

# Devamlı subkütan insülin infüzyon tedavisi

Neşe Ersöz Gülçelik<sup>1</sup>, Alper Gürlek<sup>2</sup>, Aydan Usman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Uzman Dr.,  
Hacettepe Üniversitesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Endokrinoloji Bilim Dalı,  
Ankara

<sup>2</sup>Prof. Dr.,  
Hacettepe Üniversitesi  
İç Hastalıkları Anabilim Dalı  
Endokrinoloji Bilim Dalı,  
Ankara

**T**ip 1 diyabetik hastalar ve beta-hücre harabiyeti gelişen Tip 2 diyabetik hastalar insülin tedavisine ihtiyaç duymaktadır. Bu hastalarda insülin tedavisinde hedef, hipoglisemiye neden olmadan optimal glisemik kontrolün sağlanmasıdır. İyi bir metabolik kontrolün hastalığın uzun süreli komplikasyonlarını en aza indirdiği ve diyabetik hastanın yaşam süresi ve yaşam kalitesini artırdığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir [1,2]. “The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)” sonucunda Tip 1 diyabetik hastalarda kan şekerinin normal düzeye yakın tutulmasıyla komplikasyonların sıklığında azalma gözlenmiştir [1]. DCCT grubundaki adölesan ve erişkinlerin daha sonraki izlemleri, sıkı metabolik kontrolün, mikrovasküler komplikasyonların önlenmesi ve ilerlemesi üzerindeki olumlu etkisinin sürdürdüğünü göstermiş, bu nedenle de bütün Tip 1 diyabetlilere olanaklı olan en kısa sürede yoğun tedavi başlanması ve HbA1c'nin %7 ya da altında tutulması önerilmiştir [3,4]. “UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)”de de benzer sonuçlar bulunmuştur [2].

Normalde pankreas 24 saat boyunca bazal insülin salgılar. Bazal insülin ile hepatik glikoz çıkışı baskılanır ve yemek sonrası glikoz düzeyi normal fizyolojik sınırlarda kalır. Gıda alımı sonrası postprandiyal glisemiye kontrol altında tutmak için yüksek miktarda bolus insülin salgılanır. Bolus insülin 2 fazlıdır. Birinci faz 2-5 dakika, ikinci faz ise 5-52 dakika sürer ve gıda almından iki-dört saat sonra insülin seviyesi normale döner. İdeal insülin tedavisinde hedef, bu fizyolojik insülin profilini taklit etmektir. Devamlı subkütan insülin infüzyon tedavisi, pratikte kullanılan adıyla insülin pompa tedavisi, diyabetik hastalarda bazal ve bolus insülinin egzozen olarak en ideal şekilde verilmesini sağlar.

## İNSÜLİN POMPA TEDAVİSİNİN TEMEL ÖZELLİKLERİ

İnsülin pompası ilk olarak 1976 yılında geliştirilmiştir [5]. Glikoz sensörü içerip içermemesine göre, “açık devre” ve “kapalı devre” sistemler olarak sınıflandırılır. Yapay pankreası hedefleyen kapalı devre sistemde bir glikoz sensör, insülin pompası ve ölçülen glikoz değerine göre insülin verilmesini sağlayan bir bilgisayar kontrol sistemi vardır. Devamlı glikoz monitörizasyonu bilgisayara yönlendirilmekte ve insülin bazal-bolus doz ayarlanması ve uygulaması bilgisayar programı ile yapılmaktadır. Bunlar henüz implantasyon için yeteri kadar küçük değildir.

Günümüzde kullanılan insülin pompası cep telefonu boyutlarında bir açık devre sistemdir. İnsülin pompasının esası, taşınabilir bir elektromekanik pompa

