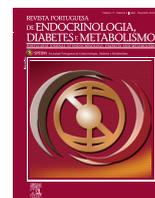




Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo

www.spedmjournal.com



Artigo Original

Insulinoterapia Intensiva com Dispositivos de Perfusão Subcutânea Contínua de Insulina



Cátia Juliana Silva^a, Celestino Neves^b, Sofia Oliveira^c, Miguel Pereira^c, Cristina Arteiro^c, Anabela Costa^c, Maria do Carmo Redondo^c, Rui Baltazar^c, Davide Carvalho^b

^a Serviço de Endocrinologia, Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

^b Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar São João; Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

^c Serviço de Endocrinologia, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal.

INFORMAÇÃO SOBRE O ARTIGO

Historial do artigo:

Received/ Recebido: 2018-06-22

Accepted/Aceite: 2018-07-13

Online: 2018-08-31

Palavras-chave:

Diabetes Mellitus Tipo 1

Hipoglicemiantes

Insulina

Sistemas de Infusão de Insulina

R E S U M O

Introdução: A insulinoterapia intensiva é amplamente usada em diabéticos tipo 1, tendo como princípio mimetizar o padrão de secreção fisiológica de insulina, com o objetivo de alcançar um bom controlo metabólico. Pode ser feita através de múltiplas injeções diárias de insulina (MIDI) ou com recurso a um dispositivo de perfusão subcutânea contínua de insulina (DPSCI). Vários estudos têm demonstrado uma diferença estatisticamente significativa na média da HbA1c entre grupos submetidos a DPSCI comparativamente a MIDI, podendo contribuir para uma melhoria do controlo glicémico. O objetivo foi comparar as estratégias de insulinoterapia intensiva através de DPSCI e de MIDI relativamente ao controlo glicémico, microalbuminúria, perfil lipídico, índice de massa corporal e frequência de eventos adversos.

Material e Métodos: Estudo observacional retrospectivo que incluiu 59 diabéticos tipo 1 seguidos em consulta de Endocrinologia do Centro Hospitalar São João a realizar insulinoterapia intensiva através de DPSCI há mais de 6 anos, tendo anteriormente usado a estratégia de MIDI por um período superior a 6 meses. Foram colhidos dados do processo clínico relativos ao período em que realizavam MIDI e após a colocação do DPSCI (valor de HbA1c, colesterol total, colesterol HDL, triglicéridos, microalbuminúria, peso, altura, I:HC, FSI, número de idas à urgência/internamentos e frequência de hipoglicemias graves).

Resultados: Total de 59 doentes com média de idades de 41 ± 10 anos, diagnosticados com diabetes tipo 1 aos 16 ± 10 anos de idade e com uma duração média de doença de 17 ± 9 anos aquando da colocação do DPSCI. Os valores da HbA1c demonstraram-se significativamente inferiores nos três períodos de DPSCI comparativamente ao período de MIDI. Os parâmetros do perfil lipídico, FSI e rácio I:HC não demonstraram diferenças estatisticamente significativas em nenhum dos períodos. A mediana dos valores da microalbuminúria do período MIDI foi idêntica à do período de uso de DPSCI. No que toca ao índice de massa corporal, foi encontrado um aumento estatisticamente significativo 6 anos após colocação de DPSCI. A frequência de eventos adversos associada à terapêutica com DPSCI foi reduzida.

Conclusão: A mudança da estratégia de MIDI para DPSCI permitiu atingir um melhor controlo glicémico que se manteve ao longo dos primeiros 6 anos, sem alteração do perfil lipídico ou elevada frequência de eventos adversos.

* Autor Correspondente / Corresponding Author.

