

Guía para el uso de bombas de insulina en Argentina

José E. Costa Gil, Mabel Ferraro, María Lidia Ruiz, León E. Litwak

Comité ad hoc de actualización de la guía:

Coordinador: J.E. Costa Gil ¹. Expertos: León E. Litwak, Mabel Ferraro y María Lidia Ruiz.

Revisión: Septiembre 2011.

Sociedad Argentina de Diabetes

Paraguay 1307 8º Oficina 74

(1057) Buenos Aires

Argentina

Tel/Fax: (5411) 4816-2838 / 4815-1379

Mail: sad@diabetes.org.ar

¹ José Esteban Costa Gil

Calle 41 No. 1447 (1900) La Plata. Argentina

costagil@ciudad.com.ar

Introducción

La infusión continua de insulina subcutánea (ICIS) mediante bomba y la terapéutica con inyecciones múltiples de insulina (IMI), son recursos efectivos para implementar el tratamiento intensificado de la diabetes ¹, con el objetivo de obtener niveles de glucosa sanguínea cercanos al normal conservando una adecuada flexibilidad en el estilo de vida ².

Los pacientes en tratamiento con insulina, sus familias y los prestadores de salud tienen el desafío de alcanzar y mantener las metas de glucosa, ya que la hiperglucemia con Hemoglobina Glicosilada (A_{1c}) alta se asocia a complicaciones microvasculares, neuropáticas y macrovasculares en el largo plazo. Por otro lado, la hipoglucemia constituye la principal dificultad de la insulinoterapia, provoca temores en el paciente, su entorno y el equipo de salud, compromete la calidad de vida y representa la principal barrera para el desarrollo de una correcta estrategia de tratamiento para lograr un óptimo control metabólico.

La ICIS mediante bombas portables o bombas de insulina, se considera el estándar de oro de la insulinoterapia. Permanece como el método con mayor analogía al estado fisiológico que se dispone para la administración de insulina en la diabetes y su utilización ha crecido marcadamente en los últimos 10 años ³.

El *análisis racional* considera que las bombas pueden simular un patrón “basal” continuo *que se ajusta a cada paciente* (tienen la capacidad de proveer de distintas basales en diferentes momentos del día, algo que resulta crítico durante la noche en los pacientes bajo insulinoterapia), sobre el que se administran “bolos” de insulina para las comidas o “correcciones” que pueden ser en dosis tan pequeñas que es imposible hoy efectuarlas con otro método de insulinoterapia. Así, ofrece la posibilidad de administrar insulina de una manera muy flexible (la dosis de base se puede modificar en cualquier momento, en cambio una vez que se inyectó una insulina de depósito su efecto es inevitable). Los bolos se manejan con ductilidad y con mayor precisión que en el tratamiento con dosis múltiples de insulina en inyecciones, con menores posibilidades de hipoglucemia. Una vez que se estableció el tratamiento con bombas de insulinas, se registran escasos abandonos del sistema ⁴.

Sin embargo, se debate si la ICIS tiene ventajas sobre las IMI para reducir la A_{1c} , las hipoglucemias y los episodios de cetoacidosis. Tampoco hay criterios uniformes sobre la selección de los pacientes para colocar en plan de bomba de insulina o en quienes se torna imprescindible esta modalidad de tratamiento.

La Sociedad Argentina de Diabetes en 2001 aportó el primer documento de Recomendaciones sobre Tratamiento con Infusión de Insulina Subcutánea (Bombas de Insulina) de Latinoamérica ⁵. El propósito del presente documento es actualizar las

guías con fundamentos en los estudios que se han publicado y temas que se consideren de acuerdo a la disponibilidad de los sistemas en Argentina. No todos los aspectos que se discuten tienen publicaciones o no poseen el poder suficiente para ser concluyentes, pero se considera *que la ausencia de evidencia, no es evidencia de ausencia del efecto que se intenta demostrar*.

En la Argentina no se conoce el número de pacientes en tratamiento con bomba, pero sí que hay diabéticos que sobrepasan 25 años de uso permanente de la ICIS.