aracılığıyla deri altına sürekli insülin vermeye dayanmaktadır. İnsülin pompası kateter, 300 üniteye kadar insülin alabilen bir hazne (bu hızlı etkili insülin içeren büyük bir enjektördür) ve eksternal olarak bulunan bilgisayar sisteminden oluşmaktadır. Kateter, subkütan olarak yerleştirilmekte ve iki-üç günde bir değiştirilmesi gerekmektedir. Çok hassas şekilde ayarlanmış bir mekanizma ile enjektörün pistonu aşağı itilerek, bir infüzyon setinden (bir plastik tüp ve bir iğne veya yumuşak bir teflon kanül) insülini hastaya infüze eder. Infüzyon seti subkütan dokuya (sıklıkla karında veya kol ve bacakların üst kısmı ve kalçalarda) yerleştirilmiş düz veya eğri bir iğneye veya teflon katetere bağlıdır. En sabit emilim karın cildinden gerçekleştiği için karın bölgesi daha çok tercih edilmektedir. Gebeler uyluk veya kalça bölgesini tercih edebilirler. Doku hasarı veya emilim problemlerini önlemek için iğne her defasında, bir önceki yerden en az 2.5 cm uzağa yerleştirilmelidir. Sıcak hava veya egzersiz gibi nedenlerle kateter etrafındaki alan terle ıslanmış durumda temizlenmeli ve kuru tutulmalıdır. İğnenin girdiği yer kızarıklık, şişlik, ağrı, akıntı gibi infeksiyon semptomları yönünden gözlenmelidir. Bazı pompalarda uzaktan kumanda ile bolus verilebilmektedir. Bu özellik, yemekli toplantı gibi durumlarda hastaların rahatsızlık hissetmeden bolus dozlarını alabilmelerini sağlamaktadır.

İnsülin pompa tedavisi adayları, insülin pompa kullanımını teknik ve pratik olarak uygulayabilecek yetenekte olmalıdır. İnsülin pompa tedavisi başlanacak hastaların bu konuda deneyimli bir merkezde pompa ile ilgili teknik eğitimin yanı sıra, karbonhidrat sayımı ve buna göre bolus miktarını belirlemeyi, kan şekeri yüksekliğine göre ek bolus dozu hesaplamayı, kan şekeri dengesine ve günlük yaşamına göre bazal insülin hızı ayarlamayı, hipoglisemi ve diyabetik ketoasidoz önlenmesi için uyulacak kuralları da içeren insülin pompa tedavisi eğitiminden geçmesi gerekir. Pompa en fazla 60 dakika çıkarılabilmekte, bu nedenle de hastaların pompayla birlikte yaşamayı ve uyumayı öğrenmeleri gerekmektedir. Buna karşılık, insülin pompa tedavisi daha esnek bir yaşam tarzı sağlayarak yaşam kalitesini olumlu yönde etkilemektedir [6,7].

## **İNSÜLİN POMPA TEDAVİSİNDE BAZAL ve BOLUS İNSÜLİN DOZLARININ DÜZENLENMESİ**

Günümüzde insülin pompa tedavisinde daha çok insülin lispro ve insülin aspart kullanılmaktadır. Bu analog insülinlerin etki başlama süresi 5-15 dakika, pik etki bir-iki saat ve etki süresi dört-altı saattir. Hastalar insülin pompa tedavisine başlarken bazal ve bolus insülin dozları hesaplanmalıdır. Bunun için eğer hasta

daha önceden insülin kullanıyorsa, günlük insülin dozu %20-30 azaltılarak veya hastanın vücut ağırlığı 0.53 ile çarpılarak günlük insülin dozu bulunur. İdeali her iki yöntemin de kullanılarak doğrulanmasıdır. Günlük insülin dozunun %50'si bazal insülin ve %50'si üç öğünde verilmek üzere bolus insülin olarak uygulanır.

Bazal insülin açlık döneminde endojen hepatik glikoz yapımını engelleyerek hiperglisemiyi önler. İnsülin pompası ile bazal insülin sekresyonu hızlı etkili insülin analoglarının sürekli infüzyonu ile sağlanır. Bazal insülin dozu 24'e bölünerek saatlik insülin dozu hesaplanır. Daha sonra günlük bazal doz sık açlık kan şekeri takibiyle hedef kan şekerinden sapmalara göre hesaplanır. Bazal insülin fizyolojik olarak gün içinde değişkenlik gösterebilir ve bu değişkenlik insülin pompalarında gün içinde farklı bazal insülin dozları ayarlanarak taklit edilebilir. Erişkinler için başlangıç kan şekeri hedefleri genellikle preprandiyal 70-140 mg/dL arasında, yatmadan önce 100-140 mg/dL arasında ve sabah saat 3'te 90 mg/dL'nin üstündedir [1-8]. Gebelikte preprandiyal kan şekeri düzeyinin 60-90 mg/dL arasında olması hedeflenir [9]. Hipoglisemiye karşı duyarlılığı olanların preprandiyal kan şekeri düzeyleri 100-160 mg/dL arasında tutulabilir [10].