E-mail: catiajulianams@gmail.com (Cátia Juliana Magalhães da Silva)

Portugal

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2016.10.0XXX>

1646-3439/© 2018 Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Publicado por Sociedade Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Published online August 31, 2018

Intensive Insulin Therapy with Continuous Subcutaneous Insulin Perfusion Device

ABSTRACT

Keywords:

Diabetes Mellitus, Type 1
Hypoglycemic Agents
Insulin
Insulin Infusion Systems

Introduction: Intensive insulin therapy is widely used in type 1 diabetics, with the goal of mimicking the physiological secretion pattern of insulin, aiming to achieve good metabolic control. It can be done through multiple insulin daily injections (MIDI) or a continuous subcutaneous insulin perfusion device (CSIPD). Several studies have shown a statistically significant difference in mean HbA1c between groups submitted to CSIPD and MIDI, suggesting that CSIPD possibly contributing to an improvement in glycemic control.

Our objective was to compare the strategies of intensive insulin therapy through CSIPD and MIDI in relation to glycemic control, microalbuminuria, lipid profile, body mass index and frequency of adverse events.

Material and Methods: Observational and retrospective study including 59 type 1 diabetic patients followed at the Endocrinology department of the Centro Hospitalar São João on intensive insulin therapy through CSIPD for more than 6 years, having previously used the MIDI strategy for a period of more than 6 months. Data were collected from the clinical process concerning both the period in which they performed MIDI and the placement of CSIPD (HbA1c value, total cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, microalbuminuria, weight, height, insulin:carbohydrate ratio (I:CH), insulin sensitivity factor (ISF), number of emergency department episodes / admission in the ward and frequency of severe hypoglycaemia).

Results: A total of 59 patients with a mean age of 41 ± 10 years were diagnosed with type 1 diabetes at 16 ± 10 years of age and had an average disease duration of 17 ± 9 years at the time of CSIPD placement. HbA1c values were significantly lower in the 3 CSIPD periods compared to the MIDI period. Lipid profile, ISF and I:CH ratio were not statistically significant different in any of the periods. The median values of microalbuminuria of the MIDI period were identical to the period of use of CSIPD. Regarding body mass index, a statistically significant increase was found 6 years after CSIPD placement. The frequency of adverse events associated with CSIPD therapy was reduced.

Conclusion: The change from MIDI to CSIPD strategy allowed better glycemic control to be achieved over the first 6 years, with no change in lipid profile or high frequency of adverse events.

Introdução

A diabetes *mellitus* é um grupo de doenças metabólicas crônicas resultantes de defeitos na secreção de insulina, na ação de insulina ou de ambos. É caracterizada por hiperglicemia crônica, estando associada a disfunção e falência de vários tecidos e órgãos, sobretudo da retina, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos.¹⁻³ Pode ser classificada etiopatogenicamente em 4 categorias: tipo 1, tipo 2, gestacional e outros tipos específicos.²

De entre os indivíduos diabéticos, 5% a 10% são acometidos pela diabetes tipo 1, causado pela interação de predisponentes genéticos e fatores ambientais que levam à destruição autoimune das células β pancreáticas, as responsáveis pela síntese e secreção de insulina. A hiperglicemia desenvolve-se após 80% - 90% destas células estarem destruídas, culminando no diagnóstico de diabetes. Assim, para sobreviverem, estes indivíduos necessitam de terapêutica com insulina.^{1,4-6}

A insulinoterapia intensiva tem como princípio mimetizar o padrão de secreção fisiológica de insulina, com o objetivo de alcançar um bom controle metabólico, reduzindo as complicações micro e macrovasculares.^{6,7} Pode ser feita através de múltiplas injeções diárias de insulina (MIDI) ou com recurso a um dispositivo de perfusão subcutânea contínua de insulina (DPSCI), conhecido como bomba de insulina. Os DPSCI são classificados como classe II pela US Food and Drug Administration (FDA), requerendo mais controles que garantam a sua segurança e eficácia.