Estudios de comparación de ICIS versus IMI para el control de la glucemia

La mayoría de los ensayos controlados para comparar ICIS versus IMI se realizaron con un bajo número de pacientes en estudio. Una parte de ellos mostró un nivel similar medio de la glucemia y de A_{1c} entre los tratamientos⁶⁻¹⁰ y otros el mejor control de la glucemia y la A_{1c} con ICIS que con IMI¹¹⁻¹⁸. Por estas razones se realizaron meta-análisis. El estudio de Pickup y colaboradores fue el que reunió 12 ensayos controlados randomizados de ICIS versus IMI y demostró que hubo una diferencia a favor de la ICIS de 0.9 mmol/L (IC 95%: 0.5 – 1.2) en la glucemia y de 0.5% (IC95% 0.2-0.7) en la A_{1c} .

Además, el mejor control glucémico se logró con un promedio de 14% menos de insulina que representó una reducción de 7.3 ui/día (4.1–10.6) (**A**)¹⁹. El análisis de la Base Cochrane confirmó el mejor control de glucosa en la DM²⁰.

En cambio, con los datos que se dispone no se justifica el uso de ICIS para basal/bolo en la DM2,²¹ o se tiene que limitar a situaciones especiales (por ejemplo, la necesidad de una basal muy elevada durante la noche en comparación del requerimiento diurno, algo difícil de manejar con IMI).

Para pacientes pediátricos la mayor parte de los estudios que consideran que se logra mejor A_{1c} con ICIS son de observación y los ensayos controlados son de corto término por lo que el consenso de ICIS en Pediatría admite el valor del tratamiento con bomba y recomienda coleccionar mayores evidencias³.

Hipoglucemia

En adultos, estudios controlados mostraron que junto al mejor control de la glucosa se observó una disminución significativa en el número de hipoglucemias severas con ICIS (**A**)²², aunque para otros los datos no son clarificadores (Cochrane refiere que el control de A_{1c} es mejor pero las bombas “no parecen reducir las hipoglucemias no severas”)²³.

Uno de los problemas esenciales es que en los estudios no se define a la hipoglucemia de la misma manera, la duración de los ensayos en general es breve y

en Pediatría los informes muestran que las hipoglucemias son altamente variables y difíciles de estudiar.

El Diabetes Research in Children Network (DirecNet) demostró que en niños de entre 11 y 17 años, un régimen con insulina basal fija aumentó el riesgo de hipoglucemia tanto en el momento como durante la noche en que se realizó 75 minutos de ejercicio aeróbico de intensidad moderada (**B**)^{24,25}. Luego evidenció que las hipoglucemias se redujeron (sin que se produzcan hiperglucemia severa o cetosis), cuando se suspendió en forma temporaria la ICIS en el curso del ejercicio²⁶.

Por otro lado, un estudio de Bolli y colaboradores en el que no halló diferencias al comparar adultos en tratamiento con Glargina (como insulina de base) o con ICIS, no hizo referencia si utilizó una única basal (semejante a lo que produce inyección de Glargina) o si usó diferentes basales adecuadas a cada paciente (principal diferencia de una bomba de insulina con el análogo Glargina).

La interpretación racional del uso de ICIS otorga un beneficio potencial particularmente para disminuir la frecuencia y/o la intensidad de las hipoglucemias ya que es el único método que permite programar el descenso de la infusión de insulina en los momentos que el paciente tiene cotidianamente mayor riesgo de hipoglucemias (por ejemplo durante el sueño). También se puede detener la bomba (no sucede lo mismo con la actividad de la insulina de depósito que se inyectó).

Para la mayor parte de las guías las hipoglucemias severas, inadvertidas y nocturnas, constituyen una indicación de ICIS^{3,27-29}.

Variabilidad de la glucemia

Se discute la influencia de la variabilidad de la glucosa en la aparición y evolución de complicaciones y como evaluar la estabilidad metabólica. En adultos se observó una disminución de las excursiones de la glucemia con ICIS al comparar con IMI, principalmente en los que tenían peor control (**C**)³⁰. Se deben procurar estudios que confirmen si la ICIS reduce la variabilidad glucémica en niños³.

Cetosis en pacientes con bomba de insulina

Estudios de años atrás informaron un aumento de cuadros de cetosis con ICIS en algunos centros y se consideró que era una seria dificultad con las bombas³¹⁻³⁴. Si bien el uso de insulinas rápidas en la bomba representa una ventaja en el tratamiento (prontitud en el efecto, baja variabilidad, etc.), si se interrumpe el flujo desde el aparato al tejido adiposo subcutáneo del paciente, se puede desarrollar una cetosis en corto término.