Bolus insülin yemeklerden sonra insülin ihtiyacını karşılamak için verilir. Günlük insülin dozunun %50 kadarını içerir. Başlangıçta bu doz üç öğüne bölünerek verilir. İdeal olarak doz karbonhidrat-insülin oranına göre hesaplanır. Karbonhidrat-insülin oranını belirlemek için [karbonhidrat-insülin oranı= 500/günlük insülin dozu] formülü kullanılır. Çıkan sayı o kişi için bir ünite insülinin kaç gram karbonhidratı dengeleyebileceğini gösterir. Genellikle Tip 1 diyabetikler için bu oran 5-25 arasındadır ve Tip 2 diyabetikler için 10-15 arasında değişir. Uygulama yaparak hesaplanan oranın test edilmesi gerekir. Erişkinler için postprandiyal kan şekeri 160 mg/dL'nin altında olmalıdır. Bolusun tipi hızla verilen (standart bolus), belli bir zaman içinde verilen (kare dalga bolus) (genellikle 30 dakika-2 saat) veya her ikisinin kombinasyonu şeklinde (çift dalga bolus) olabilir. Standart bolus karbonhidrattan zengin, yağ ve protein içeriği az olan besinler için uygundur. Kare dalga bolus yağ ve protein içeriği fazla olup, karbonhidrat içeriği çok düşük olan besinlerde veya davet yemekleri gibi öğünün uzun süreye yayılarak tüketildiği durumlarda uygulanabilir. Çift dalga bolus ise hem karbonhidrat hem de yağ ve protein içeriği fazla olan gıdalar için uygun bir seçenektir. Bu bolus tipinde bolusun %50-70 kadarı standart bolus olarak uygulanır, kalan miktar ise kare bolus olarak istenen sürede (bir-altı saat) sabit hızla uygulanır.

Komplikasyonların azaltılması ve optimal glisemik kontrolün sağlanması için hastanın açlık kan şekeri düzeyleri 90-130 mg/dL, tokluk kan şekeri 100-160 mg/dL arasında olmalıdır. Bu düzeyleri sağlamak için düzeltme dozlarına ihtiyaç duyulabilir. Kan şekeri yüksekliklerinde düzeltme dozunu hesaplamak için [düzeltme dozu= 1800/insülin dozu] formülü kullanılır. Çıkan sayı o kişi için bir ünite insülinin kan şekerini kaç mg/dL düşüreceğini gösterir.

## İNSÜLİN POMPA TEDAVİSİ KİMLERE UYGULANABİLİR?

### Tip 1 Diabetes mellitus

Tip 1 diyabette insülin pompa tedavisi genel olarak, bazal ve bolus insülin tedavisini optimize etmek ve glikoz dalgalanmalarını önlemek, diyabet kontrolünü iyileştirmek ve daha iyi HbA1c düzeyleri elde etmek, ciddi hipoglisemi ataklarını azaltmak amacıyla tercih edilmektedir [7].

### Tip 2 Diabetes mellitus

Tip 2 diyabetik hastalar ileri dönemde beta hücresi kaybına bağlı insülin ihtiyacı gösterebilirler [11,12]. Bu hastalarda optimal glisemik kontrol sağlanamadığında insülin pompa tedavisi kullanılabilir.

### Gebelik

Gebelikte istenen sıkı glisemik kontrolün sağlanması ve devam ettirilebilmesi için insülin pompa tedavisi idealdir [13,14]. İnsülin pompa tedavisi Tip 1 ve Tip 2 diyabetli gebelerde veya gestasyonel diyabette başlanabilir. Gebelikten önce başlanması önerilmektedir, böylece insülin pompası ile doz ayarlamasının yapıldığı dönemde olabilecek glisemik varyasyonlardan kaçınılmış olur [15].

