مقایسه اثر تزریق دائمی زیر جلدی در برابر چندین تزریق روزانه انسولین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بود. مطالعه ما نشان داد که تزریق دائمی زیر جلدی انسولین سطح هموگلوبین گلیکوزیله را به‌طور مناسب‌تری کنترل می‌کند. دلیل این اختلاف بین دو شیوه درمان می‌تواند این واقعیت باشد که فناوری تزریق انسولین با استفاده از پمپ‌های تزریق زیر جلدی دائمی انسولین، با روشی کارآمدتر به عملکرد پانکراس شباهت دارد.^{۲۷-۲۸}

در یک مطالعه کار آزمایشی بالینی متقاطع که توسط واینستین و همکاران بر روی ۴۰ بیمار دیابتی مبتلا به دیابت نوع ۲ صورت گرفت، مشاهده شد که در بیماران دیابتی که قبلاً با انسولین تحت درمان قرار گرفتند، درمان با تزریق دائمی زیر جلدی انسولین به‌طور قابل توجهی سطح هموگلوبین گلیکوزیله را در مقایسه با درمان با چندین تزریق روزانه انسولین کاهش می‌دهد. به این ترتیب تزریق دائمی زیر جلدی انسولین در کاهش مقادیر هموگلوبین گلیکوزیله، نسبت به چندین تزریق روزانه انسولین برتری دارد. در این مطالعه اثر درمانی تزریق دائمی زیر جلدی انسولین به این صورت بود که میانگین کاهش هموگلوبین گلیکوزیله، در گروه استفاده‌کننده از درمان تزریق دائمی زیر جلدی انسولین به اندازه $0/8 \pm 1/5$ درصد بود، در حالی که زمانی که بیماران با چندین تزریق روزانه انسولین تحت درمان قرار می‌گرفتند، میانگین کاهش $0/4 \pm 1/3$ درصد بود،^{۲۸} که این یافته هم‌راستا با نتایج مطالعه حاضر می‌باشد. مطالعه ایو رزینیک و همکاران نیز نشان داد که میانگین هموگلوبین گلیکوزیله پایه در ابتدای مطالعه در هر دو گروه درمانی (تزریق دائمی زیر جلدی انسولین در برابر گروه چندین تزریق روزانه انسولین) برابر با ۹ درصد بود، با این وجود بعد از ۶ ماه درمان، هموگلوبین گلیکوزیله در گروه درمان با تزریق دائمی زیر جلدی انسولین ۱/۱ درصد و در گروه چندین تزریق روزانه انسولین ۰/۴ درصد کاهش یافت و در پایان مطالعه، میانگین کل دوز روزانه انسولین در گروه تزریق دائمی زیر جلدی انسولین برابر با ۹۷ واحد و در گروه چندین تزریق روزانه انسولین برابر با ۱۲۲ واحد بود، که این اختلاف تفاوت معنی‌داری نیز داشت. بنابراین در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ علاوه بر استفاده از درمان چندین تزریق روزانه انسولین، درمان تزریق دائمی زیر جلدی انسولین می‌تواند به‌عنوان یک گزینه درمانی ایمن و با ارزش در نظر گرفته شود.^{۲۹} در مطالعه دیگری که توسط گانبرگر و همکاران بر روی ۴۲۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ با میانگین سنی ۵۷/۲ سال در ۲۰۱۹ به‌صورت کارآزمایی بالینی تصادفی سازی شده انجام شده است،

قدردانی

بدینوسیله از مساعدت و همکاری اعضای هیأت علمی مرکز تحقیقات مدل سازی در سلامت و معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد تشکر و قدردانی می‌گردد.

مشارکت پدیدآورندگان

عبدالله محمدیان هفشجانی در ایده پردازی، طراحی اثر، جمع آوری داده‌ها، تحلیل و تفسیر نتایج، تهیه پیش نویس و نسخه نهایی مقاله؛ سلیمان خیری در آنالیز آماری، تحلیل نتایج و تألیف مقاله؛ زهرا کریمی در تألیف مقاله و تعیین چهارچوب مفهومی مقاله، مشارکت داشتند. همچنین همه نویسندگان نسخه نهایی مقاله را خوانده و تأیید کرده‌اند.