Las causas en las primeras experiencias con la ICIS incluyeron la impericia de los profesionales que no instruían a sus pacientes sobre la manera de actuar ante

posibles emergencias, el uso demasiado prolongado de reservorios y catéteres que favorecía la cristalización de insulinas y el desprendimiento inadvertido de la aguja de la zona de inyección.

La mejora técnica progresiva con diversas alarmas que advierten sobre la obstrucción de flujo de insulina y otras posibles anomalías (falta de carga de baterías, etc.) y principalmente la *prevención* a través de la educación y entrenamiento de los pacientes en bombas y el monitoreo regular de la glucosa capilar y de cetonas ante la posibilidad (enfermedad sobreagregada, estrés, transgresión terapéutica, etc.) o sospecha de descompensación metabólica, han permitido disminuir la frecuencia de las cetosis a los mismos niveles que la IMI ³⁵⁻³⁸.

Complicaciones en la zona de inserción del catéter

Aunque a través del análisis racional se infiere que aumentan los riesgos de problemas en la piel y el tejido adiposo subcutáneo de la zona de inserción del catéter, hay escasos registros sistemáticos de la frecuencia de irritación, infecciones, o induraciones, aunque se ha informado una tasa de irritación/infección local que oscila de 0.06 a 12 por paciente/año ³. Por otro lado, ya no se utilizan las agujas metálicas (o se hace en escasos pacientes), se insiste en el cambio y rotación del sitio de inyección cada 3 días como máximo y la mantención de la higiene del área de inserción.

Fenómeno del alba

El “fenómeno del alba” sucede en horas del amanecer y describe la hiperglucemia, o un aumento de la necesidad de insulina para mantener la normoglucemia, que ocurre en ausencia de episodio de hipoglucemia o de declinación de la actividad de la insulina. Es clínicamente relevante si el aumento de la glucemia es superior a 10 mg/dL o el requerimiento de insulina mayor al 20% del que se usa en el nadir de la noche ³⁹.

Se discute sobre la frecuencia, reproducibilidad y patogénesis. Se ha considerado consecuencia del aumento de la resistencia a la insulina que provoca la elevación de la hormona de crecimiento ^{40,41}, si bien en la actualidad se estima que el Insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) regula la biodisponibilidad del insulin-like growth factor (IGF) y se ha descrito que los niveles de IGFBP-1 se incrementan en la mañana en pacientes con DM1 ⁴².

Las bombas que poseen programas para modificar la infusión basal permiten que se aumente la dosis de insulina progresivamente las últimas horas de la madrugada, para controlar y minimizar el fenómeno del alba ^{43,44}. No se dispone de trabajos que hayan evaluado el efecto sobre el fenómeno del alba, de los análogos lentos (Glargina o Determir) versus ICIS.

Calidad de vida

Múltiples estudios que se realizaron con distintos métodos para evaluar *calidad de vida* en niños, adolescentes y adultos, concluyeron que la ICIS mejora o mantienen el nivel de satisfacción terapéutica en comparación de diferentes protocolos de IMI (B)⁴⁵⁻⁴⁷ (C)⁴⁸⁻⁵².

Tipos de insulina para las bombas

Las insulinas de elección para utilizar en la bomba son los análogos rápidos (monoméricos) que en estudios randomizados y cruzados han mostrado mayor eficacia que la insulina regular humana, al mejorar la glucemia (particularmente prandial) y la A_{1c} (B)⁵³⁻⁵⁷. Incluso se ha observado una reducción en la frecuencia de hipoglucemias⁵⁸. En condiciones de laboratorio, se demostró que la frecuencia de oclusión del catéter es baja hasta las 72 horas, en forma independiente del análogo rápido que se utilizó y aumenta después de ese término, por lo que se enfatiza el cambio de catéter cada 3 días⁵⁹.

En caso de pacientes diabéticas en plan de embarazo o embarazadas, se deberán utilizar las insulinas aprobadas por ANMAT.

Opiniones y recomendaciones sobre el uso de bombas de insulina

Indicaciones de ICIS

Si bien en adolescentes y adultos se puede recomendar la ICIS en toda situación en la que existe necesidad de flexibilizar y adecuar el tratamiento con insulina al estilo de vida (particularmente si la persona con diabetes tiene un ritmo irregular de actividades)^{60,61}, otras guías sólo consideran como indicación, cuando la terapéutica con inyecciones múltiples de insulina no alcanza los objetivos de tratamiento propuestos (con correcto manejo médico) o se logran la meta de A_{1c} pero con el costo de hipoglucemias incapacitantes (reacciones impredecibles e inmanejables con IMI que alteran la calidad de vida)²⁵.