## İNSÜLİN POMPA TEDAVİSİ İÇİN HASTA SEÇİMİNDE KRİTERLER

- Glisemik kontrolün iyi olmaması (HbA1c > %7),
- Kan şekerinde büyük oynamalar olması,
- Çoklu insülin tedavisi ile glisemik kontrolün sağlanamaması,
- Hastanın çalışma düzeninde, aktivitesinde, öğün zamanlarında günden güne değişiklik olması,
- Aşırı insülin sensitivitesi ve/veya insülin ihtiyacının çok düşük olması (< 20 U/gün),
- Preprandiyal kan glikoz düzeylerinin büyük oynamalar göstermesi ve genellikle > 140 mg/dL olması,
- Dawn fenomeni,

- Sık hipoglisemiler, gece hipoglisemileri,
- Hipoglisemi semptomlarının fark edilememesi,
- Gebelik veya gebeliğin planlanması,
- Renal transplantasyondan sonra glisemik ve metabolik kontrolün tam sağlanamaması,
- Kişinin pompa kullanımına mani olacak ciddi bir hastalık veya sakatlığının olmaması,
- Evde kan glikoz ölçümlerini yapabilmesi, kan glikoz düzeylerini değerlendirebilmesi, insülin dozlarını ayarlayabilmesi,
- Gıdalarla insülin, aktivite ile kan glikoz düzeyleri arasındaki ilişkiyi kurabilmesi,
- Sağlık kuruluşu tarafından düzenli takibinin yapılabilmesi.

## İNSÜLİN POMPA TEDAVİSİNİN AVANTAJLARI

### Hipoglisemi

Optimal glisemik kontrolün sağlanmasında hipoglisemi önemli bir engel teşkil etmektedir. Hipoglisemi gelişen hasta fazla karbonhidrat alarak hiperglisemiye neden olabilmektedir. Bu nedenle hastanın kan şekeri düzeylerinde büyük oynamalar olmaktadır. Yineleyen hipoglisemiler nedeniyle hastalarda kilo artışı gözlenebilmektedir. Birçok çalışma, insülin pompa tedavisi ile daha iyi glisemik kontrolün sağlanmasının yanı sıra daha az sıklıkta ciddi hipoglisemi geliştiğini göstermiştir [16-18]. Hipoglisemi geliştiğinde karbonhidrat alımı yerine insülin infüzyonu geçici olarak durdurularak veya azaltılarak kilo alımı önlenmektedir. Özet olarak, insülin pompa tedavisi ile optimal glisemik kontrol sağlanırken ciddi hipoglisemi ve sonrasında fazla gıda alımı ile gelişen hiperglisemi ve kilo artışı önlenmektedir.

### Glisemik kontrol

Hastalar ve hekimler hipoglisemi gelişmesinden korktukları için glikoz tedavi hedeflerine tam olarak ulaşamamaktadır. İnsülin pompa tedavisi ile hastalar yemek ve egzersizlerinde daha esnek olabildikleri için daha iyi glisemik kontrol sağlanabilmektedir. İnsülin pompa tedavisi ile gün içinde değişen bazal insülin gereksinimi çok hassas bir şekilde ayarlanabilir, böylece gece oluşan hipoglisemi ya da hiperglisemiler önlenbilir ve değişik gıda içeriklerine göre seçilen bolus tipleri sayesinde tokluk kan şekerleri normale yakın sınırlarda tutulabilir. İnsülin pompa tedavisinin çoklu insülin tedavisine göre daha iyi glisemik kontrol sağladığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir [19-26]. İnsülin pompa

tedavisi ile HbA1c düzeylerinde azalmanın yanı sıra gli semik oynamaların azaldığı ve daha düşük açlık kan şekeri düzeyleri sağlandığı gösterilmiştir [27-30].

### Şafak fenomeni

İnsülin eksikliği olan hastalarda şafak fenomeni gelişebilir. Sabah saatlerinde plazma glikoz düzeylerinde yükselme olur. Sabah saatlerinde kortizol ve büyüme hormonu düzeylerinin artması ile daha fazla insülin salınımına ihtiyaç olur. İnsülin pompası ile sabah saatlerinde bazal hız artırılarak plazma glikoz düzeyleri normal sınırlarda tutulabilir.

### Yaşam stilinde esneklik

Yaşam stilinde esneklik insülin pompa tedavisinin en önemli avantajlarından biridir. Hastalar öğün saatlerinde, miktarlarında ve içeriklerinde daha esneklerdir. Bu durum özellikle sporcular, farklı vardiya saatlerinde çalışanlar, sık seyahat edenler, farklı günlerde farklı derecede aktiviteleri olanlar için önemlidir. İnsülin pompa tedavisindeki Tip 1 diyabetiklerin çoklu insülin tedavisi alanlara göre yaşam kalitelerinin, fiziksel performanslarının, psikolojik performanslarının daha iyi olduğu gösterilmiştir [6].