منابع مالی

این مقاله حاصل از یک طرح تحقیقاتی مصوب شده در مرکز تحقیقات مدل سازی در سلامت دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد می‌باشد و تحت حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد قرار گرفته است.

دسترسی پذیری داده‌ها

این مقاله مرور نظام مند و متاآنالیز می‌باشد و داده‌های مطالعات استخراج شده در پایگاه‌های داده قابل دسترسی هستند.

ملاحظات اخلاقی

این مقاله حاصل از یک طرح تحقیقاتی با عنوان "تعیین ارتباط رژیم‌های مختلف درمانی با رخداد عوارض و مرگ و میر در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲: مطالعه مروری نظام مند و متاآنالیز" با کد رهگیری ۶۳۱۶ و کد اخلاق IR.SKUMS.REC.1401.019 مصوب شده در مرکز تحقیقات مدل سازی در سلامت و کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد می‌باشد.

تعارض منافع

مؤلفان اظهار می‌کنند که منافع متقابلی از تألیف و انتشار این مقاله وجود ندارند.

مشابهی تغییر یافته است، اما روش تزریق زیر جلدی انسولین با استفاده از پمپ به طور مناسبی توسط بیماران پذیرفته شده است. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۹ توسط منامی و همکاران به صورت متاآنالیز بر اساس نتایج ۴ مطالعه کارآزمایی بالینی انجام شد، نیز مشاهده شد که درمان با روش تزریق دائمی زیر جلدی انسولین در مقایسه با روش چندین تزریق روزانه انسولین، دارای مزایای خاصی نمی‌باشد. به گونه‌ای که تفاوت میانگین استاندارد شده بین دو روش درمانی برابر با $(P=0/310)$ $0/26_{-0/08}^{0/95}$ (۹۵٪ CI) بود، که از نظر آماری معنی دار نمی‌باشد. ^{۳۲} به نظر می‌رسد که علت تفاوت نتیجه گیری نهایی این مطالعه متاآنالیز با تحلیل حاضر، اختلاف در تعداد مقالات وارد شده به مرحله تجزیه و تحلیل مطالعه می‌باشد. بنابراین با توجه به اینکه در تحلیل حاضر تعداد بیشتری از مطالعات کارآزمایی بالینی و به همین نحو حجم نمونه بیشتری از بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، در نظر گرفته شده است، نتایج این مطالعه قابل اعتمادتر از نتایج مطالعه فوق می‌باشد.

بنابراین به طور کلی می‌توان بیان کرد که استفاده از پمپ‌های تزریق دائمی زیر جلدی انسولین می‌تواند علاوه بر کنترل بهتر سطح هموگلوبین گلیکوزیله، دوز کلی انسولین دریافتی در افراد بیمار را نیز کاهش دهد، این یافته‌ها با نتایج به دست آمده در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ مطابقت دارد. ^{۳۳} بنابراین دریافت انسولین با استفاده از پمپ‌های تزریق زیر جلدی انسولین می‌تواند علاوه بر کنترل مناسب قند خون، مقرون به صرفه نیز باشد.

نتیجه گیری

در این مطالعه مشاهده شد که در مقایسه با روش چندین تزریق روزانه انسولین؛ درمان به روش تزریق دائمی زیر جلدی انسولین می‌تواند به طور معنی داری در کاهش و کنترل سطح هموگلوبین گلیکوزیله موفق باشد، زیرا بیماران دریافت کننده تزریق دائمی زیر جلدی انسولین سطوح هموگلوبین گلیکوزیله پایین تری داشتند، در حالی که به نظر می‌رسد دوز روزانه انسولین برای به دست آوردن سطوح گلوکز بهینه در بیماران تحت تزریق دائمی زیر جلدی انسولین در مقایسه با چندین تزریق روزانه انسولین نیز کمتر می‌باشد. بنابراین، این امکان وجود دارد که تزریق دائمی زیر جلدی انسولین بتواند در درمان دیابت نوع ۲ نیز مشابه دیابت نوع ۱ مفید باشد. با این حال، کارآزمایی‌های تصادفی سازی و کنترل شده بیشتری با در نظر گیری حجم نمونه بیشتر و برای دوره‌های زمانی طولانی تر برای رسیدن به نتایج محکم تر مورد نیاز است.