Para NICE en niños (menores de 12 años) la bomba de insulina será una opción si el tratamiento con IMI es impracticable o inapropiado. En cambio, el Consenso sobre ICIS (ESPE, LWPES e ISPAD endosado por ADA y EASD) afirma que todos los pacientes pediátricos con diabetes tipo 1 son candidatos potenciales para ICIS y no hay límite inferior de edad para iniciar la terapéutica con bomba (E)

¡Error! Marcador no definido.

Para la Asociación Americana de Educadores en Diabetes es la capacidad para manejar el tratamiento y no la edad cronológica la que orienta para iniciar la terapéutica con bomba ²⁴.

En Pediatría se aconseja que la decisión de comenzar con bomba de insulina, se realice en conjunto entre el niño, los padres/tutores y el equipo de salud. Asimismo, que los niños con diabetes se asista en centros pediátricos especializados *en el que se atienda con un equipo con experiencia en el tratamiento con ICIS* ³.

Motivos para indicar ICIS:

- Fallo del control mediante inyecciones múltiples de insulina, particularmente si existe:
 - Complicaciones incipientes de la diabetes.
 - Hipoglucemias intensas, frecuentes, de madrugada o sin síntomas prodrómicos ^{2,62}.
 - Hiperglucemias severas al principio y/o al final del día (fenómenos del alba y del atardecer) ⁴.
 - Bajo requerimiento de insulina.
 - Alta variabilidad glucémica (fluctuaciones impredecibles de la glucosa).
- Embarazo ^{2,63,64} o plan de embarazo (preconcepción en diabetes pregestacional) ^{2,4,8}.
- Situaciones especiales: diabetes pancreatopriva, trasplante renal.

Otras condiciones que se pueden beneficiar con ICIS

- Personas con trastornos digestivos que modifican la absorción de nutrientes (gastroparesia, enfermedad celíaca, etc.)
- Deportistas con actividad de competición.
- Pacientes con requerimiento alto con insulina.

Motivos para no recomendar la ICIS:

- Poca comprensión y habilidad para operar el sistema.
- Discapacidad física que dificulte el manejo del aparato.
- Incumplimiento reiterado en la realización del monitoreo glucémico.
- Dificultad para decidir las dosis, para evaluar los carbohidratos alimentarios o los ajustes del plan de insulina
- Trastornos psicológicos que puedan:
 - Interferir en la colocación de la bomba.
 - Agravarse por el uso de la bomba.

- Limitado apoyo del entorno familiar y/o social.
- Impedimentos para obtener los insumos.
- Comunicación inadecuada con el profesional o el equipo de salud.

El paciente adecuado

Si bien el tratamiento con bomba confiere gran flexibilidad terapéutica, particularmente con respecto al plan alimentario, ritmo cambiante de vida, situaciones especiales y viajes, puede resultar exigente para algunos pacientes ya que requiere mayor entrenamiento que con otra estrategia de insulinoterapia.

La implementación de la ICIS por si sola no asegura el buen control de la diabetes, por lo cual importa que los candidatos para ingresar a un plan de bomba de insulina, reúnan aptitudes y actitudes personales, que fortalezcan el éxito terapéutico.

En el caso de niños y adolescentes se impone la necesidad de considerar además las condiciones familiares. Por otro lado, en aquellos pacientes y familias que demuestran condiciones para el tratamiento intensificado, existen situaciones en que puede ser conveniente o necesario el uso de bomba en lugar del tratamiento de inyecciones múltiples.

En pacientes con diabetes tipo 1 y trastornos de la conducta alimentaria ³, el uso potencial de la bomba de insulina se debe evaluar cuidadosamente en base a criterios clínicos y a la opinión de expertos en Salud Mental.

Aspectos que favorecen el ingreso a un plan de ICIS

El paciente tiene que:

- Estar motivado para intensificar el tratamiento y mejorar el control de su diabetes.
- Poseer un nivel de comprensión adecuado y destreza suficiente para manejar la bomba.
- Mostrar predisposición para trabajar en armonía con su equipo de salud.
- Realizar e interpretar apropiadamente el automonitoreo glucémico con el fin de tomar decisiones terapéuticas.
- Saber evaluar el contenido de carbohidratos de la dieta (“conteo de carbohidratos”).
- Haber participado de un proceso educativo para conocer, comprender y demostrar que usan correctamente la bomba de insulina ⁶⁵.
- Contar con un entorno propicio y que colabore en el caso del uso en Pediatría.