## İNSÜLİN POMPA TEDAVİSİNİN DEZAVANTAJLARI

### Ketoasidoz

İnsülin pompasında kullanılan insülinlerin hem etkisi kısadır, hem de cilt altına sürekli verilen doz çok küçüktür. Bu nedenle uzun etkili insülinlerin aksine subkütan depolanamaz. Herhangi bir nedenle pompa çalışmadığında ya da insülin uygulaması kesintiye uğradığında ketonemi ve diyabetik ketoasidoz daha çabuk ortaya çıkar [31,32]. İnsülin uygulamasının kesintiye uğraması, kateterin tıkanması, bükülmesi, enjeksiyon bölgesinde absorpsiyonun bozulması, pil bitmesi, insülin kartuşunun boş olması gibi birçok nedene bağlı olabilir [33,34]. Genellikle insülin uygulamasının kesintiye uğramasından yaklaşık 90 dakika sonra kan şekerinde yükselme gözlenir, dört saat sonra ise dolaşımda insülin düzeyleri çok düşer (4-8 mU/L). Bu durum hücre içine glikoz geçişini olanaksız hale getirir ve organizma enerji kaynağı olarak yağlardan yararlanmaya başlar. Yağ yıkımı olur ve keton cisimcikleri oluşmaya başlar. Keton cisimcikleri asit yapıda olduğundan, insülin uygulamasının kesintiye uğramasından yaklaşık dört saat sonra ketoasidoz ortaya çıkar. Hastalar günde dört kez kan şekere bakarak ciddi diyabetik ketoasidozun gelişmesini önleyebilirler.

### Yerel reaksiyonlar

İnsülin pompa tedavisinde en çok karşılaşılan komplikasyon, infüzyon bölgesinde enfeksiyondur ve insülin pompa tedavisinin bırakılmasına neden olan faktörlerin başındadır [35-37]. Uygulama öncesi cilt temizliğine özen gösterilirse önlenemez. Oluştugu zaman genellikle infüzyon yerinin değiştirilmesi ve topikal ve/veya sistemik antibiyotiklerin kullanımı ile tedavi edilebilmektedir. Birçok vakada enfeksiyon bakteriyeldir ve genellikle *Staphylococcus* veya *Streptococcus* türleridir, fakat *Rhizomucor* selüliti de gözlenmiştir [37,38]. İnsülin pompası kullananların kronik *Staphylococcus* taşıyıcısı olup olmadığına dair çalışmalar çelişkilidir [39]. Nadi ren enfeksiyon, selülit veya cerrahi debridman gerektiren apseye ilerleyebilir. Enfeksiyon dışında infüzyon setleri veya bantlara bağlı kontakt dermatit nadir de olsa görülebilmektedir [40,41]. Bazen kontakt dermatit insülin pompa tedavisini bıraktıracak kadar ciddi olabilmektedir. Kontakt dermatitin tedavisinde aloe, E vitamini içeren kremler veya kortikosteroidler faydalı olabilir.

### Maliyet

İnsülin pompa tedavisiyle ilgili en önemli sorun, tedavi masraflarının yüksek olmasıdır. İnsülin pompasının fiyatının yüksek olmasının yanı sıra infüzyon setinin ortalama iki-üç günde bir değiştirilmesi gerekmektedir, bu da tedavi maliyetini daha da arttırmaktadır.