Os DPSCI começaram a ser implementados nos finais da década de 70,⁸ tendo sofrido até aos dias de hoje uma rápida evolução, sendo que os dispositivos atuais têm dimensões reduzidas, são mais precisos e confiáveis e o seu uso tem sido generalizado na prática clínica em todas as faixas etárias, não só em diabéticos tipo 1 mas também em diabéticos tipo 2, embora com menor

evidência de benefício na prática clínica que a demonstrada na diabetes tipo 1.⁹

No que concerne à frequência de hipoglicemias, cetoacidose e idas à urgência/internamento, estudos com dispositivos mais recentes têm demonstrado que não há aumento da frequência destes eventos, podendo inclusivamente haver uma redução, quer em idade pediátrica, quer na idade adulta.¹⁰⁻¹²

A hemoglobina glicada (HbA1c) reflete a glicemia plasmática média nas oito a doze semanas anteriores, fornecendo informação quanto ao grau de controlo glicémico nesse período.¹³ Portanto, a Direção Geral de Saúde recomenda que a sua determinação deva ser realizada, pelo menos semestralmente, em todos os indivíduos com diabetes.

Vários estudos têm demonstrado uma diferença estatisticamente significativa na média da HbA1c entre grupos submetidos a DPSCI comparativamente a MIDI, demonstrando um melhor controlo glicémico (média inferior de HbA1c) no grupo submetido a DPSCI. Entre estes, numa revisão de Cochrane, que incluiu 23 estudos com um total de 976 diabéticos tipo 1, a diferença média da HbA1c foi de -0,3% (intervalo de confiança de 95% (IC 95%) [-0,1%; -0,4%], $p = 0,001$), em favor do DPSCI.¹⁴ Resultados semelhantes foram obtidos numa meta-análise que reuniu doze ensaios clínicos randomizados (diferença média da HbA1c de -0,44%, IC 95% [-0,20; -0,69]).¹⁵

Outra vantagem associada ao DPSCI é a possibilidade de programar a dosagem de insulina basal e em bólus com formatos complexos, tais como *dual wave* e *square wave*, permitindo uma maior flexibilidade no estilo de vida, principalmente no que toca à dieta e à prática de exercício físico. Isto permite aos doentes ter uma participação mais ativa nas atividades sociais e recreativas, melhorando sua vida pessoal e familiar.¹⁶⁻¹⁸

Os estudos que demonstram a reprodutibilidade destes resulta-

dos na prática clínica, na população portuguesa, são bastante deficitários. Como tal, é objetivo deste estudo comparar as estratégias de insulino-terapia intensiva através de DPSCI e de MIDI relativamente ao controlo glicémico, microalbuminúria, perfil lipídico, índice de massa corporal (IMC) e frequência de eventos adversos (hipoglicemias, urgências e internamentos por descompensação da diabetes).

Material e Métodos

O presente estudo observacional e retrospectivo avalia a evolução clínica e analítica após o início de terapêutica com DPSCI, através do estudo de casos cruzados, em que cada sujeito é um caso (DPSCI) e constitui o seu próprio controlo (MIDI).

O estudo foi conduzido no Centro Hospitalar de São João, centro de referência na área dispositivos de perfusão subcutânea contínua de insulina. A amostra incluiu diabéticos tipo 1 seguidos em consulta de Endocrinologia que realizam insulino-terapia intensiva através de DPSCI há mais de 6 anos, tendo anteriormente usado a estratégia de MIDI por um período superior a 6 meses.

Uma vez que esta terapêutica assenta no princípio basal/bólus, os doentes têm que cumprir com sucesso uma etapa de educação terapêutica na qual aprendem a auto monitorizar a glicemia capilar e a fazer a contagem de hidratos de carbono.

