

# Injektion af insulin til voksne med diabetes

**CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER**

- CLEARINGHOUSE

**OFFENTLIG HØRING FEBRUAR 2015**

[www.cfkr.dk](http://www.cfkr.dk)

[kontakt@cfkr.dk](mailto:kontakt@cfkr.dk)

Institut for Medicin og Sundhedsteknologi  
Aalborg Universitet  
Frederik Bajers Vej 7 E4  
DK-9220 Aalborg

  
**AALBORG UNIVERSITY**  
DENMARK

  
**DASYS**  
Dansk Sygepleje Selskab

## **Titel: Injektion af insulin til voksne med diabetes**

### **Indeksering**

Hovedsøgeord:

Hud og slimhinder

Indeks søgeord:

Diabetes, Insulin, Injektion, Voksne

### **Arbejdsgruppe**

Heidi Nissen, MKS, klinisk sygeplejespecialist, Endokrinologisk afdeling M, Diabetesklinikken, Odense Universitetshospital

Birtha Hansen, cand. Cur., klinisk sygeplejespecialist, Endokrinologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital

Marianne Svarrer Jakobsen, sygeplejerske, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg

Gitte Ehlers, afdelingssygeplejerske, Slagelse Sygehus

Kontaktpersoner:

Heidi Nissen, [heidi.nissen@rsyd.dk](mailto:heidi.nissen@rsyd.dk), telefon 65 41 16 24

Birtha Hansen, [bph@clin.au.dk](mailto:bph@clin.au.dk)

### **Godkendelse**

## **OFFENTLIG HØRING FEBRUAR 2015**

Dato

## **OFFENTLIG HØRING FEBRUAR 2015**

## Bedømmelse

Den kliniske retningslinje lever op til kvalitetsniveauet for kliniske retningslinjer, som er beskrevet af Center for Kliniske Retningslinjer. Bedømmelsen er foretaget både internt og eksternt og ved en offentlig høring. Bedømmelsesprocessen er beskrevet på: [www.cfkr.dk](http://www.cfkr.dk)

## OFFENTLIG HØRING FEBRUAR 2015

## Målgruppe

Alle sundhedsprofessionelle, der arbejder med voksne personer, som har diabetes, og som skal i gang med at bruge eller i forvejen bruger insulininjektion.

## Baggrund

### Indledning

Injektionsteknik er et vigtigt aspekt ved insulinbehandlingen af personer med diabetes og dækker over procedurer, som skal fremme den mest korrekte og mindst smertevoldende placering af insulin i det subkutane væv. Det drejer sig blandt andet om valg af injektionsområde, skift mellem injektionsområder, valg af kanylens længde, vinkel på injektionen, og om brug af løftet hudfold (1, 2). Korrekt injektionsteknik er essentiel for at minimere variation i optagelsen af insulin og opnå god glykæmisk kontrol (3), og det er vigtigt at undervise personen med diabetes i korrekt injektionsteknik (2).

Undersøgelser tyder på, at sundhedsprofessionelle langt fra altid vejleder personer med diabetes i optimal injektionsteknik, eller at disse personer ikke kan genkalde sig at være blevet undervist i aspekter som fx at undgå lipohypertrofi eller valg af kanyllængde (4-6). Et skema over injektionsområder, relevante for den enkelte person, kan anbefales og eksisterer i dag i forskellige versioner (3, 5, 7-10).

Selv om kanyler bliver stadig kortere, er der en tendens til, at sundhedsprofessionelle er tilbageholdende med at anbefale brugen af de korteste kanyler, ikke mindst hvis personen med diabetes er overvægtig (1, 2). Tidligere var 12,7 mm kanyler i brug til subkutan injektion. Men heller ikke overvægtige personer behøver at benytte 12,7 mm kanyler for at opnå tilsigtet glykæmisk kontrol (11).

I flere lande er der skrevet guidelinjes om injektion af insulin (3, 7, 10, 12), hvor forfatterne kommer meget bredt omkring aspekter, der relaterer til injektion af insulin.

Da dette ikke er muligt i en klinisk retningslinje, der udgår fra Center for kliniske retningslinjer, har det været nødvendigt at vælge mellem de mange aspekter.

Valget er faldet på kanyllængde og på at undgå lipohypertrofi (efterfølgende også LH). I baggrundsafsnittet beskrives sammenhænge mellem disse aspekter og det, at personen med diabetes gerne skal opnå god glykæmisk kontrol og velbefindende. Derudover beskrives andre væsentlige aspekter ved injektion af insulin.

### **Forekomst**

Sundhedsstyrelsen anslår, at ca. 320.000 danskere har diabetes. Af disse har ca. 32.000 personer type 1 diabetes. Det antages desuden, at ca. 150.000 danskere har type 2 diabetes uden at vide det (13).

Personer med type 1 diabetes har fra sygdomsdebut brug for eksogen tilført insulin. Dertil kommer, at stadig flere personer med type 2 diabetes får brug for behandling med insulin (14). Tal fra Statens Serum Institut viser, at efter 11 år med tabletbehandling for type 2 diabetes, er halvdelen af de tabletbehandlede i supplerende insulinbehandling på grund af aftagende insulinproduktion. Efter 14 år gælder dette for 61 % (15). Derpå var ca. 70.000 personer med type 2 diabetes i behandling med insulin i 2011 (16).

Med diagnosen diabetes følger risiko for senkomplikationer, som kan gå ud over bl.a. øjne, nyrer og nervebaner (17-19). Senkomplikationer kan dermed forringe en persons fysiske og sociale formående samt velbefindende, og samtidig betyde store samfundsmæssige omkostninger (20).

### **Glykæmisk niveau**

Det daglige velbefindende hos en person med diabetes hænger ikke mindst sammen med det glykæmiske niveau, som kan udtrykkes på forskellig vis.

For eksempel er HbA1c et mål for det gennemsnitlige glykæmiske niveau igennem de foregående 6-8 uger og er associeret med risikoen for senkomplikationer (17, 18).

I dagligdagen kan personen med diabetes monitorere det glykæmiske niveau via blodglukosemålinger, som giver såvel personen som sundhedsprofessionelle oplysninger om, i hvilken udstrækning personen med diabetes får dækket sit behov for insulin på et givent tidspunkt.

Generelt betragtet, er målet for blodglukoseværdier hos voksne med diabetes i området fra 4-7 mmol/l, målt før mad, og op til 10 mmol/l, målt ca. 1½-2 timer efter mad. Personen med diabetes og sundhedsprofessionelle vil som oftest aftale individuelle mål for blodglukoseniveau og HbA1c under hensyntagen til aspekter som personens alder, diabetesvarighed, arbejdssituation, præferencer og evne til at erkende og reagere på hypoglykæmi (21-23).

Med insulinbehandling oplever en del personer med diabetes i perioder store udsving i blodglukose, hvilket kan influere på personens velbefindende og teoretisk set på risiko for hjertekarsygdomme (24, 25), om end det er vanskeligt, på valideret grundlag, at dokumentere svingende blodglukose og dermed betydningen heraf (25). Samtidig kan personen med diabetes opleve, at blodglukose udsving er både frustrerende og demotiverende for diabetesegenomsorg (26). Med blodglukoseudsving og med insulinbehandling ses en sammenhæng til øget risiko for hypoglykæmi (25, 27-30).

Alvorlig hypoglykæmi, hvor personen med diabetes har brug for en anden persons hjælp, begrænser muligheden for at opnå optimal glykæmisk niveau (28, 30). Desuden bidrager udgifter til behandling af alvorlig hypoglykæmi til de diabetesrelaterede sundhedsudgifter (31).

Det glykæmiske niveau afhænger af en lang række faktorer, hvoraf væsentlige faktorer bliver beskrevet i de følgende afsnit.

## Human og analog insulin

Insulinbehandling har til opgave at kompensere for den manglende eller utilstrækkelig insulinproduktion, som en person med diabetes har, og forskellige insulin typer med forskellige virkningsprofiler er tilgængelige for det formål (16, 29). Optagelsen af en insulininjektion er afgørende for insulinens virkning og kan specielt for human insulin variere betragteligt (32), mens den ser ud til at variere mindre for analog insulins vedkommende (29, 33). Det kan specielt være relevant at skifte til analog insulin, såfremt en person med diabetes har problemer med gentagne alvorlige hypoglycæmier (34).

Forskellige faktorer, kan influere på insulinens optagelse, og flere af disse belyses nedenfor.

## Blodgennemstrømning i væv

Chen et al. gennemgår i et review en række faktorer med betydning for insulins virkning på glykæmisk niveau (35). De peger på, at blodgennemstrømning i det omgivende væv, hvor insulin injiceres, influerer på insulin optagelsen fra vævet og dermed insulins virkning. Det handler sandsynligvis om sammenhænge mellem øget blodgennemstrømning, stort antal af kapillærer og øget areal for den kapillære udveksling

(35). Dermed kan tilstande, der medfører ændringer i blodgennemstrømning, fører til ændret insulinoptagelse og effekt på glykæmisk niveau. Her er nævnt faktorer som den omgivende temperatur, motion, vasoaktiv medicin og rygning (35).

En undersøgelse blandt flere viser, at optagelsen af insulin øges fra det om område, hvor det injiceres, hvis musklerne i det pågældende område aktiveres som ved eksempelvis motion (36).

Thow et al. viser til eksempel, at langsomvirkende human insulin optages hurtigere, hvis huden på det injicerede område er opvarmet (37). Sauna og solbadning kan derfor tænkes at føre til hurtig insulinoptagelse.

Variationer i blodgennemstrømningen forklarer til dels også, hvorfor insulin kan virke forskelligt afhængig af, i hvilket anatomisk område injektionen foretages (35). Det uddybes efterfølgende.

### **Anatomiske områder for insulininjektion**

Anatomiske områder, der som udgangspunkt anvendes til subkutan insulin injektion, er overarm (triceps området), antero-laterale del af lår, maveregionen og balden (oftest øverste, ydre kvadrant) (1). I Danmark bruges overarmen meget sjældent som følge af, at personen med diabetes selv kan have svært ved at sikre, at injektionen foretages subkutan. Det er desuden vist, at risikoen for intramuskulær injektion stiger, såfremt overarmen bruges som injektionsområde (38).

I daglig praksis foretager sundhedsprofessionelle og personen med diabetes et skøn af, hvor meget subkutan fedtvæv, personen har at injicere i. I forskningssammenhæng anvendes ultralydsundersøgelser til at afdække tykkelsen af huden og af subkutis (1, 32).

Et studie publiceret i 1993 viser, at hurtigvirkende human insulin optages hurtigst efter subkutan injektion i maven eller intramuskulært på lår, frem for subkutan på lår (32). I studiet blev insulin, på ultralydsvejledt baggrund, injiceret i følgende område på maven: op til 10 cm over og under navlen og op til 15 cm lateralt for navlen (32). Når injektionen blev givet subkutan på lår, steg risikoen for svingende blodglukoseniveau og for hypoglykæmi i tidsrummet mellem sengetid og kl. 3 (32). Andre studier har vist, at hvis hurtigvirkende human insulin gives 12 cm over navlen er der en øget optagelse og dermed klinisk relevant hurtigere virkning på blodglukoseniveau i forhold til, hvis injektionen blev givet 4 cm under navlen eller 12 cm lateralt for navlen (39, 40).

Med analog insulin er det anatomiske område ikke så afgørende for, hvor hurtigt insulin optages (29, 33).

I Danmark anvendes såvel human som analog insulin. Begge dele findes som hurtigvirkende, langsomvirkende og blandingsinsulin.

Intramuskulær injektion kan medføre hypoglycæmi i forbindelse med udøvelse af motion, og personer med diabetes foretrækker desuden subkutan frem for intramuskulær injektion (32).

På baggrund af evidens og ekspertvurdering har det engelske forum for injektionsteknik (FIT) samlet følgende generelle anbefalinger (8):

***Alle insulintyperne gives som udgangspunkt subkutan***

Human insulin:

Langsomvirkende insulin gives i lår eller balde

Hurtigvirkende insulin gives i maven

Analog insulin:

Såvel hurtig, som langsomvirkende insulin kan gives i alle gængse injektionsområder (maven, lår, balde, overarm)

Blandingsinsulin:

Gives i maven før morgenmad og i lår eller balde før aftensmad.

Injektionsområderne på såvel mave, lår, som overarm er ikke præciseret med centimeter angivelser af hverken FIT eller Frid et al. (3, 8).

## **Håndtering af insulin**

Langsomvirkende human insulin, NPH, og blandingsinsulin med human insulin er suspensioner, som skal opslemmes, inden de injiceres, hvilket det har vist sig, at personer med diabetes ikke altid får gjort. Det anbefales at vende pennen 10 gange frem og 10 gange tilbage. I modsat fald er der øget risiko for varierende virkning af insulin (41).