## DEVAMLILIK GLİKOZ SENSÖRÜ İLE BİRLİKTE İNSÜLİN POMPA TEDAVİSİ

İdeal insülin pompa sistemi kapalı devre sistemdir. Devamlı glikoz sensörü ile ölçülen kan şekeri insülin pompasına iletilir ve pompa tarafından uygun miktarda bazal ve bolus insülin dozu ayarlanarak verilir. Böylece hasta için hedef kan şekeri düzeylerine ulaşılır. Böyle bir teknoloji ile mikrovasküler ve makrovasküler komplikasyonların gelişmesinde önemli yeri olduğu bilinen diurnal glisemik varyasyonlar azalır. Kapalı devre sistemin glikoz sensörü ve insülin pompasından oluşan her iki sistemi ayrı ayrı mevcuttur. Piyasada "Meditronic Real-Time Paradigm 722" insülin pompası ve sensörü mevcuttur. Paradigm 722 de infüzyon seti ve sensör abdomende farklı bölgelere yerleştirilir. Sensör interstisyel glikoz düzeylerini her 5 dakikada bir ölçer ve insülin pompasına iletir. Fakat iletilen veri ile insülin infüzyonu yapılmaz. Pompa yüksek ve düşük değerlerde alarm vermek üzere programlanabilir. Alarm verildiği zaman hasta glikoz değerini doğrulamak için parmaktan kan şekere bakar ve gerekli tedaviyi düzenler. Ölçüm grafikleri bilgisayara yüklenerek hastanın değişik aktiviteler ve durumlardaki glisemik profili değerlendirilir.

rilebilir. Pompa sensörleri 18 yaş üzerinde olan hastalarda aşağıdaki durumlarda faydalı olabilir.

### DEVAMLı GLİKOZ SENSÖRÜ İÇİN HASTA SEÇİMİNDE KRİTERLER

- Hipoglisemiye karşı duyarsızlığı olanlarda,
- Kan glikozunda büyük oynamalar olanlarda,
- Gebelerde veya gebelik planlayanlarda,
- Aktif sporcularda,
- Bazı mesleklerde (örneğin; vardiyalı çalışanlar, doktorlar, polisler),
- Otonomik nöropatisi olanlarda,
- Miyokard enfarktüsü, anjiyoplasti veya koroner arter by-pass greft operasyonu geçirenlerde,
- Kronik böbrek yetmezliği olanlarda (optimal glikemik kontrolü sağlamak ve hastalık progresyonunu yavaşlatmak için).

Sonuç olarak, insülin pompa tedavisi iyi glikemik kontrol sağlama, hipoglisemi sıklığını azaltması ve yaşam biçiminde esneklik sağlama nedeniyle seçilmiş hasta gruplarında etkili bir tedavi yöntemidir. Tedaviden maksimum faydayı sağlayabilmek için hem tıbbi yönden uygun hem de belirli entelektüel düzeydeki hastalarda ve hastanın bu konuda bilgi sahibi olan ve hastayı yönlendirecek bir ekiple devamlı iletişim halinde olabileceği bir ortamda kullanılması gerekmektedir.

### Kaynaklar

1. DCCT Research Group. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): 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; 329:977-86.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-53.
3. The DCCT/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001; 139:804-12.
4. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002; 287:2563-9.
5. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KGMM. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *BMJ* 1978; 1:204-7.
6. Scheidegger U, Allemann S, Scheidegger K, Diem P. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy: effects on quality of life. *Swiss Med Wkly* 2007; 137:476-82.
7. Kaufman FR, Halvarson M, Carepenter S, Devoe D, Pitukheewanon P. Insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Spectrum* 2001; 14:84-9.
8. American Diabetes Association. Medical management of type 1 diabetes. 4<sup>th</sup> ed. Alexandria (VA): American Diabetes Association; 2003.
9. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, et al. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. The National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:103-11.
10. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, et al. Long-term recovery from unawareness, deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycemia, following institution of rational, intensive insulin therapy in IDDM. *Diabetologia* 1994;37:1265-76.
11. Zinman B, Tildesley H, Chiasson JL, et al. Insulin lispro in CSII: results of a double-blind crossover study. *Diabetes* 1997; 46:440-3.
12. Raskin P, Bode BWQ, Marks JB, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2598-603.
13. Gabbe SG, Holding E, Temple P, et al. Benefits, risks, costs and patient satisfaction associated with insulin pump therapy for the pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1283-91.
14. Simmons D, Thompson CF, Conroy C, et al. Use of insulin pumps in pregnancies complicated by type 2 diabetes and gestational diabetes in a multiethnic community. *Diabetes Care* 2001; 24:2078-82.
15. White RD. Insulin pump therapy (continuous subcutaneous insulin infusion) *Prim Care Clin Office Pract* 2007; 34:845-71.
16. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19:324-7.
17. Jaha GS, Karaviti LP, Anderson B, et al. Insulin pump therapy in preschool children with type 1 diabetes mellitus improves glycemic control and decreases glucose excursions and the risk of hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 2005; 7:876-84.
18. Cryer PE, Davis PE, Shamoon H. Hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:1902-12.
19. Schiffrin A, Belmonte MM. Comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple injections of insulin: a one-year prospective study. *Diabetes* 1982; 31:255-64.
20. Leichter SB, Schreiner ME, Reynolds LR, et al. Long-term follow-up of diabetic patients using insulin infusion pumps: considerations for future clinical application. *Arch Intern Med* 1985; 145:1409-12.
21. The Kroc Collaborative Study Group. Collaborative studies of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion in insulin-dependent diabetes mellitus: conclusions. *Diabetes* 1985; 34(Suppl 3):87-9.
22. Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, et al. Two year experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. *Diabetes* 1985; 34(Suppl 3):74-9.
23. Haakens K, Hanssen KF, Dahl-Jorgensen K, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII), multiple injections (MI), and conventional insulin therapy (CT) in self-selecting insulin-dependent diabetic patients: a comparison of metabolic control, acute complications and patient preferences. *J Intern Med* 1990; 228:457-64.