Elección del aparato para la ICIS

La elección de una bomba de insulina debe incluir aspectos relacionados con su seguridad, confiabilidad, durabilidad, facilidad de manejo (al ampliar las posibilidades tecnológicas, los aparatos deben ser simples de operar), preferencias del usuario y características técnicas.

Los aparatos cuentan con un “asesor de cálculo de bolo” que con rapidez y seguridad sugiere la dosis de insulina que conviene administrar en cada comida, de acuerdo a la cantidad de carbohidratos que se va a ingerir y a la glucemia previa.

Es importante además el tipo de catéter aguja (teflón) que se seleccione de acuerdo al espesor de la piel/tejido subcutáneo, facilidad para insertar, seguridad y confort.

El fabricante o su representante debe garantizar la disponibilidad de asesoramiento, insumos y repuestos. *Tendrá que entrenar* al paciente y a su familia en caso de niños o adolescente para el uso del sistema.

Tipos de insulina apropiados para ser utilizadas en la bomba

Para la ICIS, se deberá utilizar análogos rápidos o insulina regular humana, con el cuidado de renovar el reservorio, catéter y aguja cada 72 horas y usar las insulinas aprobadas por ANMAT en las pacientes diabéticas en plan o en el curso de un embarazo.

Profesionales médicos o equipo de salud

Tanto los profesionales médicos y/o el equipo de salud involucrados, como las personas con diabetes interesadas en el tratamiento con bomba de insulina, deben obtener una información completa sobre las características de esta modalidad terapéutica (fundamentos, objetivos, ventajas e inconvenientes potenciales) y de los medios necesarios para realizarlo.

La terapéutica con ICIS se debe efectuar por profesionales médicos en forma individual o por equipos de salud capacitados en la asistencia de pacientes diabéticos y entrenados en el manejo de la ICIS. Tendrán que asegurar un fácil acceso y demostrar aptitudes para respaldar al paciente ante cualquier requerimiento.

En todos los casos se deberán seguir las pautas propuestas por la Sociedad Argentina de Diabetes.

Seguridad

El tratamiento con bomba es tan seguro como la terapéutica de inyecciones múltiples, siempre que se sigan los procedimientos recomendados ^{¡Error! Marcador no definido.} en ambas metodologías.

Por ello, se debe enseñar minuciosamente el manejo del sistema y advertir las potenciales dificultades de la ICIS. Se tiene que entrenar al paciente con el fin de capacitarlo, para evitar o resolver las posibles inconvenientes que puedan presentarse.

Los pacientes con bomba deben realizar el monitoreo de la glucosa capilar con regularidad (4 veces al día), ante situaciones de excepción y también efectuar la detección de acetonas, si es necesario. La interrupción sin percepción, de la administración de insulina por el sistema, puede desencadenar un episodio de cetosis. Esto es de particular importancia en embarazadas y niños.

Dado que la persona lleva insertada un catéter (de teflón) en forma permanente, la posibilidad de desarrollar inflamaciones o infecciones en el sitio de inyección puede entorpecer la terapéutica con ICIS. Para evitarlo, se deberá asegurar las condiciones de higiene, efectuar una correcta técnica de inserción de la aguja y garantizar una adecuada frecuencia en la rotación de los sitios de inyección.

Conclusiones

La implementación de la ICIS requiere de la participación de profesionales capacitados y motivados, que escojan los pacientes adecuados y colaboren en la educación y entrenamiento que afiance el éxito de esta modalidad terapéutica.

La indicación debe ser apropiada y las personas con diabetes candidatos deben reunir las condiciones señaladas para el uso del sistema.

Los avances permanentes en la tecnología producen aparatos cada vez más eficaces, precisos y seguros que van ampliando las posibilidades de la ICIS. El equipo de salud tiene que conocer su funcionamiento para una adecuada elección de la bomba de insulina, para cada paciente.

Los proveedores de la bomba de insulina deben garantizar el asesoramiento, el proceso educativo y de entrenamiento del paciente, la disponibilidad de insumos y repuestos por parte del fabricante y/o su representante.

Bibliografía

1. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. 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* 1993, 329:977-986.
2. American Diabetes Association. Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Care* 1999, 22 (Suppl.1):587.