Frid et al. (3) og FIT (8) forholder sig i deres anbefalinger ikke til, om en insulininjektion skal deles i to doser, når en dosis er på mere end for eksempel 40 IE. Hansen et al. anbefaler, at dosis i praksis deles ved 40-50 IE (10), mens anbefalinger fra Holland argumenterer for at dele dosis ved 50 IE på baggrund af mulighed for, at insulin

optages bedre, og ubehag og smerte mindskes for personen med diabetes (7). Evidens på området synes sparsom.

Generelt må producenternes vejledning for håndtering af den enkelte insulinpen følges.

## **Hud og subkutis tykkelse**

Det er vigtigt at vide, hvor tyk huden og subkutis er, der hvor en subkutan insulininjektion foretages, idet det spiller ind på valg af kanylélængde og injektionsteknik.

### **Hudens tykkelse**

Hofman et al. viser i et studie med 137 voksne deltagere, at hudens tykkelse varierer minimalt i forhold til køn og alder, og at den for voksnes vedkommende i gennemsnit er mellem 1,7 og 2,1 mm (42).

Gibney et al. konkluderer tilsvarende, at der er minimal variation på hudens tykkelse, målt på begge køn og forskellige etniciteter, varierende alder og BMI. Huden måler fra 1,87 mm på lår til 2,41 mm på balden. På maven og bag på overarmen er huden 2,2 mm tyk (1). De undersøgte områder er bagsiden af overarm (den midterste del mellem acromion og olecranon processerne), anterior del af øverste del af lår (midt mellem crista iliaca og øverste hjørne af patella), anterior del af maven (midt mellem navlen og crista iliaca), og den ydre kvadrant af balden (det midterste lave område af den øvre yderste kvadrant) (1).

Et koreansk studie fra 2014 viser, at hudtykkelse målt på 13 forskellige punkter på maven er fra 1,34 til 3,29 mm (gennemsnit: 2,29 mm). Mænd har tykkest hud, og højt BMI korrelerer tilsvarende med tykkere hud (38).

Samlet set varierer hud tykkelsen minimalt (1, 38, 42).

### **Subkutis tykkelse**

Der er sammenhæng mellem BMI, køn, anatomiske område og subkutis tykkelse, som varierer mere end hudens tykkelse (1, 38, 42).

Hofman et al. viser, at subkutis på maven er 30 % tykkere på hos kvinder end hos mænd (gennemsnit på 21,9 mm versus 16,9 mm). Kvinder har 95 % tykkere subkutis på lår end mænd (gennemsnit på 18,1 versus 9,3 mm) (42).

Tilsvarende viser Gibney et al., at subkutis varierer mere i tykkelse end huden og måler i gennemsnit 10,4 mm på lår, 10,8 mm bag på overarm, 13,9 mm på maven og 15,4 mm på balden. Variationer i subkutis afhænger i sær af det anatomiske område, BMI og køn,



og i langt mindre grad af alder og etnicitet. Når BMI øges med 10 kg/m<sup>2</sup>, øges subkutis i gennemsnitlig med 4 mm. Kvinder har i gennemsnit 5,1 mm tykkere subkutis end mænd. Ud af de i alt 388 deltagere var 156 deltagere i den etniske gruppe, der blev benævnt "white" (1).

I den koreanske undersøgelse, er deltagernes subkutis lag lidt mindre end i de to før nævnte undersøgelser. Forskerne forklarer dette med anden etnicitet og madvaner. Subkutis tykkelse på maven er i gennemsnit 10,15 mm med variation fra 0,75 mm til 36,34 mm, tykkest for kvinders vedkommende, med et gennemsnit på 13,07 mm versus mænds gennemsnit på 7,75 mm. Subkutis tykkelse hænger også her sammen med BMI (38).

## Lækage

Der har været særlig bevågenhed omkring, hvorvidt der er risiko for lækage med insulin, såfremt personen med diabetes anvender helt ned til 4 mm kanyler. For at undgå insulinlækage fra injektionssted og for at få den fulde dosis insulin injiceret, anbefales det altid at tælle langsomt til 10 (eller mere i tilfælde af høje doser), efter at pennens stempel er trykket helt i bund og inden, at kanylen trækkes ud (3).

## Lipohypertrofi

Komplikationer relateret til huden kan føre til problemer med glykæmisk kontrol og gentagne hypoglykæmier, som følge af ændret insulinoptagelse og farmakokinetik (4, 14). Lipohypertrofi er den hyppigste hud relaterede komplikation til insulininjektion (4, 14), og der ses en sammenhæng til uforklarligt svingende blodglukose (4, 43).

Der er flere forklaringer på, at der dannes lipohypertrofier. Bl.a. spiller det ind, at insulin er vækstoffremmede. Desuden kan særligt de gentagne lokale traumer på det samme sted, og gentagen brug af den samme kanyle medvirke til lipohypertrofi (4). Lipohypertrofi kan forekomme, hvad enten personen med diabetes anvender sprøjter med kanyler, penne med kanyler eller insulinpumpe infusionsæt (4).

Det formodes at have klinisk relevans, at insulinabsorptionen er nedsat, når insulin injiceres i områder med lipohypertrofi (44). Casestudier har vist bedret glykæmisk kontrol, når der skiftes fra at injicere insulin i hypertrofiske områder til områder uden hypertrofi (45). Et mindre studie med 8 deltagere viste på den anden side, at der godt nok var procentvis, men ikke en signifikant forskel på plasma insuliniveau og blodglukose stigning efter et måltid, hvad enten deltagere injicerede måltids insulin i lipohypertrofisk område på maven eller i et område på maven uden lipohypertrofi (46). Glukosemålingerne i studiet blev foretaget ved hjælp af kontinuerlig glukose måling tilbage i 2008, hvor det må formodes, at udstyr til dette var mindre præcist end i dag.

Tidligere mente man, at problemet med lipohypertrofi blev minimeret med analog insulin (14). Det synes dog ikke bekræftet i senere referencer (4). Anbefalinger er fortsat at undgå lipohypertrofi i videst mulig udstrækning (3).

## Patientperspektivet

Psykologisk insulinresistens (Psychological insulin resistance) dækker over en række aspekter ved det, at injicere sig med insulin. For nogle personer med diabetes fører det til, at de ikke tager insulin i de mængder, de har behov for. Forhold, der har betydning, ud over en række sociale aspekter så som at injicere sig i overværelsen af andre, er smerte ved at injicere sig og ønske om at undgå hypoglycæmi (47, 48).

Kanylélængde kan have betydning for smerteoplevelsen, om end smerten ved insulininjektion generelt vurderes lavt, målt på VAS (2, 49). Forskerne diskuterer det psykologiske aspekt af at se kanylélængden, som en mulig forklaring på resultatet af et studie, hvor deltagerne foretrak 4 mm kanyler frem for henholdsvis 5 og 8 mm kanyler (2). Et andet studie, hvor deltagerne var blindede for kanylélængde, og sundhedsprofessionelle injicerede deltagerne med henholdsvis 5 og 8 mm kanyler og henholdsvis 20 og 60 IE insulin, viste ingen forskel på oplevet smerteintensitet (50).

Hvad enten en oplevet smerte er fysiologisk eller psykologisk udløst, må det tages i betragtning, at i langt de fleste situationer, er det personen med diabetes selv, der injicerer sig. Derfor er hans eller hendes oplevelser og præferencer af afgørende betydning for valg af kanyle (51). Her er der en overvægt af personer med diabetes, der foretrækker at injicere med kortest mulig kanyle (2, 11, 52).

Kanyler til insulininjektion varierer både i længde (målt i millimeter) og tykkelse (målt i gauge). Det diskuteres, hvorvidt smerteopfattelsen relaterer til kanylens længde eller tykkelse (2, 49). I aktuelle kliniske retningslinje fokuseres på kanylens længde, da længden og ikke tykkelsen afgør, hvor dybt insulin injiceres, når nålen injiceres i sin fulde længde.

Der kan være flere forklaringer på, hvorfor personer med diabetes, injicerer insulin i et begrænset område og dermed øger risikoen for at danne lipohypertrofi. Forklaringer kan være, at det gør mindre ondt, at området er lettere at komme til at injicere i, eller at det er en vane (53).

Det er i øvrigt hensigtsmæssigt, at processen vedrørende insulininjektion gøres mest mulig simpel, da der under alle omstændigheder er meget nyt, der skal læres i relation til diabetes og insulininjektion (6). Undersøgelser har som tidligere nævnt vist, at personer med diabetes ikke nødvendigvis husker, hvorvidt de er undervist i relation til forskellige aspekter vedrørende insulininjektion (4, 5). Dertil kommer, at ældre personer for eksempel kan have svært ved at holde en løftet hudfold gennem hele injektionsprocessen (54).

Det kan desuden være mest enkelt både at praktisere og at lære at injicere lodret på huden (2).

## Definitioner

### Voksne:

Fra 18 år og op.

### systematisk skift mellem injektionsområder:

Der findes ikke en definition på området.

Nogle anbefaler, at der skal være 3 cm fra sidste injektionssted til det næste (10).

Andre anbefaler, at der skal være mindst 1 cm fra sidste injektionssted til det næste (3, 7, 8).

Ved gennemgang af studier i relation til den kliniske retningslinje ses på, om forskere angiver, at deltagere skifter injektionsområde.

### Glycæmisk niveau:

Kan måles på forskellig vis:

Blodglukose måler personens her og nu glykæmiske niveau.

Skal det glykæmiske niveau vurderes bagudrettet, anvendes følgende målinger, som dermed samtidig bliver mulige outcome parametre i forhold til det første fokuserede spørgsmål:

Serum glykeret hæmoglobin, HbA1c:

HbA1c er positivt korreleret til det gennemsnitlige koncentrationsniveau af plasmaglukose i de sidste seks til otte uger før prøvetagningen, og dannelsen af HbA1c er en funktion af koncentrationsniveauet af plasmaglukose (55, 56). HbA1c er den andel af erythrocytternes hæmoglobintype A, som udgøres af molekyler, hvor glukose er irreversibelt bundet til disse molekylers betakæder (55, 56).

Serum fruktosamin:

Måler gennemsnitlig koncentration af blodglukose de foregående to til tre uger, hvilket gør målingen velegnet i forbindelse med korte studieperioder. Målingen korrelerer godt med både blodglukose, HbA1c og serum albumin (57).

Serum glykeret albumin:

Måler gennemsnitlig koncentration af blodglukose de foregående cirka to uger, hvilket ligeledes gør målingen velegnet i forbindelse med korte studieperioder. Målingen korrelerer godt med både blodglukose, HbA1c og serum albumin (56).

Lipohypertrofi:

Der findes ingen officiel definition eller undersøgelsesmetode til at bekræfte, hvorvidt lipohypertrofi er til stede eller ej. I studier vurderer sundhedsprofessionelle visuelt og palpatorisk, hvorvidt der er såkaldte buler eller klumper (engelsk: lumps) (58, 59). Den samme formulering bruges, når personer med diabetes skal svare på spørgeskemaer (60).

Andre beskriver, at væv uden lipohypertrofi kan klemmes tæt sammen modsat væv med lipohypertrofi, som er en fortykket, gummiagtig hævelse af væv, som kan føles blødt så vel som fast (4).

Når ultralydsundersøgelse skal dokumentere, hvorvidt lipohypertrofi er til stede, kan kriterier for en såkaldt ekko-signatur være specificeret (4).

I aktuelle sammenhæng er ovenstående guidende for at vurdere om lipohypertrofi, som outcome, er til stede eller ej, når studier skal vurderes.

## **Formål**

At voksne, der behandles med insulin, har den tilsigtede virkning af en injiceret insulindosis.

Der fokuseres dels på kanylélængde, således at insulin injiceres subkutant, dels på at forebygge lipohypertrofi og dermed minimere en varierende og uforudsigelig effekt af insulininjektion.