References

- King H, Rewers M. Global estimates for prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in adults. *Diabetes care*. 1993;16(1):157-77. doi: 10.2337/diacare.16.1.157
- Guariguata L, Whiting D, Hambleton I, Beagley J, Linnenkamp U, Shaw J. Global estimates of diabetes prevalence for 2013 and projections for 2035. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;103(2):137-49. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.002
- Alavi NM, Ghofranipour FA, Larijani B, Ahmadi FA, Rajab AA, Babaei G. Evaluation of effectiveness of community based interventions on controlling diabetes mellitus in Tehran, 1382. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*. 2004;3:76. (Persian).
- Bidarpour F, Holakoinaini K, Rahimi A, Esmailnasab N. A survey of risk factors for type 2 diabetes in patients of Kurdistan Diabetic Center in 2001. *Scientific Journal of Kurdistan university of medical sciences*. 2003;26:20-5.
- Teresa A, Hillier MD, MS, Kathryn L, Pedula MS. Characteristics of an Adult Population With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(9):1522-7. doi: 10.2337/diacare.24.9.1522
- Beagley J, Guariguata L, Weil C, Motala AA. Global estimates of undiagnosed diabetes in adults. *Diabetes research and clinical practice*. 2014;103(2):150-60. doi: 10.1016/j.diabres.2013.11.001
- American Diabetes Association; 3. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44 Supplement_1:34-9. doi: 10.2337/dc21-s003
- Pickup JC, Reznik Y, Sutton AJ. Glycemic control during continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 2 diabetes: individual patient data meta-analysis and meta-regression of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2017;40(5):715-22. doi: 10.2337/dc16-2201
- Pickup JC, Yemane N, Brackenridge A, Pender S. Nonmetabolic complications of continuous subcutaneous insulin infusion: a patient survey. *Diabetes technology & therapeutics*. 2014;16(3):145-9. doi: 10.1089/dia.2013.0192
- Blair JC, McKay A, Ridyad C, Thornborough K, Bedson E, Peak M, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injection regimens in children and young people at diagnosis of type 1 diabetes: pragmatic randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ*. 2019;365:11226. doi: 10.1136/bmj.11226
- Freckmann G, Buck S, Waldenmaier D, Kulzer B, Schnell O, Gelchsheimer U, et al. Insulin Pump Therapy for Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Evidence, Current Barriers, and New Technologies. *J Diabetes Sci Technol*. 2021;15(4):901-15. doi: 10.1177/1932296820928100
- Daly A, Hovorka R. Technology in the management of type 2 diabetes: present status and future prospects. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2021;23(8):1722-32. doi: 10.1111/dom.14418
- Umpierrez GE, Klonoff DC. Diabetes Technology Update: Use of Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitoring in the Hospital. *Diabetes Care*. 2018;41(8):1579-89. doi: 10.2337/dci18-0043
- Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled clinical trials*. 1996;17(1):1-12. doi: 10.1016/0197-2456(95)00134-4
- Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Annals of internal medicine*. 2001;134(8):663-94. doi: 10.20996/1819-6446-2011-7-1-110-116
- Jennings AM, Lewis KS, Murdoch S, Talbot JF, Bradley C, Ward JD. Randomized trial comparing continuous subcutaneous insulin infusion and conventional insulin therapy in type II diabetic patients poorly controlled with sulfonylureas. *Diabetes Care*. 1991;14(8):738-44. doi: 10.2337/diacare.14.8.738
- Raskin P, Bode BW, Marks JB, Hirsch IB, Weinstein RL, McGill JB, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes: a randomized, parallel-group, 24-week study. *Diabetes Care*. 2003;26(9):2598-603. doi: 10.2337/diacare.26.9.2598
- Wainstein J, Metzger M, Boaz M, Minuchin O, Cohen Y, Yaffe A, et al. Insulin pump therapy vs. multiple daily injections in obese type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine*. 2005;22(8):1037-46. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01597.x
- Herman WH, Ilag LL, Johnson SL, Martin CL, Sinding J, Al Harthi A, et al. A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2005;28(7):1568-73. doi: 10.2337/diacare.28.7.1568
- Berthe E, Lireux B, Coffin C, Goulet-Salmon B, Houlbert D, Boutreau S, et al. Effectiveness of intensive insulin therapy by multiple daily injections and continuous subcutaneous infusion: a comparison study in type 2 diabetes with conventional insulin regimen failure. *Hormone and metabolic research*. 2007;39(03):224-9. doi: 10.1055/s-2007-970423

21. Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D, et al. Effect of intensive insulin therapy on β -cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *The Lancet*. 2008;371(9626):1753-60. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60762-X
22. Derosa G, Maffioli P, D'angelo A, Salvadeo Sa, Ferrari I, Fogari E, et al. Effects of insulin therapy with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) (in diabetic patients: comparison with multi-daily insulin injections therapy (MDI). *Endocrine Journal*. 2009;56(4):571-8. doi: 10.1507/endocrj.K08E-330
23. Reznik Y, Cohen O, Aronson R, Conget I, Runzis S, Castaneda J, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial. *The Lancet*. 2014;384(9950):1265-72. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61037-0
24. Grunberger G, Bhargava A, Ly T, Zisser H, Ilag LL, Malone J, et al. Human regular U-500 insulin via continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in adults with type 2 diabetes: the VIVID study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22(3):434-41. doi: 10.1111/dom.13947
25. Yang H, Heng X, Liang C, Liu X, Du W, Li S, et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily insulin injections in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *J Int Med Res*. 2014;42(4):1002-10. doi: 10.1177/0300060514533523
26. Chlup R, Runzis S, Castaneda J, Lee SW, Nguyen X, Cohen O. Complex assessment of metabolic effectiveness of insulin pump therapy in patients with type 2 diabetes beyond HbA1c reduction. *Diabetes technology & therapeutics*. 2018;20(2):153-9. doi: 10.1089/dia.2017.0283
27. Vigersky RA, Huang S, Cordero TL, Shin J, Lee SW, Chhabra H, et al. Improved HbA1c, total daily insulin dose, and treatment satisfaction with insulin pump therapy compared to multiple daily insulin injections in patients with type 2 diabetes irrespective of baseline C-peptide levels. *Endocrine Practice*. 2018;24(5):446-52. doi: 10.4158/EP-2017-0234
28. Wainstein J, Metzger M, Boaz M, Minuchin O, Cohen Y, Yaffe A, et al. Insulin pump therapy vs. multiple daily injections in obese Type 2 diabetic patients. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2005;22(8):1037-46. doi: 10.1111/j.1464-5491.2005.01597.x
29. Reznik Y, Cohen O, Aronson R, Conget I, Runzis S, Castaneda J, et al. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9950):1265-72. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61037-0
30. Wolff-McDonagh P, Kaufmann J, Foreman S, Wisotsky S, Wisotsky JA, Wexler C. Using insulin pump therapy in poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Educ*. 2010;36(4):657-65. doi: 10.1177/0145721710374369
31. Leinung MC, Thompson S, Luo M, Leykina L, Nardacci E. Use of insulin pump therapy in patients with type 2 diabetes after failure of multiple daily injections. *Endocr Pract*. 2013;19(1):9-13. doi: 10.4158/EP12104.OR
32. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Experimental and clinical endocrinology & diabetes*. 2009;117(05):220-2. doi: 10.1055/s-0028-1119405
33. Roze S, Buompiersiere MI, Ozdemir Z, de Portu S, Cohen O. Cost-effectiveness of a novel hybrid closed-loop system compared with continuous subcutaneous insulin infusion in people with type 1 diabetes in the UK. *Journal of medical economics*. 2021;24(1):883-90. doi: 10.1080/13696998.2021.1939706