3. Phillip M, Battelino T, Rodríguez H, Danne, T, Kaufman F for the consensus forum participant. Use of Insulin Pump Therapy in the Pediatric Age-Group Consensus statement from the European Society for Pediatric Endocrinology, the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, and the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, endorsed by the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2007, 30:1653-1662.
4. Mecklenburg RS, Benson JW, Becker NM, Brazel PL, Fredlund PN, Metz RJ, Nielsen RL, Sannar CA, Steenrod WJ Jr. Clinical use of the insulin infusion pump in 100 patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 307:513–518, 1982
5. Costa Gil JE por el Comité Ad Hoc de Bombas de Insulina. Documento de Recomendación: Tratamiento con Infusión de Insulina Subcutánea (Bomba de Insulina). *Boletín de la Sociedad Argentina de Diabetes*. 2001.
6. Schiffrin A, Belmonte MM. Comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple injections of insulin. *Diabetes* 1982, 31:255-264.
7. Dahl-Jørgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, Ganes T, Kierulf P, Smeland E, Sandvik L, Aagenaes O. Effect of near-normoglycaemia for two years on the progression of early diabetic retinopathy: the Oslo Study. *BMJ* 1986,293:1195-1199.
8. Marshall SM, Home PD, Taylor R, Alberti KGMM. Continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy: a randomised cross-over trial under usual diabetic clinic conditions. *Diabet Med* 1987,4:521-525
9. Bak JF, Nielsen OH, Pedersen O, Beck-Nielsen H. Multiple insulin injections using a pen injector versus insulin pump treatment in young diabetic patients. *Diabetes Res* 1987,6:155-158.
10. Bolli GB, Kerr D, Thomas R, Torlone E, Sola-Gazagnes A, Vitacolonna E, Selam JL, Home PD. Comparison of a multiple daily insulin injection regimen (basal once-daily glargine plus mealtime lispro) and continuous subcutaneous insulin infusion (lispro) in type 1 diabetes: a randomized open parallel multicenter study. *Diabetes Care* 2009,32:1170-1176.
11. Home PD, Capaldo B, Burrin JM, Worth R, Alberti KGMM. A crossover comparison of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) against multiple insulin injections in insulin-dependent diabetic subjects: improved control with CSII. *Diabetes Care* 1982,5:466-471.
12. Nathan DM, Lou P, Avruch J. Intensive conventional and insulin pump therapy in adult type 1 diabetes: a crossover study. *Ann Intern Med* 1982, 97:31-36.
13. Helve E, Koivisto VA, Lehtonen A, Pelkonen R, Huttunen JK, Nikkilä EA. A crossover comparison of continuous insulin infusion and conventional injection treatment of type 1 diabetes. *Acta Med Scand* 1987,221:385-393.

14. Nosadini R, Velussi M, Fioretto P, Doria A, Avogaro A, Trevisan R, Valerio A, Vizzaccaro A, Bruscagnin A, Cernigoi A, Pascoletti R, Bernardi G, Duner E, Da Campo GL, Costella GB. Frequency of hypoglycaemic and hyperglycaemic-ketotic episodes during conventional and subcutaneous continuous insulin infusion therapy in IDDM. *Diab Nutr Metab* 1986,1:289-296.
15. Saurbrey N, Arnold-Larsen S, Møller-Jensen B, Kühl C. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple insulin injections using the NovoPen. *Diabet Med* 1988,5:150-153.
16. Schmitz A, Sandahl Christiansen J, Kjeldahl Christiansen C, Hermansen K, Mogensen CE. Effect of pump versus pen treatment on glycaemic control and kidney function in long-term uncomplicated insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM). *Danish Med Bull* 1998,36:176-178.
17. Düsseldorf Study Group. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and intensified conventional therapy in the treatment of type 1 diabetes: a two-year randomised study. *Diabet Nutr Metab* 1990,3:203-213.
18. Hanaire-Broutin H, Melki V, Bessierre-Lacombe S, Tauber-J. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment. *Diabetes Care* 200,23:1232-1235.
19. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared to intensive insulin injection therapy in type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2002,324:705.
20. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1):CD005103.
21. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009;117:220-222.
22. Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, Kerr D, Bruttomesso D, Bouter KP, Wiefels KJ, de la Calle H, Schweitzer DH, Pfohl M, half of the 5-Nations Study Group. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. *Diabet Med* 23:141–147, 2006.
23. Fatourehchi MM, Kudva YC, Murad MH, Elamin MB, Tabini CC, Montori VM. Hypoglycemia with Intensive Insulin Therapy. A Systematic Review and Meta-Analyses of Randomized Trials of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion Versus Multiple Daily Injections. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009,94:729-740