## Metode

### Fokuserede spørgsmål:

**1: Kan kanyler á 4, 5, 6 og 8 millimeters længde anvendes til at injicere insulin subkutant hos voksne med diabetes?**

**2: Kan skift af kanyler ved hver ny insulininjektion samt systematisk skift mellem injektionsområder forebygge lipohypertrofi**

De to fokuserede spørgsmål er i processen splittet op i underspørgsmål ud fra PICO:

Fokuseret spørgsmål 1 indeholder i alt seks PICO:

1.1

P: voksne fra 18 år med diabetes

I: kanylélængde 4 mm

C: kanylélængde 5 mm

O: a) Samme glykæmiske niveau

b) insulin placeres subkutant

1.2

P: voksne fra 18 år med diabetes

I: kanylélængde 4 mm

C: kanylélængde 6 mm

O: a) Samme glykæmiske niveau

b) insulin placeres subkutant

1.3

P: voksne fra 18 år med diabetes

I: kanylelængde 4 mm

C: kanylelængde 8 mm

O: a) Samme glykæmiske niveau

b) insulin placeres subkutant

## 1.4

P: voksne fra 18 år med diabetes

I: kanylelængde 5 mm

C: kanylelængde 6 mm

O: a) Samme glykæmiske niveau

b) insulin placeres subkutant

## 1.5

P: voksne fra 18 år med diabetes

I: kanylelængde 5 mm

C: kanylelængde 8 mm

O: a) Samme glykæmiske niveau

b) insulin placeres subkutant

## 1.6

P: voksne fra 18 år med diabetes

I: kanylelængde 6 mm

C: kanylelængde 8 mm

O: a) Samme glykæmiske niveau

b) insulin placeres subkutant

Kanyle sammenlignes med kanyle	4 mm	5 mm	6 mm
5 mm	X		
6 mm	X	X	
8 mm	X	X	X

Fokuseret spørgsmål 2 indeholder i alt to PICO:

2.1

P: voksne fra 18 år med diabetes

I: skift af kanyle ved hver injektion

C: anvender samme kanyle mere end en gang

O: ingen lipohypertrofi

2.2

P: voksne fra 18 år med diabetes

I: systematisk skift mellem injektionsområder

C: anvender samme injektionsområde ved hver injektion

O: ingen lipohypertrofi

## Strategi for systematisk litteratursøgning

Litteratursøgningen er foretaget ad to omgange. Første gang i juli 2013 i samarbejde med forskningsbibliotekar ved Aarhus Universitetshospital, anden gang i september 2014 i

samarbejde med forskningsbibliotekar ved Videncentret, Odense Universitet og Universitetshospital.

I 2013 er de fokuserede spørgsmål samlet i en søgning pr. database.

I 2014 blev søgningerne delt op i to grene: en, der relaterede til kanylélængde og en, der relaterede til lipohypertrofi.

Søgeord:

Søgeord er afgrænset og udvalgt i forhold til de fokuserede spørgsmål. Ordene er valgt med udgangspunkt i MeSH-termer fra PubMed databasen. Søgning i øvrige databaser er sket med størst mulig overensstemmelse med MeSH-terminer.

Flowchart over søgning ses af bilag 1 a.

Detaljeret beskrivelse af litteratursøgning fremgår af bilag 1 b.

Overordnet er følgende MeSH-termer anvendt:

Diabetes, diabetes mellitus, insulin, injection, needle, absorption, skin absorption, subcutaneous

Supplerende fritekst søgeord, bl.a.:

2013: lipodystrophy, 4 mm, 5 mm, 6 mm, 8 mm

2014: lipodystrophy, lipohypertrophy

Søgedatabaser:

Der er blevet foretaget systematisk søgning i følgende databaser:

PubMed, EMBASE, Cochrane library, CINAHL.

Desuden er der søgt på SveMed+, biblotek.dk, tripdatabasen, NICE guidelines, de norske hjemmesider for Helsedirektoratet og Helsebiblioteket samt Joanna Briggs uden identifikation af fund.

Limits:

2013:



Afhængig af database: humans, adults, sprog: engelsk, dansk, tysk, norsk, svensk.

2014:

sprog: engelsk, dansk, tysk, norsk, svensk.

Angående kanyle og lipodystrophy: tidsafgrænsning: 2013-2014

Angående lipohypertrophy: ingen tidsafgrænsning

## Udvælgelse af litteratur:

Efter søgeprocessen blev de enkelte databasers søgelister med abstrakts udskrevet. Udvælgelsen af fuldttekst artikler blev foretaget på baggrund af gennemlæsning af abstrakts med afsæt i de fokuserede spørgsmål. Udvælgelsen er foretaget af to personer fra arbejdsgruppen (Heidi Nissen og Birtha Hansen). Der var ikke behov for at inddrage tredjepart for at opnå konsensus.

## Kriterier for inklusion:

Det var sigtet, primært at udvælge randomiserede, kontrollerede studier og metaanalyser. Det randomiserede kontrollerede studiedesign kan dog være svært at overføre på aspekter, der omhandler injektioner, idet for eksempel injektionsområde ikke kan blindes, derfor blev deskriptive studier inkluderet (61).

## Kriterier for eksklusion:

Case-rapporter, editorial articles, studier af ringe kvalitet og studier, der udelukkende omhandlede deltagere under 18 år blev ekskluderet.

## Vurdering af litteratur:

Den udvalgte litteratur er vurderet ved hjælp af Center for kliniske retningslinjers checklister.

Da der ikke forefindes checklister til vurdering af deskriptive studier, er checkliste for kohorte studier i stedet anvendt og udfyldt bedst muligt.

De udvalgte artikler er kritisk kvalitetsvurderet af alle fire medlemmer af arbejdsgruppen.

Ved tvivlsspørgsmål i relation til en artikel, blev tredjepart inddraget indtil opnåelse af konsensus. Herunder er der flere gange taget kontakt til forfattere for om muligt at indhente manglende oplysninger af betydning for kvalitetsvurderingen af en given artikel.

I bilag 2, tjeklister over litteraturen bag anbefalinger, påpeges det med ordet FOKUS, hvilken af eventuelt flere dele af et studie, der er relevant for den kliniske retningslinje.

## Formulering af anbefalingerne

Alle anbefalinger er formuleret efter opnåelse af konsensus i arbejdsgruppen. For at tydeliggøre hierarkiet i anbefalingerne er anvendt følgende taxonomi, i henhold til Center for kliniske retningslinjers manual:  
Evidensniveau A: Anbefalingen skal og bør følges  
Evidensniveau B, C & D: Anbefalingen kan følges

## Litteraturgennemgang

Generelt gælder for flere af studierne, at firmaer, der producerer kanylerne, har ydet en eller anden form for økonomisk, materiel eller metodisk bistand. Dertil kommer, at det i flere artikler ikke angives, hvorvidt forskere var blinde i forhold til data.

Litteraturgennemgangen falder i to dele i henhold til de to fokuserede spørgsmål.

### **1: Kan kanyler á 4, 5, 6 og 8 millimeters længde anvendes til at injicere insulin subkutant hos voksne med diabetes?**

Der blev identificeret i alt syv studier, der belyser spørgsmål 1. Fire studier er randomiserede, kontrollerede crossover studier og har glykæmisk niveau som outcome (2 Ib, 62 Ib, 52 Ib, 63 Ib). Et af studierne indgår ikke i anbefalingerne, da kanylerne, ud over at have forskellige længder, også er forskellige hvad angår slibning (63 Ib).

Tre studier er observationsstudier, hvor forskningspersonale foretager injektioner på deltagere, og hvor ultralydsmålinger bestemmer hud og subkutis tykkelse (42 III, 1 III, 38 III). Derpå foretages beregninger af, i hvilken udstrækning en given kanylélængde vil placere insulin i subkutis.

#### Glykæmisk niveau som outcome:

Hirsch et al. (Ib) viser i et 2x3 ugers crossover studie, at selvadministreret insulininjektion med en 4 mm kanyle sammenlignet med henholdsvis 5 og 8 mm kanyle ikke førte til ændret serum fruktosamin niveau. For 4 versus 5 mm kanyle var fruktosamin ændringen 4,9 % (95 % CI 3,8-6,0) og for 4 versus 8 mm kanyle 5,5 % (4,3-6,4). *p*-værdier for ændringer var henholdsvis 0,878 og 0,927 (2 Ib).

På samme datamateriale, i alt 168 deltagere, er der foretaget post hoc analyse (1b), som viser, at der fortsat ikke er forskel i serum fruktosamin, hvad enten deltageres BMI er < 30 kg/m<sup>2</sup> eller ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>. For 4 versus 5 mm kanyle er ændring i fruktosamin 4,7 % (95 % CI 3,5-7,1 %) og 5,6 % (4,4-7,3 %) for 4 versus 8 mm kanyle (62 lb).

Med 4 og 5 mm kanyler blev deltagerne anbefalet at injicere lodret, uden hudfold. Med 8 mm kanyle blev deltagerne anbefalet at injicere i hudfold i mave og på lår (2 lb).

Kreugel et al. (52 lb) undersøger ændring i bl.a. HbA1c og serum fruktosamin niveau i et 2x3 måneder varende crossover studie. Deltageres BMI er i gennemsnit 36,4 kg/m<sup>2</sup> (fra 30,1-62,5 kg/m<sup>2</sup>).

Gruppe A starter med 5 mm kanyle, gruppe B starter med 8 mm kanyle. Der er ingen forskel på, om selvadministreret insulininjektion gives med 5 eller 8 mm kanyle.

HbA1c % (SD ±) i gruppe A med 5 mm kanyle: 7,5 (1,0); med 8 mm kanyle: 7,6 (1,1).

Gruppe B: med 8 mm kanyle: 7,5 (0,8); med 5 mm kanyle: 7,4 (0,8).

Serum fruktosamin mikromol/l (SD ±) i gruppe A med 5 mm kanyle: 259 (59); med 8 mm kanyle: 275 (52).

Gruppe B: med 8 mm kanyle: 258 (42); med 5 mm kanyle: 252 (38).

Deltagere blev før studieperioden vejledt i at injicere 5 mm kanyle lodret, uden hudfold, 8 mm lodret med løftet hudfold. 34 ud af de i alt 126 deltagere lavede dog ikke en hudfold, imens de brugte 8 mm kanylen (52 lb).

I det japanske crossover studie (63 lb), var der ikke forskel i glykeret albumin i forhold til, om deltagerne anvendte en 4 eller 5 mm kanyle.

Gruppe 1 startede med 4 mm kanyle, gruppe 2 startede med 5 mm kanyle.

Glykeret albumin (SD ±) i gruppe 1: baseline: 20,4 (4,3), ved crossover: 20,5 (4,7), ved slut: 20,2 (4,4).

Gruppe 2: baseline: 19,3 (3,3), ved crossover: 19,6 (3,6), ved slut: 19,5 (3,6).

Med 4 mm blev injektionen foretaget lodret, uden hudfold, med 5 mm kanylen var hudfold valgfri (63 lb).

## Injektion i subkutis som outcome:

På baggrund af i alt 1.096 injektioner, givet af forskerne med 5 mm kanyle, viser Hofman et al. (III), >98 % af injektioner foretaget med en 5 mm kanyle vil ramme i subkutis, 1,3 % rammer intramuskulært, 0,6 % injektioner rammer intradermalt (42 III). Injektionerne er givet med enten lodret eller vinklet injektion, med og uden løftet hudfold og i enten mave eller udvendige side af lår. Risiko for intramuskulær injektion hænger sammen med tykkelsen af subkutis. Konklusionen er, at med mindre, en voksen person er meget tynd, er det ikke nødvendigt at injicere i løftet hudfold eller i 45° vinkel med 5 mm kanyle. Forskerne definerer ikke, hvad 'meget tynd' vil sige (42 III).

I studiet af Gibney et al. (III) regner forskerne sig frem til, at >98 % af injektioner foretaget vinkelret, uden løftet hudfold, med en 5 mm kanyle vil ramme i subkutis, resten vil ramme intramuskulært. Kanyler på 6 og 8 mm medfører flere intramuskulære injektioner

(henholdsvis >5 % og 15 %) (1 III). Kanyler på 4 mm vurderes til at injicere insulin subkutant i alle injektionsområder hos næsten alle voksne med diabetes.

Hvis injektionsvinklen er 45°, er risikoen for intramuskulære injektioner 0 % for 4 mm kanyler, 0,25 % for 5 mm kanyler, 0,83 % for 6 mm kanyler, 4,3 %, for 8 mm kanyler. Ved injektion med 4 mm kanyler opstår en 8,4 % risiko for intradermal injektion. Denne risiko med en 5 mm kanyler 0,33 % (1 III).

I det koreanske studie regner forskerne sig frem til, at ingen af kanylerne vil medføre intradermal injektion. Injektioner givet lodret på hud med en 4, 5, 6 eller 8 mm kanyler, vil på maven føre til intramuskulær injektion med henholdsvis 1,9 %, 5,1 %, 12,8 % og 28,8 % sandsynlighed. Dermed vil det være mest enkelt at bruge 4 eller 5 mm kanyler til subkutan injektion, da kun undervægtige personer med diabetes vil have behov for at lave hudfold eller injicere i 45° vinkel. Undervægt er i studiet defineret som BMI < 18,5 (38 III).

### Opsummerende for det første fokuserede spørgsmål

PICO 1.1: 4 versus 5 mm kanyler

Der er ikke påvist forskel på glykæmiske niveau i forhold til, om insulin injiceres med 4 eller 5 mm kanyler, uanset BMI (2 Ib, 62 Ib, 63 Ib).