24. Schiffrin A, Colle E, Belmonte M. Improved control in diabetes with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1980; 3:643-9.
25. Helve E, Koivisto VA, Lehtonen A, et al. A crossover comparison of continuous insulin infusion and conventional injection treatment of type 1 diabetes. *Acta Med Scand* 1987; 221:385-93.
26. Mecklenburg RS, Benson EA, Benson JW Jr, et al. Long-term metabolic control with insulin pump therapy: report of experience with 127 patients. *N Engl J Med* 1985; 313:465-8.
27. Bischof F, Meterhoff C, Pfeiffer EF. Quality control of intensified insulin therapy: HbA1 versus blood glucose. *Horm Metab Res* 1994; 26:574-8.
28. Lauritzen T, Pramming S, Deckert T, et al. Pharmacokinetics of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetologia* 1983; 24:326-9.
29. Koivisto VA, Yki-Jarvinen H, Karonen SL, et al. Pathogenesis and prevention of the dawn phenomenon in diabetic patients treated with CSII. *Diabetes* 1986; 35:78-82.
30. Guerci B, Meyer L, Delbachian I, et al. Blood glucose control on sunday in IDDM patients: intensified conventional insulin therapy versus continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 40:175-80.
31. Mecklenburg RS, Benson EA, Benson JW Jr, et al. Acute complications associated with insulin pump therapy: report of experience with 161 patients. *JAMA* 1984; 252:3265-9.
32. Home PD, Marshall SM. Problems and safety of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 1984; 1:41-4.
33. Peden NR, Braaten JT, McKendry JBR. Diabetic ketoacidosis during long-term treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1984; 7:1-5.
34. Castillo MJ, Scheen AJ, Lefebvre PJ. Treatment with insulin infusion pumps and ketoacidotic episodes: from physiology to troubleshooting. *Diabetes Metab Rev* 1995; 11:161-77.
35. Pietri A, Raskin P. Cutaneous complications of chronic continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *Diabetes Care* 1981; 4:624-6.
36. Mecklenburg RS, Benson EA, Benson JW Jr, et al. Acute complications associated with insulin pump therapy: report of experience with 161 patients. *JAMA* 1984; 252:3265-9.
37. Chantelau E, Lange G, Sonnenberg GE, et al. Acute cutaneous complications and catheter needle colonization during insulin-pump treatment. *Diabetes Care* 1987; 10:478-82.
38. Wickline CL, Cornitius TG, Butler T. Cellulitis caused by *Rhizomucor pusillus* in a diabetic patient receiving continuous insulin infusion pump therapy. *Southern Med J* 1989; 82:1432-4.
39. Van Faassen, Razenberg PPA, Simoons-Smit AM, et al. Carriage of *Staphylococcus aureus* and inflamed infusion sites with insulin-pump therapy. *Diabetes Care* 1989; 12:153-5.
40. Van Den Hove J, Jacobs MC, Tennstedt D, et al. Allergic contact dermatitis from acrylates in insulin pump infusion sets. *Contact Dermatitis* 1996; 35:108.
41. Corazza M, Maranini C, Alleotti A, et al. Nickel contact dermatitis due to the needle of an insulin pump, confirmed by microanalysis. *Contact Dermatitis* 1998; 39:144.