24. The DirecNet Study Group. Impact of exercise on overnight glycaemic control in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2005,147:528–534.
25. The DirecNet Study Group. The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone levels in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006,29:20–25.
26. Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group, Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WB, Beck RW, Fiallo-Scharer R, Fox L, Janz KF, Ruedy KJ, Wilson D, Xing D, Weinzimer SA. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care* 2006,29:2200-2204.
27. AACE Diabetes Care Plan Guidelines. *Endocr Prac* 2001,17 (Suppl.2)
28. American Association of Diabetes Educators. Insulin Pump Therapy: Guidelines for Successful Outcomes. *AADE Consensus Summit* September 18, 2008.
29. National Institute for Health and Clinical Excellence. Continuous subcutaneous insulin infusion for the treatment of diabetes mellitus. NICE technology appraisal guidance 57. Review February 2011. www.nice.org.uk
30. Pickup JC, Kidd J, Burmiston S, Yemane N. Determinants of glycaemic control in type 1 diabetes during intensified therapy with multiple daily insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion: importance of blood glucose variability. *Diabetes Metab Res Rev* 22:232–237, 2006.
31. Mecklenburg RS, Benson EA, Benson JW Jr, Fredlund PN, Guinn T, Metz RJ, Nielsen RL, Sanner CA. Acute complications associated with insulin pump therapy: report of experience with 161 patients. *JAMA* 1984,252:3265–3269.
32. Pickup JC, Viberti GC, Bilous RW, Keen H, Alberti KG, Home PD, Binder C. Safety of continuous subcutaneous insulin infusion: metabolic deterioration and glycaemic autoregulation after deliberate cessation of infusion. *Diabetologia* 1992,22:175–179.
33. Knight G, Jennings AM, Boulton AJM, Tomlinson S, Ward JD. Severe hyperglycaemia and ketoacidosis during routine treatment with an insulin pump. *BMJ* 1985,291:371–372.
34. Knight G. Risks with continuous subcutaneous insulin infusion can be serious. *BMJ* 2001,323:693–694.
35. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV. Continuous subcutaneous insulin infusion: a new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1999,22:1779–1784.
36. Chantelau E, Spraul M, Mühlhauser I, Gause R, Berger M. Long-term safety, efficacy and side effects of continuous subcutaneous insulin infusion treatment for type

- 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: a one centre experience. *Diabetologia* 1989,32:421–426.
37. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1996,19:324–327.
38. Bending JJ, Pickup JC, Keen H. Frequency of diabetic ketoacidosis and hypoglycemic coma during treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. *Am J Med* 1985,79:685–691.
39. Carroll MF, Schade DS. The dawn phenomenon revisited: implications for diabetes therapy. *Endocr Pract.* 2005,;11:55-64.
40. Campbell PJ, Bolli G, Cryer PE, Gerich JE. Pathogenesis of the dawn phenomenon in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1985,312:1473–1479.
41. Perriello G, De Feo P, Fanelli C, Santeusano F, Bolli G. Nocturnal spikes of growth hormone secretion cause the dawn phenomenon in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus by decreasing hepatic (and extrahepatic) sensitivity to insulin in the absence of insulin waning. *Diabetologia* 1990,33:52–59.
42. Yagasaki H, Kobayashi K, Saitou T, Nagamine K, Mitsui Y, Mochizuki M, Kobayashi K, Cho H, Ohyama K, Amemiya S, Nakazawa S. Nocturnal blood glucose and IGFBP-1 changes in type 1 diabetes: Differences in the dawn phenomenon between insulin regimens. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2010,118:195-199.
43. Bending JJ, Pickup JC, Collins AC, Keen H. Rarity of a marked "dawn phenomenon" in diabetic subjects treated by continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1985,8:28-33.
44. Koivisto VA, Yki-Järvinen H, Helve E, Pelkonen R. Pathogenesis and prevention of the dawn phenomenon in diabetic patients treated with CSII. *Diabetes* 1986,35:78–82.
45. EQuality1 Study Group--Evaluation of QUALITY of Life and Costs in Diabetes Type 1, Nicolucci A, Maione A, Franciosi M, Amoretti R, Busetto E, Capani F, Bruttomesso D, Di Bartolo P, Girelli A, Leonetti F, Morviducci L, Ponzi P, Vitacolonna E. Quality of life and treatment satisfaction in adults with Type 1 diabetes: a comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections. *Diabet Med.* 2008,25:213-220.
46. DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, France L, Fineberg N, Eugster EA: A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr* 2004,145:380–384