For 4 mm kanyler vil 99,6 % af alle injektioner, *injiceret lodret uden hudfold* ramme subkutant (1 III). I det koreanske studie er tallet mellem 96,8 % (overarm) og 98,1 % (mave) (38 III). Der er ikke påvist intradermal injektion ved lodret injektion med 4 mm kanyler uden hudfold (1 III, 38 III).

Med 5 mm kanyler, vil omkring 98 % af injektionerne ramme subkutant (1 III, 42 III). I det koreanske studie (38 III) er dette tal mellem 79,5 % (overarm) og 95 % (mave) som følge af langt mindre subkutis hos en del af deltagerne, sammenlignet med de to andre studier (1 III, 42 III). Der er højst 1 % risiko for intradermal injektion med en 5 mm kanyler (1 III, 42 III, 38 III).

PICO 1.2: 4 versus 6 mm kanyler

Der er ikke fundet studier, der sammenligner det glykæmiske niveau mellem en 6 mm kanyler og anden kanylélængde.

For 4 mm kanyler vil 99,6 % af alle injektioner, *injiceret lodret uden hudfold* ramme subkutant (1 III). I det koreanske studie er tallet mellem 96,8 % (overarm) og 98,1 % (mave) (38 III). Der er ikke påvist intradermal injektion ved lodret injektion med 4 mm kanyler uden hudfold (1 III, 38 III).

Injektion med 6 mm kanyler fører med 94 % sikkerhed til subkutan injektion (1 III). I det koreanske studie er tallet mellem 64,7 % og 87,2 % (38 III). Der er ikke påvist intradermal injektion med 6 mm kanyler (1 III, 38 III).

## PICO 1.3: 4 versus 8 mm kanyle

Der er ikke påvist forskel på glycemiske niveau i forhold til om insulin injiceres med 4 eller 8 mm kanyle (2 Ib).

For 4 mm kanyler vil 99,6 % af alle injektioner, *injiceret lodret uden hudfold* ramme subkutant (1 III). I det koreanske studie er tallet mellem 96,8 % (overarm) og 98,1 % (mave) (38 III). Der er ikke påvist intradermal injektion ved lodret injektion med 4 mm kanyle uden hudfold (1 III, 38 III).

Injektion med 8 mm kanyle fører til subkutan injektion med 82 % sandsynlighed. Resten rammer intramuskulært (1 III). I det koreanske studie er sandsynligheden for subkutan injektion med 8 mm kanyle mellem 41,1 % og 71,2 % (38 III). Der er ikke påvist intradermal injektion med 8 mm kanyle (1 III, 38 III).

## PICO 1.4: 5 versus 6 mm kanyle

Der er som nævnt ikke fundet studier, der sammenligner det glycemiske niveau mellem en 6 mm kanyle og anden kanylélængde.

Med 5 mm kanyle, *injiceret lodret uden hudfold*, vil omkring 98 % af injektionerne ramme subkutant (1 III, 42 III). I det koreanske studie er tallet mellem 79,5 % og 95 % (38 III). Der er højst 1 % risiko for intradermal injektion med en 5 mm kanyle (1 III, 42 III, 38 III).

Med 6 mm kanylen er der 94 % sikkerhed for subkutan injektion (1 III). I det koreanske studie er tallet mellem 64,7 % og 87,2 % (38 III). Der er ikke påvist intradermal injektion med 6 mm kanyle (1 III, 38 III).

## PICO 1.5: 5 versus 8 mm kanyle

Der er ikke påvist forskel på glycemiske niveau i forhold til om insulin injiceres med 5 eller 8 mm kanyle (52 Ib).

Med 5 mm kanyle, *injiceret lodret uden hudfold*, vil omkring 98 % af injektionerne ramme subkutant (1 III, 42 III). I det koreanske studie er tallet mellem 79,5 % og 95 % (38 III). Der er højst 1 % risiko for intradermal injektion med en 5 mm kanyle (1 III, 42 III, 38 III).

Injektion med 8 mm kanyle fører til subkutan injektion med 82 % sandsynlighed. Resten rammer intramuskulært (1 III). I det koreanske studie er sandsynligheden for subkutan injektion med 8 mm kanyle mellem 41,1 % og 71,2 % (38 III). Der er ikke påvist intradermal injektion med 8 mm kanyle (1 III, 38 III).

## PICO 1.6: 6 versus 8 mm kanyle

Ingen studier sammenligner det glycemiske niveau mellem en 6 mm kanyle og anden kanylélængde.

Med 6 mm kanyle, *injiceret lodret uden hudfold*, er der 94 % sikkerhed for subkutan injektion (1 III). I det koreanske studie er tallet mellem 64,7 % og 87,2 % (38 III). Der er ikke påvist intradermal injektion med 6 mm kanyle (1 III, 38 III).

Injektion med 8 mm kanyle fører til subkutan injektion med 82 % sandsynlighed. Resten rammer intramuskulært (1 III). I det koreanske studie er sandsynligheden for subkutan injektion med 8 mm kanyle mellem 41,1 % og 71,2 % (38 III). Der er ikke påvist intradermal injektion med 8 mm kanyle (1 III, 38 III).

## **2: Kan skift af kanyle ved hver ny insulininjektion samt systematisk skift mellem injektionsområder forebygge lipohypertrofi**

Studierne (4 III, 58 III), der skal belyse spørgsmål to, er dels spørgeskemabaserede, dels baserede på kliniske fund samt for det ene studies vedkommende (4 III) på ultralydsundersøgelser. Spørgeskemaerne er delvist eller ikke validerede. Dertil kommer, at der ikke er en valideret metode til at konstatere, om lipohypertrofi er til stede. En vurdering vil således være behæftet med en grad af subjektivitet. Samme problem gør sig gældende for spørgsmålet om systematisk skift af injektionsområder.

Cunningham et al. viser, at 51 % af 55 deltagere har lipohypertrofi. Der er ikke signifikant forskel på LH frekvens i forhold til om deltagere skifter kanyle ved hver injektion eller ej ( $p=0,442$ ). Derimod skiftede 85 % af deltagere uden LH injektionssted for hver injektion, mod 24 % af deltagere med LH ( $p<0,001$ ) (58 III).

Blanco et al. viser, at 70 % af deltagere, der bruger en kanyle mere end en gang har LH, mod 57 % af deltagere, der aldrig bruger en kanyle mere end en gang ( $p=0,0083$  for sammenhæng mellem LH og at genbruge kanyle). Blandt deltagere, der roterer korrekt mellem injektionssteder, har 5 % LH, mod 92 % af deltagere, der ikke roterer korrekt mellem injektionssteder ( $p=0,0001$  for sammenhæng mellem LH og at rotere mellem injektionssteder). Der var 430 deltagere, heraf 47 børn over 4 år. Data for voksne og børn adskilles ikke, men det beskrives, at deltageres alder ikke havde signifikant betydning for tilstedeværelsen af LH. *P*-værdi er ikke oplyst. Deltager med LH: alder (år, mean  $\pm$ SD) 47  $\pm$ 23,8. Deltagere uden LH: 54  $\pm$ 20,1 (4 III).

Fra 2008 til 2009 deltog 16 lande i et survey, som pegede på, at jo mindre et område (ud af fire forskellige størrelser, defineret i studiet), der bruges til insulin injektion på maven, jo større er sandsynligheden for lipohypertrofi i området ( $p<0,0001$  for sammenhæng mellem LH og brug af de mindste to områder i forhold til de to største områder). Desuden blev der påvist en sandsynlighed for, at engangsbrug af kanyler betyder mindre risiko for LH ( $p<0,0001$ ) (5 III). Der mangler dog en del metodiske oplysninger til, at studiet kan indgå i anbefalinger.

## Opsummerende for det andet fokuserede spørgsmål

Samlet set for PICO 2.1 og 2.2 er det ikke vist, at kanyleskift ved hver ny injektion og/eller systematisk rotation af injektionssteder helt kan eliminere risiko for LH.

Der synes dog at være større chance for at undgå LH, hvis injektioner roteres efter et system, end hvis de ikke gør (4 III, 5 III, 58 III), og hvis kanyler kun anvendes én gang (4 III, 5 III).

### Anbefalinger

1. Insulin til voksne med diabetes kan injiceres subkutant med 4, 5 og 6 mm kanyler og med følgende injektionsteknik:

- 4 mm, lodret, uden løftet hudfold (1 III, 2 Ib, 62 Ib) **A**
- 5 mm, lodret, uden løftet hudfold (1 III, 2 Ib, 42 III, 52 Ib, 62 Ib) **A**
- Er BMI under 18,5, eller vurderes det, at den voksne med diabetes har meget begrænset subkutis på injektionsstedet, anbefales det, at injektion med 4 eller 5 mm kanyle foretages med løftet hudfold og/eller i 45° injektionsvinkel (42 III, 38 III) **C**
- 6 mm, 45° (1 III) **C**  
Studiet forholder sig ikke til hudfold i forhold til 6 mm kanyle.
- Det kliniske skøn er afgørende for, om den voksne med diabetes skal injicere med løftet hudfold, når en 6 mm kanyle anvendes.  
Det er sandsynligt, at samme vurdering som ved 4 og 5 mm kanyle bør ligge til grund for at vælge løftet hudfold.

**Der synes samlet set ikke at være belæg for at bruge en 8 mm kanyle.**

Såfremt en 8 mm kanyle alligevel anvendes, bør den sundhedsprofessionelle vejlede den voksne med diabetes om hensigtsmæssig injektionsteknik ud fra en vurdering af personens subkutis tykkelse. Injektionen skal sandsynligvis foretages i løftet hudfold med 45 eller 90° injektionsvinkel for at undgå intramuskulær injektion. (2 Ib, 52 Ib, 62 Ib) **A**

2. Risiko for lipohypertrofi

- Voksne med diabetes kan med fordel rotere systematisk mellem injektionsområder, da det med en vis sandsynlighed kan nedbringe risiko for lipohypertrofi (4 III, 58 III) **C**

- Voksne med diabetes kan med fordel anvende ny kanyler ved hver insulininjektion, da dette muligvis kan nedbringe risiko for lipohypertrofi (4 III) **C**

## Monitorering

1. Indikator: Andelen af voksne med diabetes, der anvender en af følgende kanyler til insulininjektion:  
4 mm, lodret, uden løftet hudfold, med mindre BMI er under 18,5 eller det vurderes, at den voksne med diabetes har meget begrænset subkutis på injektionsstedet. I så fald bør injektionen foretages med løftet hudfold og/eller i 45° injektionsvinkel.  
5 mm, lodret, uden løftet hudfold, med mindre BMI er under 18,5 eller det vurderes, at den voksne med diabetes har meget begrænset subkutis på injektionsstedet. I så fald bør injektionen foretages med løftet hudfold og/eller i 45° injektionsvinkel.  
6 mm, 45°, med eller uden hudfold ud fra klinisk vurdering fra subkutis tykkelse.

Standard: 90 %

Procedure: journal- eller databaseaudit hvert andet år afhængig af den lokale praksis for dokumentation.

2. Indikator: Andelen af voksne med diabetes, der roterer systematisk mellem injektionsområder.

Standard: 90 %

Procedure: journal- eller databaseaudit hvert andet år afhængig af den lokale praksis for dokumentation.

3. Indikator: Andelen af voksne med diabetes, der anvender ny kanyler ved hver insulininjektion.

Standard: 70 %

Procedure: journal- eller databaseaudit hvert andet år afhængig af den lokale praksis for dokumentation.

4. Indikator: lokale instrukser om injektionsteknik, der anbefaler:
  - kanyler til insulininjektion:



4 mm, lodret, uden løftet hudfold, med mindre BMI er under 18,5 eller det vurderes, at den voksne med diabetes har meget begrænset subkutis på injektionsstedet. I så fald bør injektionen foretages med løftet hudfold og/eller i 45° injektionsvinkel.

5 mm, lodret, uden løftet hudfold, med mindre BMI er under 18,5 eller det vurderes, at den voksne med diabetes har meget begrænset subkutis på injektionsstedet. I så fald bør injektionen foretages med løftet hudfold og/eller i 45° injektionsvinkel.

6 mm, 45°, med eller uden hudfold ud fra klinisk vurdering fra subkutis tykkelse.

- Voksne med diabetes oplæres i at rotere systematisk mellem injektionsområder og i at anvende ny kanyle ved hver insulininjektion.

Standard: 100 %

Procedure: audit på nationalt plan

## Referencer

1. Gibney MA, Arce CH, Byron KJ, Hirsch LJ. Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(6):1519-30.
2. Hirsch LJ, Gibney MA, Albanese J, Qu S, Kassler-Taub K, Klaff LJ, et al. 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;26(6):1531-41.
3. Frid A, Hirsch L, Gaspar R, Hicks D, Kreugel G, Liersch J, et al. New injection recommendations for patients with diabetes. *Diabetes Metab.* 2010;36 Suppl 2:S3-18.
4. Blanco M, Hernandez MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes Metab.* 2013;39(5):445-53.
5. Strauss K, De Gols H, Hannet I, Partanen T, Frid A. A pan-European epidemiologic study of insulin injection technique in patients with diabetes. *Practical Diabetes Int.* 2002;19(3):71-6.

6. Diggle J. Are you FIT for purpose? The importance of getting injection technique right. *Journal of Diabetes Nursing*. 2014;18(2):50-7.
7. La Croix NM, Hensbergen JF, Vos JCC, Steuten LMG. The administration of insulin with the insulin pen. Utrecht: EADV, 2008 september Report No.
8. FIT. The First UK Injection Technique Recommendations 2011.
9. Saez-de-Ibarra L, Gallego F. Factors related to lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients: Role of educational intervention. *Practical Diabetes International*. 1998;15(1):9-11.
10. Hansen B, Kirketerp G, Ehlers G, Nordentoft E, Hansen G. Evidensbaserede kliniske retningslinier for injektion af insulin til voksne med diabetes mellitus. 2nd ed. København: Dansk Sygeplejeråd; 2006.
11. Schwartz S, Hassman D, Shelmet J, Sievers R, Weinstein R, Liang J, et al. A multicenter, open-label, randomized, two-period crossover trial comparing glycemic control, satisfaction, and preference achieved with a 31 gauge x 6 mm needle versus a 29 gauge x 12.7 mm needle in obese patients with diabetes mellitus. *Clin Ther*. 2004;26(10):1663-78.
12. The First UK Injection Technique Recommendations 2nd Edition [Internet]. 2011 [cited 9. september 2014]. Available from: <http://www.trend-uk.org/documents/FIT%20Recommendations%20Page%20view.pdf>.
13. Sundhedsstyrelsen. Diabetes 2014 [updated 25. marts 2014 cited 2014 4. september]. Available from: <https://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/folkesygdomme/diabetes>
14. Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(10):661-7.
15. Institut SS. Polyfarmaci i diabetesbehandlingen 2010 [cited 2014 22. september]. Available from: <http://www.ssi.dk/~media/Indhold/DK%20-%20dansk/Sundhedsdata%20og%20it/NSF/Analyser%20og%20rapporter/Laegemiddelforbbruksanalyser/2010/Polyfarmaci%20i%20diabetesbehandlingen.ashx>.
16. Institut SS. Flere diabetikere kommer i behandling med dyre lægemidler 2012 [cited 2014 24. september]. Available from: <http://www.ssi.dk/~media/Indhold/DK%20-%20dansk/Sundhedsdata%20og%20it/NSF/Analyser%20og%20rapporter/Laegemiddelforbbruksanalyser/2012/Flere%20diabetikere%20kommer%20i%20behandling%20med%20dyre%20l%C3%A6gemidler.ashx>.

17. group Us. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet*. 1998;352(9131):837-53.
18. The DRG. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1999;329:977-86.
19. Christiansen J, Madsbad S. Glykæmi og komplikationer. In: Hilsted J, Borch-Johnsen K, Christiansen J, editors. *Diabetes : sygdom, behandling og organisation*. 2. ed. Kbh.: Munksgaard Danmark; 2011.
20. Green A, Kyvik K. Epidemiologi. In: Hilsted J, Borch-Johnsen K, Christiansen JS, editors. *Diabetes : sygdom, behandling og organisation*. 2 ed. Kbh.: Munksgaard Danmark; 2011.
21. Selskab DE. Kliniske retningslinier for behandling af voksne med Type 1 diabetes 2009 [8. september 2014]. Available from: <http://www.endocrinology.dk/Kliniske%20retningslinier%20-%20DM%20type%201.pdf>.
22. Snorgaard O, Drivsholm T, Breum L, Christiansen J, Hansen C, Henderson D, et al. Farmakologisk behandling af type 2-diabetes 2014 8. september 2014. Available from: <http://www.endocrinology.dk/PDF/FarmakologiskbehandlingDM2rev2014.pdf>.
23. Vestergaard H, Sachs C, BL H. Diabetes - type 2 2012 [updated 7. marts 2012; cited 2014 11. september]. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/endokrinologi/tilstande-og-sygdomme/diabetes-mellitus/diabetes-type-2/#27>.
24. Del Prato S. In search of normoglycaemia in diabetes: controlling postprandial glucose. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:S9.
25. Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev*. 2010;31(2):171-82.
26. Rubin RR, Peyrot M, Kruger DF, Travis LB. Barriers to insulin injection therapy: patient and health care provider perspectives. *Diabetes Educ*. 2009;35(6):1014-22.
27. group DR. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes*. 1997;46(2):271-86.

28. Turner R, Cull C, Holman R. United Kingdom Prospective Diabetes Study 17: a 9-year update of a randomized, controlled trial on the effect of improved metabolic control on complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1996;124(1 Pt 2):136-45.
29. Guerci B, Sauvanet JP. Subcutaneous insulin: pharmacokinetic variability and glycemic variability. *Diabetes Metab.* 2005;31(4 Pt 2):4s7-4s24.
30. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes.* 2008;57(12):3169-76.
31. Thorsteinsson B, Pedersen-Bjergaard U. Hypoglycæmi. In: Hilsted J, Borch-Johnsen K, Christiansen JS, editors. *Diabetes : sygdom, behandling og organisation.* 2. ed. Kbh.: Munksgaard Danmark; 2011.
32. Henriksen JE, Djurhuus MS, Vaag A, Thye-Ronn P, Knudsen D, Hother-Nielsen O, et al. Impact of injection sites for soluble insulin on glycaemic control in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients treated with a multiple insulin injection regimen. *Diabetologia.* 1993;36(8):752-8.
33. Owens DR, Coates PA, Luzio SD, Tinbergen JP, Kurzhals R. Pharmacokinetics of 125I-labeled insulin glargine (HOE 901) in healthy men: comparison with NPH insulin and the influence of different subcutaneous injection sites. *Diabetes Care.* 2000;23(6):813-9.
34. Pedersen-Bjergaard U, Kristensen PL, Beck-Nielsen H, Norgaard K, Perrild H, Christiansen JS, et al. Effect of insulin analogues on risk of severe hypoglycaemia in patients with type 1 diabetes prone to recurrent severe hypoglycaemia (HypoAna trial): a prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint crossover trial. *The lancet Diabetes & endocrinology.* 2014;2(7):553-61.
35. Chen JW, Christiansen JS, Lauritzen T. Limitations to subcutaneous insulin administration in type 1 diabetes. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2003;5(4):223-33.
36. Koivisto VA, Felig P. Alterations in insulin absorption and in blood glucose control associated with varying insulin injection sites in diabetic patients. *Ann Intern Med.* 1980;92(1):59-61.
37. Thow JC, Johnson AB, Antsiferov M, Home PD. Effect of raising injection-site skin temperature on isophane (NPH) insulin crystal dissociation. *Diabetes Care.* 1989;12(6):432-4.
38. Sim KH, Hwang MS, Kim SY, Lee HM, Chang JY, Lee MK. 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 Metab J.* 2014;38(2):120-33.

39. Frid A, Linde B. Clinically important differences in insulin absorption from abdomen in IDDM. *Diabetes Res Clin Pract.* 1993;21(2-3):137-41.

40. Frid A, Linde B. Intraregional differences in the absorption of unmodified insulin from the abdominal wall. *Diabet Med.* 1992;9(3):236-9.

41. Jehle PM, Micheler C, Jehle DR, Breitig D, Boehm BO. Inadequate suspension of neutral protamine Hagedorn (NPH) insulin in pens. *Lancet.* 1999;354(9190):1604-7.

42. Hofman PL, Derraik JG, Pinto TE, Tregurtha S, Faherty A, Peart JM, et al. Defining the ideal injection techniques when using 5-mm needles in children and adults. *Diabetes Care.* 2010;33(9):1940-4.

43. Schmeisl G, Drobinski, E. Koinzidenzen: injektionsgewoheiten, Liperhypertrophieh, Glukoseschwankugen. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 2009;18(4):251-8.

44. Johansson UB, Amsberg S, Hannerz L, Wredling R, Adamson U, Arnqvist HJ, et al. Impaired absorption of insulin aspart from lipohypertrophic injection sites. *Diabetes Care.* 2005;28(8):2025-7.

45. Chowdhury TA, Escudier, V. Poor glycaemic control caused by insulin induced lipohypertrophy. *BMJ.* 2003;327(7411):383-4.

46. Overland J, Molyneaux L, Tewari S, Fatouros R, Melville P, Foote D, et al. Lipohypertrophy: does it matter in daily life? A study using a continuous glucose monitoring system. *Diabetes, obesity & metabolism.* 2009;11(5):460-3.

47. Brod M, Kongso JH, Lessard S, Christensen TL. Psychological insulin resistance: patient beliefs and implications for diabetes management. *Qual Life Res.* 2009;18(1):23-32.

48. Larkin ME, Capasso VA, Chen CL, Mahoney EK, Hazard B, Cagliero E, et al. Measuring psychological insulin resistance: barriers to insulin use. *Diabetes Educ.* 2008;34(3):511-7.

49. McKay M, Compion G, Lytzen L. A comparison of insulin injection needles on patients' perceptions of pain, handling, and acceptability: a randomized, open-label, crossover study in subjects with diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(3):195-201.

50. Ignaut DA, Fu H. Comparison of insulin diluent leakage postinjection using two different needle lengths and injection volumes in obese patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Journal of diabetes science and technology*. 2012;6(2):389-93.
51. Kreugel G, Beijer HJM, Kerstens MN, ter Maaten JC, Sluiter WJ, Boot BS. Influence of needle size for subcutaneous insulin administration on metabolic control and patient acceptance. *European Diabetes Nursing*. 2007;4(2):51-5.
52. Kreugel G, Keers JC, Kerstens MN, Wolffenbuttel BH. 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;13(7):737-41.
53. Saltiel-Berzin R, Cypress M, Gibney M. Translating the research in insulin injection technique: implications for practice. *Diabetes Educ*. 2012;38(5):635-43.
54. Trimble LA, Meneilly GS. Optimizing insulin absorption and insulin injection technique in older adults. *Diabetes Care*. 2014;37(6):e127-8.
55. Hornung N, Hansen-Nord G, Gerdes U, Kjeldsen H. Hæmoglobin A1c (HbA1c): sundhed.dk; 2011 [updated 8. september 2014; cited 2014 7. oktober]. Available from: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/undersoegelser-og-proever/klinisk-biokemi/blodproever/haemoglobin-a1c-hba1c/>.
56. Koga M. 1,5-Anhydroglucitol and glycated albumin in glycemia. *Adv Clin Chem*. 2014;64:269-301.
57. Smaldone A. Evidence-based clinical decision making. Glycemic control and hemoglobinopathy: when A1C may not be reliable. *Diabetes Spectrum*. 2008;21(1):46-9.
58. Cunningham MT, McKenna M. Lipohypertrophy in insulin-treated diabetes: Prevalence and associated risk factors. *Journal of Diabetes Nursing*. 2013;17(9):340-3.
59. Vardar B, Kizilci S. Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;77(2):231-6.
60. De Coninck C, Frid A, Gaspar R, Hicks D, Hirsch L, Kreugel G, et al. Results and analysis of the 2008-2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey. *Journal of diabetes*. 2010;2(3):168-79.
61. Annersten M, Willman A. Performing subcutaneous injections: a literature review. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2005;2(3):122-30.

62. Hirsch LJ, Gibney MA, Li L, Berube J. Glycemic control, reported pain and leakage with a 4 mm x 32 G pen needle in obese and non-obese adults with diabetes: a post hoc analysis. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(8):1305-11.

63. Nagai Y, Ohshige T, Arai K, Kobayashi H, Sada Y, Ohmori S, et al. Comparison between shorter straight and thinner microtapered insulin injection needles. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15(7):550-5.

## Redaktionel uafhængighed

Den kliniske retningslinje er udviklet med ekstern økonomisk støtte fra og via Fagligt Selskab for Diabetessygeplejersker (FSDS). Medicotekniske og medicinale virkninger har ydet støtte gennem FSDS. De bidrag ydende organisationers synspunkter eller interesser har ikke haft indflydelse på de endelige anbefalinger.

## Interessekonflikt

Heidi Nissen har aktier i Novo Nordisk.