47. Fox LA, Buckloh LM, Smith SD, Wysocki T, Mauras N. A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005,28:1277–1281,
48. Glaser NS, Iden SB, Green-Burgeson D, Bennett C, Hood-Johnson K, Styne DM, Goodlin-Jones B. Benefits of an insulin dosage calculation device for adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004,17:1641–1651.
49. McMahon SK, Airey FL, Marangou DA, McElwee KJ, Carne CL, Clarey AJ, Davis EA, Jones TW. Insulin pump therapy in children and adolescents: improvements in key parameters of diabetes management including quality of life. *Diabet Med* 2005,22:92–96.
50. Kamoi K, Miyakoshi M, Maruyama R. A quality-of-life assessment of intensive insulin therapy using insulin lispro switched from short-acting insulin and measured by an ITR-QOL questionnaire: a prospective comparison of multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Res Clin Pract* 2004,64:19 – 25.
51. Peyrot M, Rubin RR. Validity and reliability of an instrument for assessing health related quality of life and treatment preferences: the Insulin Delivery System Rating Questionnaire. *Diabetes Care* 2005,28:53–58,
52. Rudolph JW, Hirsch IB. Assessment of therapy with continuous subcutaneous insulin infusion in an academic diabetes clinic. *Endocr Pract* 2002,8:401– 405.
53. Schmauss S, König A, Landgraf R: Human insulin analogue [LYS(B28), PRO(B29)]: the ideal pump insulin? *Diabet Med* 1998, 15:247–249.
54. Renner R, Pfützner A, Trautman M, Harzer O, Sauter K, Landraf R: Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. *Diabetes Care* 1999, 22:784–788.
55. Zinman B, Tildesley H, Chiasson J-L, Tsui E, Strack T: Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 1997,46:440–443.
56. Bode B, Strange P: Efficacy, safety and pump compatibility of insulin aspart used in continuous subcutaneous insulin infusion therapy with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2001, 24:69–72.
57. Sensi J, Poulsen C, Hvass A. Comparison of in vitro stability for insulin aspart and insulin glulisine during simulated use in insulin pumps. *Diabetes Technol Ther.* 2007,9:517-521.
58. Melki V, Renard E, Lassmann-Vague V, Boivin S, Guerci B, Hanaire-Broutin H, Bringer J, Belicar P, Jeandidier N, Meyer L, Blin P, Augendre-Ferrante B, Tauber JP: Improvement of HbA1c and blood glucose stability in IDDM patients with lispro insulin analogue in external pumps. *Diabetes Care* 1998,21:977–981.

59. Kerr D, Morton J, Whately-Smith C, Everett J, Begley JP. Laboratory-based non-clinical comparison of occlusion rates using three rapid-acting insulin analogs in continuous subcutaneous insulin infusion catheters using low flow rates. *J Diabetes Sci Technol.* 2008,2:450-455.
60. Farkas-Hirsch R, Hirsch IB. Continuous subcutaneous insulin infusion: A review of the Past and its implementation for the future. *Diabetes Spectrum* 1994, 7:80-84 136-138.
61. Costa Gil JE. Bombas de Insulina. Experiencia en un centro de la Argentina. *Revista de la ALAD* 1999, 7:24-35.
62. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1996, 19:324-327.
63. Rudolf MCJ., Coustan DR, Sherwin RS, Bates SE, Felig P, Genel M, Tamborlane WV. Efficacy of the insulin pump in the home treatment of pregnant diabetics. *Diabetes* 1981, 30:891-895
64. Kitzmiller J.L., Gavin L.A., Gin G.D., Jovanovic-Peterson L., Main E.K., Zigang W.D. Preconception care of diabetes. Glycemic control prevents congenital abnormalities. *JAMA.* 1991, 265:731-736.
65. Strowing SM. Initiation and Management of insulin Pump Therapy. *The Diabetes Educator.* 1993, 19: 58-68.