## Bilag

### 1. Litteratursøgning

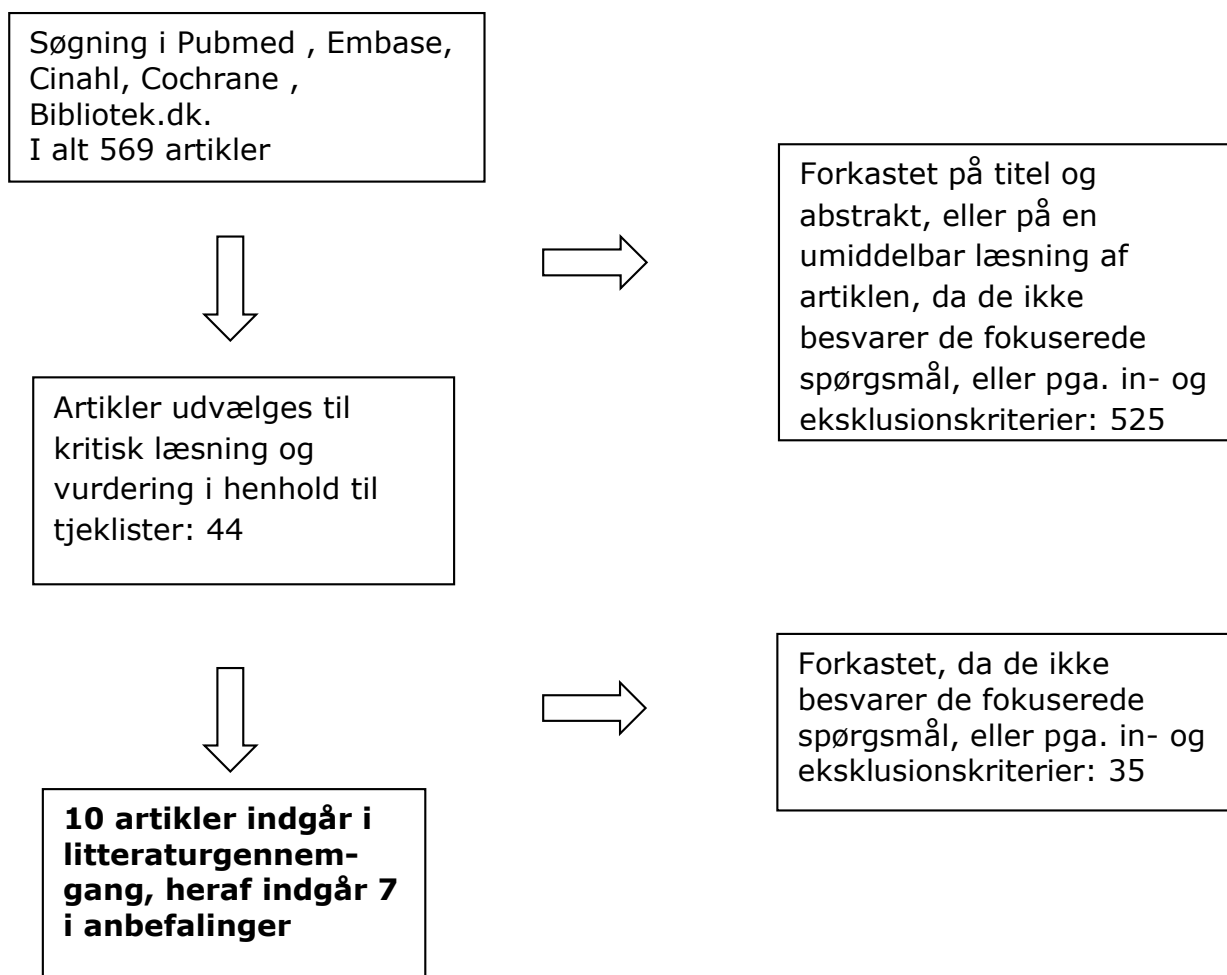
- a. Flow-chart
- b. Søgeproces i henholdsvis juli 2013 og september 2014

### 2. Litteratur, tjeklister

### 3. Evidensskema

### 4. Resume

## Bilag 1 a: Flowchart over systematisk litteratursøgning





## Bilag 1 b: Søgeproces i henholdsvis juli 2013 og september 2014

Database	Tidspunkt	Søgning	Limits	Fund
		Søgeord er brugt til MeSH såvel som fritekstsøgning afhængig af database og med relevante trunkeringer		
<b>Pubmed</b>	2013	diabetes (MeSH) diabetes mellitus (MeSH)  insulin (MeSH)  injection (MeSH)  needle (MeSH)  absorbtion (MeSH)  skin absorbtion (MeSH)  lipodystrophy  4 mm  5 mm  6 mm  8 mm	human  adult	111
<b>Embase</b>	2013	diabetes mellitus (expl.)  insulin (expl.) needle (expl.)  injection (expl.)  absorbtion (expl.)  lipodystrophy (expl.)  4 mm  5 mm	adult	102

		6 mm 8 mm		
<b>Cinahl</b>	2013	diabetes mellitus (MH) insulin (MH) injection (MH) needle (MH) absorption (MH) lipodystrophy (MH) 4 mm 5 mm 6 mm 8 mm	adult	17
<b>Cochrane</b>	2013	diabetes mellitus (MeSH) insulin (MeSH) injection (MeSH) needle (MeSH) absorbtion (MeSH) lipodystrophy 4 mm 5 mm 6 mm 8 mm	adult	0
<b>Pubmed</b> kanyle	2014	((diabetes) AND insulin) AND (injection OR injections OR subcutaneous injection OR subcutaneous injections OR absorption OR absorptions OR skin absorption OR skin absorptions)) AND ((needle OR needles OR	Publication date from 2013/01/01 to 2014/12/31; English; Danish; Norwegian; Swedish; German	28



# CENTER FOR KLINISKE RETNINGSLINJER

- CLEARINGHOUSE

kanyle		insulin injection subcutaneous injection absorption absorptions skin absorption needle needlestick	2013/01/01 to 2014/12/31; English; Danish; Norwegian; Swedish; German	
<b>Embase</b> lipohypertrofi	2014	diabetes insulin injection subcutaneous injection absorption absorptions skin absorption lipodystrophy  <u>AND</u>  ipohypertrophy diabetes insulin injection subcutaneous injection absorption absorptions skin absorption	Publication date from 2013/01/01 to 2014/12/31; English; Danish; Norwegian; Swedish; German  -----  English; Danish; Norwegian; Swedish; German	138
<b>Cinahl</b>	2014	diabetes	Publication date from	8

kanyle		insulin injection absorption needle	2013/01/01 to 2014/12/31; English; Danish; Norwegian; Swedish; German	
<b>Cinahl</b> lipohypertrofi	2014	diabetes insulin injection absorption lipodystrophy  <u>AND</u>  diabetes insulin injection absorption lipohypertrophy	Publication date from 2013/01/01 to 2014/12/31  English; Danish; Norwegian; Swedish; German  -----  English; Danish; Norwegian; Swedish; German	14
<b>Cochrane</b> kanyle	2014	diabetes insulin injection needle	Publication date from 2013/01/01 to 2014/12/31  English; Danish; Norwegian; Swedish; German	10

<b>Cochrane</b>	2014	insulin diabetes injection lipodystrophy lipohypertrophy	Ingen	0
-----------------	------	--	-------	---

## Bilag 2: Litteraturgennemgang, tjeklister

**Kontakt sekretariatet for fremsendelse af checklister  
([kontakt@kliniskeretningslinjer.dk](mailto:kontakt@kliniskeretningslinjer.dk))**

## Bilag 3: Evidenstabel

Evidenstabel, kanylélængde

Forfatter, titel	År	Studie type	Kvalitet	Deltageres Kendetegn	Intervention	Outcome	Kommentarer
<p>Laurence J. Hirsch, Michael A. Gibney, John Albanese, Shankang Qu,</p> <p>Kenneth Kassler-Taub, Franklin Lakes, Leslie J. Klaff, Timothy S. Bailey</p> <p>Comparative glycemic control, safety and patient ratings for a new 4 mm\32G insulin pen needle in adults with diabetes</p>	2010	randomiseret kontrolleret crossover studie	Ib	<p>173 randomiserede, 168</p> <p>56 % mænd</p> <p>Gennemsnitlig alder 53 år (fra 18-76)</p> <p>78 % var kaukasiere</p> <p>63 % havde type 2 diabetes, resten type 1</p> <p>BMI I gennemsnit 31 kg/m<sup>2</sup> (fra 20 til 49)</p> <p>Flere karakteristika er beskrevet, alle sammenlignelige mellem grupperne (1534 I, II)</p>	<p>Test af 4 mm kanyle op imod henholdsvis 5 og 8 mm kanyle: Insulininjektion med henholdsvis gruppe A: 4 eller 5 mm kanyle; eller gruppe B: 4 eller 8 mm kanyle på skift, inden for de to grupper</p> <p>Deltagere skifter til modsatte kanyle efter 3 uger</p> <p><b>4 versus 5</b></p> <p><b>4 versus 8</b></p>	<p>Måles på fruktosamin:</p> <p>Ingen ændringer statistik signifikante ændringer i Fruktosamin</p>	<p>Med 4 og 5 mm kanyler anbefales deltagerne at injicere lodret, uden hudfold.</p> <p>Med 8 mm kanyle anbefales deltagerne at injicere i hudfold i mave og lår.</p> <p>Ingen angivelse af, hvilke injektionsområder, deltagerne anvendte. Deres injektionsteknik blev ikke overvåget.</p> <p>Studiet er udført og betalt af firmaet, der laver kanylerne og er en evaluering af, om ny kanyle (4 mm) kan måle sig med dem,</p>

							de har på markedet.
							Det er ikke angivet, om forskerne var blindede
Hirsch LJ, Gibny MA, Albanese J, Qu S, Kassler-Taub K, Klaff LJ, Bailey TS.  Glycemic control, reported pain and leakage with a 4 mm x 32 G pen needle in obese and non-obese adults with diabetes: a post hoc analysis	2012	<b>Post hoc</b> analyse af randomiseret kontrolleret crossover studie  (Hirsch, 2010)	Ib	18-76 år  HbA1c i snit omkring 7,5 %, varierende fra 5,6 til 9,6.  Både kvinder og mænd  BMI < 30: flere med type 1, yngre, lavere vægt og insulinforbrug, lidt højere baseline fruktosaminnive au.  173 randomiserede, 168 gennemførte.  84 med BMI på eller > 30 , 79 med BMI <30	Om selvinjektion injektion med 4 versus 5 mm kanyle og 4 versus 8 mm kanyle medfører forskel i fruktosamin  niveau i forhold til om deltagere har BMI < 30 kg/m <sup>2</sup> eller > eller = 30 kg/m <sup>2</sup>  <b>4 versus 5</b>  <b>4 versus 8</b>	Ingen klinisk betydelig forskel i % ændring i S-fruktosamin.	Se ovenfor, Hirsch 2010
Gillian Kreugel, Joost C. Keers, Michiel N. Kerstens, and Bruce H.R. Wolffenbuttel  Randomized Trial on the Influence of the Length of	2011	randomiseret kontrolleret crossover studie	Ib	type 1 (n=5) type 2 (n=121) diabetes  Gennemsnits BMI: 36.4 kg/m <sup>2</sup>  Flest mænd  Gennemsnits alder godt 60 år  Hbac1 omkring 7,7 %, i gennemsnit	Om selvinjektion med anvendelse af 5 mm kanyle I 3 måneder, derefter 8 mm kanyle i 3 måneder eller omvendt fører til ændring i HbA1C, fructosamine ( og1,5-anhydroglucitol (1,5-AG))	Der er ingen ændringer i HbA1c, fruktosamin eller 1,5 AG indenfor grupperne.  Når data for alle deltagere poolles, er HbA1c efter intervention lidt lavere blandt deltagere, der anvendte 5 mm kanyler end for deltagere, der	Firma, der producerer kanylerne har ydet støtte uden restriktioner  34 deltagere bruger ikke løftet



Two Insulin Pen Needles on Glycemic Control  and Patient Preference in Obese Patients with Diabetes				omkring 95 ie/døgn, med stor variation  I alt 130 blev randomiserede, 126 deltog	5 mm kanyle lodret, uden hudfold. 8 mm med løftet hudfold, lodret  <b>5 versus 8 mm</b>	anvendte 8 mm kanyler (baseline HbA1C: 7.63±1.0%; efter 3 måneder med 5-mm kanyle: 7.47±0.9%, og med 8-mm kanyle: 7.59±1.0% (P=0.02 for 5-mm vs. 8-mm).	hudfold mens de bruger 8 mm, hvilket der ellers er blevet vejledt i.
Paul Leslie Hofman et al.  Defining the Ideal Injection Techniques When Using 5-mm Needles in Children and Adults	2010	Deskriptiv	III	259, 122 var børn/unge, <b>137 var voksne</b> , hvis kendetegn er:  Både Type 1 og type 2  Alder fra 20 til 85 år  57 % var kvinder	Injektion med steril luft svarende til 20 IE insulin volumen, med <b>5 mm kanyle</b> . Der blev foretaget 8 injektioner, enten lodret eller med 45 ° vinkel, i mave, udvendige side af lår: alle både med og uden hudfold.  Efter hver injektion, blev dybden målt med ultralyd af en radiolog.  Resultat af målingen blev registreret som intradermal, <b>subkutan</b> eller intramuskulær (IM).  Desuden blev deltagere injiceret med testmedium svarende til 20, 40 og 60 IE insulin. Fire injektioner blev givet med enten lodret eller vinklet injektion og med eller uden løftet hudfold i	Hudens tykkelse varierer minimalt i forhold til køn og alder og er for voksnes vedkommende i gennemsnit mellem 1,7 og 2,1 mm. Mænd har 10 % tykkere hud på lår end kvinder. Subkutis på maven er 30 % tykkere på maven hos kvinder end hos mænd (gennemsnit på 21,9 versus 16,9 mm). Kvinder havde 95 % tykkere subkutis på lår end mænd (gennemsnit på 18,1 versus 9,3 mm)  Der blev foretaget 1.096 injektioner på voksne. 14 injektioner, svarende til 1,3 % ramte IM. Syv injektioner svarende til 0,6 % ramte intradermalt. Blandt kvinder var antallet af IM injektioner ubetydeligt (én ~ 0,2 %) Ved at foretage injektion med 45 ° vinkel i løftet hudfold på maven	Firma, der producerer kanylerne har ydet støtte uden restriktioner  Ingen nærmere beskrivelse af anatomiske områder ud over mave og udvendige side af lår  Undersøgelsen foretager ikke sammenligninger mellem forskellige kanyler.

					<p>enten mave eller udvendige side af lår.</p> <p>Alle injektioner blev foretaget af to erfarende diabetes specialist sygeplejersker, mens deltager lå ned. Kanyle blev trukket ud efter langsom tælling til seks.</p>	<p>faldt risiko for IM injektion.</p> <p>Tykkelsen på subkutis er den primære indikator for risiko for IM injektion og var årsag til forskel i risiko for IM injektion relateret til køn.</p> <p>Unge og voksne generelt: her er alle injektionsteknikker (med eller uden løftet hudfold og 90 eller 45 °) brugbare og valget bør baseres på patient præference.</p> <p>Hos slanke voksne er den mest pålidelige måde løftet hudfold og 45 ° vinklet indstik, for at opnå injektion i subkutis.</p>	
<p>Michael A. Gibney, Christina H. Arce, Karen J. Byron, Laurence J. Hirsch</p> <p>Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length</p>	2010	Deskriptivt	III	<p>388 deltagere med diabetes</p> <p>55 % mænd</p> <p>40 % kaukasere</p> <p>25 % asiater</p> <p>16 % afrikansk amerikanere</p> <p>14 % hispanic/latino</p> <p>4 % andre</p> <p>Alder fra 18-85, gennemsnit 55 år</p>	<p>Ultralydsundersøgelse af hud og subkutis tykkelse (HT og ST) på typiske injektionsområder:</p> <p>Bagsiden af overarm (den midterste del mellem acromion og olecranon processes)</p> <p>Anterior øvre lår (midt mellem crista iliaca og øverste hjørne af patella)</p>	<p>HT: varierer fra 1,87 mm i lår til 2,41 mm i balde. Der er sammenhæng mellem hudtykkelse og injektionsområde, køn, BMI, diabetestype, insulinbehandling eller ej og etnicitet.</p> <p>ST: varierer fra 10,35 mm i lår til 15,45 mm i balde, en forskel på 5 mm (1523, I). Variationen i subkutis tykkelse</p>	<p>Studiet er udført af forskere, som er ansat i firma, der producerer kanyler. Firmaet kan have en interesse i at vise, at de nyeste kanyler, som samtidig er de korteste, firmaet producerer, leverer</p>

recommenda tions				<p>72 % type 2 diabetes</p> <p>38 % af personerne med type 2 diabetes anvendte insulin</p> <p>BMI gennemsnit 30 (fra 20-65)</p>	<p>Øverste, ydre kvadrant af balden (midterste, lave område af den øverste, ydre kvadrat)</p> <p>Dernæst <b>beregninger af hvilke kanylængder, der vil injicere insulin i subkutis</b></p>	<p>er langt større end for tykkelsen af huden. 95 % CI for gennemsnitlig subkutis tykkelse var samlet set fra 9,79 til 16,19 mm</p> <p><b>Ved at kombinere målinger af hud og subkutis tykkelse blev der foretaget beregninger af, hvor dybt insulin bliver injiceret med forskellige kanylængder, uden brug af løftet hudfold, i nålens fulde længde, uden at trykke huden ned.</b></p> <p>Beregningerne viser, at &gt;98 % af injektioner foretaget vinkelret med en <b>5 mm</b> kanyle vil være i subkutis, resten vil være IM</p> <p>Kanyler på <b>6 og 8 mm</b> medfører proportionelt flere injektioner IM (henholdsvis &gt;5 % og 15 %)</p> <p>En 12.7 mm kanyle, der injiceres i 90 ° kommer IM 45 % af tiden og selv med injektionsvinkel på 45 °, vil der fortsat være 21 % af injektionerne, der rammer IM (1528, I).</p> <p>Studiets data indikerer, at selv kanyler på <b>4 mm</b></p>	<p>insulin i subkutis.</p>
---------------------	--	--	--	---	--	---	----------------------------

						vil injicere insulin subkutant i alle injektionsområder hos næsten alle voksne med diabetes (1528, I)	
Yoshio Nagai, Toshihiko Ohshige, Kaori Arai, Hidetoshi Kobayashi, Yuki Yoshi Sada, Shintaro Ohmori, Kentaro Furukawa, Hiroyuki Kato, Takehiro Kawata, Akio Ohta, Yasushi Tanaka  Comparison Between Shorter Straight and Thinner Microtapered Insulin Injection Needles	2013	randomiseret kontrolleret crossover studie	I b	Alder: gennemsnit 64 ± 11 (38-85) BMI: 24,8±3,7 (15,4-41) kg/m <sup>2</sup> Diabetesvarighed: mean 14 ±10 (1-40) år Insulinbehandling: gennemsnit 6,5±6,6 (1-30) år 25 deltagere brugte ikke løftet hudfold under brugen af 5 mm kanyle  75 deltagere havde type 2 diabetes 9 deltagere havde type 1 diabetes.	Om der er forskel på glykeret albumin afhængig af om deltagere bruger en af to forskellige insulin kanyler:  <b>4 mm</b> <b>5 mm</b>	Ingen forskel i glykeret albumin	Det er to parametre, der gør kanylerne forskellige: slibning/in dre diameter og kanylælængde.  Producenten af 4 mm kanylerne leverer disse kanyler til studiet. Tre personer fra denne producent har bidraget med kommentarer og forslag.
Kang Hee Sim, Moon Sook Hwang, Sun Young Kim, Hye Mi Lee, Ji Yeun Chang, Moon Kyu Lee  The Appropriateness of the Length of Insulin Needles Based on Determinatio	2014	deskriptiv	III	156 personer med diabetes.  Aldersgennemsnit: 62,15 ± 13,91  53,8 % var mænd  BMI gennemsnit 24,9 ± 3,43  32,7 % brugte insulin	Undersøgelse af hud- og subkutis tykkelse på abdomen (og overarm).  Dernæst beregning af, hvorvidt injektion med <b>4, 5, 6 eller 8 mm</b> kanyle rammer subkutant.	HT, mave (på 10 forskellige punkter på abdomen): <i>Gennemsnit 2,29 mm</i> (fra 1,43-3,29) Mænd har i gennemsnit 2,37mm(1,20-3,80 mm) Kvinder har i gennemsnit 2,2 mm(1,00-3,80)  ST, mave: <i>Gennemsnit 10,15 mm</i> (fra 0,75-36,34)	Koreansk studie, hvis resultater til en vis grad er på linje med Gibney's resultater  De inddeler deltagere i 4 BMI grupper på baggrund af vægt,

<p>n of Skin and Subcutaneous Fat Thickness in the Abdomen and Upper Arm in Patients with Type 2 Diabetes</p>				<p>40 % havde diabetes komplikationer</p> <p>47,7 % havde diabetes i familien</p>		<p>Mænd fra 0,40-36,30 Kvinder fra 0,20-39,40 mm HT+ST på mave, i alt: <i>Gennemsnit 12,4 ± 6,56 mm (fra 2,24-38,24)</i> Mænd: fra 1,80-38,30 Kvinder: fra 1,70-41,30</p> <p>Ingen af kanylerne <b>4, 5, 6 og 8 mm</b> medfører intradermal injektion ved injektion lodret på hud, uden løftet hudfold. Injektioner givet lodret på hud med en 4, 5, 6 eller 8 mm kanyle, fører på maven til intramuskulær injektion med henholdsvis 1,9 %, 5,1 %, 12,8 % og 28,8 % sandsynlighed. De foreslår brug af 4 og 5 mm kanyler, lodret uden hudfold med mindre personen er undervægtig, hvor man i givet fald skal injicere i 45 ° eller med løftet hudfold. De forholder sig ikke til mulig injektionsteknik med 6 eller 8 mm kanyler.</p>	<p>men har andre kriterier for, hvornår en person kategoriseres som undervægtig osv.</p> <p><b>Etnicitet og madvaner</b> kan have betydning for forskel på subkutis tykkelse i forhold til Gibney's studie.</p>
---	--	--	--	---	--	---	---

Evidenstabel, lipohypertrofi (LH)

Forfatter, titel	År	Studiotype	Kvalitet	Deltageres Kendetegn	Intervention	Outcome	Kommentarer
M. Blanco, M.T. Hernánde, K.W. Straus, M. Amaya  Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes	2013	Deskriptiv	III	383 voksne 47 børn  221 var mænd  Alder (mean $\pm$ SD) fra 5-76 år, mean 49 $\pm$ 23  Insulin igennem mere end et år  59 % havde type 2 diabetes  78 % brugte analog insulin  68 % brugte 8 mm kanyle	Spørgeskema, klinisk vurdering, samt ultralydsundersøgelser af et udsnit af deltagere for at undersøge forskellige parametres sammenhæng med forekomst af LH  Fokus for klinisk retningslinje:  Om hvorvidt og antal af gange, en kanyle anvendes, hænger sammen med forekomst af LH.  Om manglende rotation af injektionsområde hænger sammen med forekomst af LH.	Blandt deltagere med LH: 62 % brugte kanyle mere end en gang Blandt deltagere med LH: 98 % roterede ikke eller gjorde det ikke korrekt.  Blandt deltagere, der brugte kanyle mere end en gang: 70 % havde LH  Blandt deltagere, der aldrig brugte kanyle mere end en gang: 57 % havde LH  Blandt deltagere, der roterede korrekt mellem injektionssteder: 5 % havde LH  Blandt deltagere, der ikke roterede korrekt mellem injektionssteder: 92 % havde LH	Vi ved ikke, hvad det betyder, at de har modificeret et tidligere valideret spørgeskema, og om aktuelle spørgeskemaer søgt valideret efter modificering.  Vi ved ikke, hvordan forskningspersonale skulle vurdere LH ja/nej – om de gør det på baggrund af klinisk erfaring og instruktion/ingen instruktion  Børn og voksne er ikke adskilt i præsentation af resultater. Vi mener ikke, dette har betydning for resultatets overførbare til den kliniske retningslinjes målgruppe.

<p>Mary Thérèse Cunningham, Malachi McKenna</p> <p>Lipohypertrophy in insulin-treated diabetes: Prevalence and associated risk factors</p>	<p>2010</p>	<p>Deskriptiv</p>	<p>III</p>	<p>Insulinbehandlede</p> <p>41: type 1 DM</p> <p>14: type 2 DM</p>	<p>Spørgeskema, klinisk vurdering</p> <p>Fokus for klinisk retningslinje:</p> <p>Om hvorvidt og antal af gange, en kanyler anvendes, hænger sammen med forekomst af LH.</p> <p>Om manglende rotation af injektionsområde hænger sammen med forekomst af LH.</p>	<p>85 % af deltagere uden LH skiftede injektionssted hver gang. 23 % af deltagere med LH, skiftede injektionssted hver gang</p> <p>Association mellem LH og lav frekvens af at rotere injektionsområder (OR = 0,011, 95% CI 0,000-0,166, p=0,003)</p> <p>Ingen sammenhæng mellem LH og kanyleskift hver gang (p=0,442)</p> <p>Derudover ses sammenhæng mellem LH og flere daglige injektioner og LH og lang tids insulinbehandling</p>	<p>Lille antal deltagere</p> <p>Var undersøgere blinde for deltageres svar i spørgeskema? Valideret spørgeskema: nej</p> <p>Referencer, anvendt i artiklen: Ikke så højt evidensniveau</p> <p>Ingen kontakt email oplyst</p> <p>Akademiske kompetencer ikke oplyst. Se nedenfor</p> <p>Korrespondence med 2. forfatter: 30/9-14+3/11-14: "Mary, our diabetes nurse, both supervised the questionnaire and conducted the examination. She is on maternity leave. She examined all patients first and then gave them the questionnaire. She gave the questionnaire regardless of her findings. In a small number of patients (about 5%-10%) she helped them with the questionnaire if she thought that they were unable to</p>
--	-------------	-------------------	------------	--	---	--	--

							perform the questionnaire. We did not validate the questionnaire. Regardless, the statistical analysis (which I performed) identified the associations noted in the paper. The associations are rational."
<p>De Coninck, C., Frid, A., Gaspar, R., Hicks, D., Hirsch, L., Kreugel, G., Liersch, J., Letondeur, C., Sauvanet, J. P.</p> <p>Tubiana, N., Strauss, K.</p> <p>Results and analysis of the 2008-2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey</p>	2010	Deskriptiv	III	<p>4352, heraf 115 fra Danmark, fordelt på tre center.</p> <p>4003 bruger pensystem</p> <p>11 % af deltagerne er børn og unge, forfatterne skriver dog, at kun såfremt data var sammenlignelige på tværs af demografi, indgik data i den samlede analyse.</p> <p>49,4 % mænd</p> <p>Alder 3-89 år, mean</p>	<p>Spørgeskema((er), både personen med diabetes og sygeplejerske – eller kun personen med diabetes?)</p> <p>klinisk vurdering</p> <p>Fokus for klinisk retningslinje:</p> <p>Om hvorvidt og antal af gange, en kanyle anvendes, hænger sammen med forekomst af LH.</p> <p>Om manglende rotation af injektionsområde hænger sammen med forekomst af LH.</p>	<p>FOKUS:</p> <p>Blandt deltagere, der angav IKKE at bruge kanyle mere end en gang: 43,4 % havde LH (p&lt;0,0001)</p> <p>De tolker: hvis deltagere genbruger kanyle har de den samme mulighed for LH, som for ikke at få LH.</p> <p>Hvis de derimod ikke genbruger kanyle har de en moderat reduceret risiko for LH, i forhold til, hvis de genbruger kanyle.</p> <p>Blandt deltagere, der angav at anvende et område på størrelse</p>	<p>Vores kommentarer:</p> <p>Spørgeskemaer ("forms"): ikke oplyst, om de er validerede</p> <p>Vi ved ikke, hvordan forskningspersonale præcist skulle vurdere LH ja/nej, hvilket giver usikkerhed om vurderingerne, når så mange deltagende instanser er indblandet.</p> <p>Forcen er samtidig: Stort antal deltager fra mange forskellige settings</p> <p>Der er mange data. Nogle præsenteres både i tabelform og tekst, andre i en af delene.</p>



				<p>48,4 SD 20,1</p> <p>Diabetesva righed 1- 72 år, mean 13,9 SD 10,6</p> <p>Hba1c % 3,0 - 19,80, mean 8,14 SD 1,67</p> <p>77 % europæere / kaukasiere</p>		<p>med et postkort til injektion (størst): 42,9 % havde LH *</p> <p>Blandt deltagere, der angav at anvende et område på størrelse med et spillekort til injektion (mellemst): 49,9 % havde LH*</p> <p>Blandt deltagere, der angav at anvende et område på størrelse med et kreditkort til injektion (lille): 55,2 % havde LH</p> <p>Blandt deltagere, der angav at anvende et område på størrelse med et frimærke til injektion (mindst): 54,0 % havde LH</p> <p>*p&lt; 0,0001, sammenligne t med dem der anvendte lille eller mindste område</p>	<p>Det er ikke muligt for alle datas vedkommende at adskille, hvilke data der er indhentet fra studiepersonale og hvilke data, der er deltageres selvrapporterede. I det hele taget en noget rodet præsentation af data.</p>
--	--	--	--	---	--	---	--

## **Bilag 4: Resume**

### **Titel: Injektion af insulin til voksne med diabetes**

#### **Arbejdsgruppe**

Heidi Nissen, MKS, klinisk sygeplejespecialist, Endokrinologisk afdeling M, Diabetesklinikken, Odense Universitetshospital

Birtha Hansen, cand. cur., klinisk sygeplejespecialist, Endokrinologisk afdeling, Aarhus Universitetshospital

Marianne Svarrer Jakobsen, sygeplejerske, Sydvestjysk Sygehus, Esbjerg

Gitte Ehlers, afdelingssygeplejerske, Slagelse Sygehus

#### **Dato:**

Godkendt dato:

Revisionsdato:

Udløbsdato:

#### **Baggrund**

Sundhedsstyrelsen anslår, at ca. 320.000 danskere har diabetes, og af disse anvender godt 100.000 personer insulin. Korrekt injektionsteknik er essentiel for at minimere variation i optagelsen af insulin og opnå god glykæmisk kontrol, og personen med diabetes bør undervises i korrekt injektionsteknik.

Alle insulininjektioner bør som udgangspunkt gives subkutant for at opnå den tilsigtede virkning, som i øvrigt kan afhænge af flere forskellige faktorer.

For at sikre, at insulin injiceres subkutant, er det vigtigt at vælge den rigtige kanylélængde og injektionsteknik. Med tiden er der kommet stadig kortere

kanyler på markedet. Det tyder dog på, at sundhedsprofessionelle er tilbageholdende med at vælge de korteste kanyler til voksne med diabetes.

I dagligdagen bruger flere voksne med diabetes den samme kanyle mere end en gang på trods af, at kanylerne er til engangsbrug, og at gentagen brug af samme kanyle muligvis kan føre til øget risiko for lipohypertrofi. Den samme konsekvens kan det have, hvis voksne med diabetes ikke roterer systematisk mellem injektionsområder. Konsekvensen af lipohypertrofi kan være svingende optagelse af insulin og derpå svingende blodglukose og hypoglycæmi.

Den kliniske retningslinje belyser det optimale valg af kanyle længde samt evidensen for, om kanyleskift ved hver ny insulininjektion og systematisk rotation af injektionsområder kan minimere risiko for lipohypertrofi.

## Formål

At voksne, der behandles med insulin, har den tilsigtede virkning af en injiceret insulindosis.

## Anbefalinger

1. Insulin til voksne med diabetes kan injiceres subkutant med 4, 5 og 6 mm kanyler og med følgende injektionsteknik:

- 4 mm, lodret, uden løftet hudfold (1 III, 2 Ib, 62 Ib) **A**
- 5 mm, lodret, uden løftet hudfold (1 III, 2 Ib, 42 III, 52 Ib, 62 Ib) **A**
- Er BMI under 18,5, eller vurderes det, at den voksne med diabetes har meget begrænset subkutis på injektionsstedet, anbefales det, at injektion med 4 eller 5 mm kanyle foretages med løftet hudfold og/eller i 45° injektionsvinkel (42 III, 38 III) **C**
- 6 mm, 45° (1 III) **C**  
Studiet forholder sig ikke til hudfold i forhold til 6 mm kanyle.
- Det kliniske skøn er afgørende for, om den voksne med diabetes skal injicere med løftet hudfold, når en 6 mm kanyle anvendes.  
Det er sandsynligt, at samme vurdering som ved 4 og 5 mm kanyle bør ligge til grund for at vælge løftet hudfold.

**Der synes samlet set ikke at være belæg for at bruge en 8 mm kanyle.**

Såfremt en 8 mm kanyle alligevel anvendes, bør den sundhedsprofessionelle vejlede den voksne med diabetes om

hensigtsmæssig injektionsteknik ud fra en vurdering af personens subkutis tykkelse. Injektionen skal sandsynligvis foretages i løftet hudfold med 45 eller 90° injektionsvinkel for at undgå intramuskulær injektion. (2 Ib, 52 Ib, 62 Ib) **A**

## 2. Risiko for lipohypertrofi

- Voksne med diabetes kan med fordel rotere systematisk mellem injektionsområder, da det med en vis sandsynlighed kan nedbringe risiko for lipohypertrofi (4 III, 58 III) **C**
- Voksne med diabetes kan med fordel anvende ny kanyler ved hver insulininjektion, da dette muligvis kan nedbringe risiko for lipohypertrofi (4 III) **C**

## Monitorering

1. Indikator: Andelen af voksne med diabetes, der anvender en af følgende kanyler til insulininjektion:  
4 mm, lodret, uden løftet hudfold, med mindre BMI er under 18,5 eller det vurderes, at den voksne med diabetes har meget begrænset subkutis på injektionsstedet. I så fald anbefales det, at injektionen foretages med løftet hudfold og/eller i 45° injektionsvinkel.  
5 mm, lodret, uden løftet hudfold, med mindre BMI er under 18,5 eller det vurderes, at den voksne med diabetes har meget begrænset subkutis på injektionsstedet. I så fald anbefales det, at injektionen foretages med løftet hudfold og/eller i 45° injektionsvinkel.  
6 mm, 45°, med eller uden hudfold ud fra klinisk vurdering af subkutis tykkelse.

Standard: 90 %

Procedure: journal- eller databaseaudit hvert andet år afhængig af den lokale praksis for dokumentation.

2. Indikator: Andelen af voksne med diabetes, der roterer systematisk mellem injektionsområder.

Standard: 90 %

Procedure: journal- eller databaseaudit hvert andet år afhængig af den lokale praksis for dokumentation.

3. Indikator: Andelen af voksne med diabetes, der anvender ny kanyle ved hver insulininjektion.

Standard: 70 %

Procedure: journal- eller databaseaudit hvert andet år afhængig af den lokale praksis for dokumentation.

4. Indikator: lokale instrukser om injektionsteknik, der anbefaler:
- kanyler til insulininjektion:
    - 4 mm, lodret, uden løftet hudfold, med mindre BMI er under 18,5 eller det vurderes, at den voksne med diabetes har meget begrænset subkutis på injektionsstedet. I så fald anbefales det, at injektionen foretages med løftet hudfold og/eller i 45° injektionsvinkel.
    - 5 mm, lodret, uden løftet hudfold, med mindre BMI er under 18,5 eller det vurderes, at den voksne med diabetes har meget begrænset subkutis på injektionsstedet. I så fald anbefales det, at injektionen foretages med løftet hudfold og/eller i 45° injektionsvinkel.
    - 6 mm, 45°, med eller uden hudfold ud fra klinisk vurdering af subkutis tykkelse.
  - Voksne med diabetes oplæres i at rotere systematisk mellem injektionsområder og i at anvende ny kanyle ved hver insulininjektion.

Standard: 100 %

Procedure: audit på nationalt plan

Ansvarlig for gruppens arbejde, opfølgning og opdatering af retningslinjen:

Heidi Nissen, MKS, klinisk sygeplejespecialist, Endokrinologisk afdeling M, Diabetesklinikken, Odense Universitetshospital

Kontakt: [heidi.nissen@rsyd.dk](mailto:heidi.nissen@rsyd.dk)

## Referenceliste for anbefalingerne

1. Gibney MA, Arce CH, Byron KJ, Hirsch LJ. Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(6):1519-30.
2. Hirsch LJ, Gibney MA, Albanese J, Qu S, Kassler-Taub K, Klaff LJ, et al. 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;26(6):1531-41.
4. Blanco M, Hernandez MT, Strauss KW, Amaya M. Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes Metab.* 2013;39(5):445-53.
42. Hofman PL, Derraik JG, Pinto TE, Tregurtha S, Faherty A, Peart JM, et al. Defining the ideal injection techniques when using 5-mm needles in children and adults. *Diabetes Care.* 2010;33(9):1940-4.
38. Sim KH, Hwang MS, Kim SY, Lee HM, Chang JY, Lee MK. 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 Metab J.* 2014;38(2):120-33.
52. Kreugel G, Keers JC, Kerstens MN, Wolffenbuttel BH. 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;13(7):737-41.
58. Cunningham MT, McKenna M. Lipohypertrophy in insulin-treated diabetes: Prevalence and associated risk factors. *Journal of Diabetes Nursing.* 2013;17(9):340-3.
62. Hirsch LJ, Gibney MA, Li L, Berube J. Glycemic control, reported pain and leakage with a 4 mm x 32 G pen needle in obese and non-obese adults with diabetes: a post hoc analysis. *Curr Med Res Opin.* 2012;28(8):1305-11.