A dose de insulina administrada às refeições é calculada pela soma da quantidade necessária para a metabolização dos HC da refeição (bólus alimentar) com a quantidade necessária para corrigir a glicemia pré-prandial (bólus corretor). O objetivo glicémico pré-prandial corresponde ao intervalo de 100 a 120 mg/dL. O rácio insulina:HC (I:HC) corresponde à quantidade de HC em grammas que é coberta por 1 unidade de insulina (UI), sendo baseado nas necessidades individuais de insulina e na resposta metabólica individual aos HC. O fator de sensibilidade à insulina (FSI) é o valor da glicemia em miligrama por decilitro (mg/dL) que é corrigido por 1 unidade de insulina (UI). Os rácios I:HC e FSI são determinados individualmente, e podem ser diferentes em cada refeição ou hora do dia.

Para cada doente foram recolhidos dados do processo clínico (SClínico) relativos quer ao período em que realizavam MIDI, quer após a colocação do DPSCI (valor de HbA1c, colesterol total (CT), colesterol HDL (HDL), triglicéridos (TG) e microalbuminúria). Os dados imediatamente anteriores à colocação de DPSCI (dos últimos três meses de MIDI) foram considerados representativos de MIDI. Relativamente aos dados referentes ao DPSCI foram colhidos os mais próximos do 1 ano, 3 anos e 6 anos após a sua colocação, com uma aceitação máxima de ± 3 meses.

Foram também colhidos dados (SClínico e processo clínico de enfermagem em papel) referentes ao peso, altura, I:HC e FSI do período MIDI e de 1 ano e 6 anos após colocação de DPSCI, o número de idas à urgência/internamentos devido a eventos relacionados com a diabetes e frequência de hipoglicemias graves nos primeiros 6 anos de uso do DPSCI.

Todos os dados necessários e usados para a realização do presente estudo foram recolhidos após obtenção de autorização por

parte da comissão de ética para a saúde do Centro Hospitalar de São João/Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

A análise estatística foi realizada com recurso ao *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 25. As variáveis quantitativas foram expressas como média \pm desvio-padrão e mediana. É utilizado o teste não paramétrico de Wilcoxon na comparação da média e o teste dos sinais na comparação da mediana dos valores emparelhados das variáveis. São consideradas diferenças significativas valores de $p < 0,05$.

Resultados

De uma amostra total de 65 doentes que colocaram DPSCI há mais de 6 anos no CHSJ, foram excluídos 9 doentes por ausência de dados anteriores à colocação de DPSCI ou por perda de seguimento precoce pós-colocação.

De entre a amostra obtida, 34 (61%) eram do sexo feminino e 22 (39%) do sexo masculino com média de idades de 41 ± 10 anos. O diagnóstico de diabetes foi feito em média aos 16 ± 10 anos de idade, sendo que a duração média da doença aquando da colocação do DPSCI era de 17 ± 9 anos. No que toca à presença de complicações, 15 (26,8%) dos doentes tinham nefropatia, 13 (23,2%) retinopatia, quatro (7,1%) neuropatia, um (1,7%) insuficiência cardíaca e nenhum doença vascular cerebral (Tabela 1).

Os valores da HbA1c demonstraram-se significativamente inferiores nos três períodos de DPSCI comparativamente ao período de MIDI. A redução média mais significativa foi a de 1 ano após a colocação do DPSCI (1,00%, $p < 0,001$) (Tabela 2).

Os parâmetros do perfil lipídico não demonstraram diferenças estatisticamente significativas, sendo a média e mediana do CT, HDL e TG dos três períodos de DPSCI semelhantes às do período de MIDI (Fig. 1).

Os valores da microalbuminúria apresentaram uma média superior, estatisticamente significativa, seis anos após colocação do DPSCI comparativamente ao período MIDI, enquanto que a média ao 1 ano e 3 anos após a colocação de DPSCI não demonstrou diferenças significativas em comparação com MIDI. No entanto, a mediana dos valores da microalbuminúria foi de 5,1 mg/g de

Tabela 1. Caracterização da amostra

	(n = 56)
Idade	41 ± 10 anos
Idade de diagnóstico de diabetes	16 ± 10 anos
Duração da doença aquando colocação de DPSCI	17 ± 9 anos
Masculino / Feminino	22 (39%) / 34 (61%)
Complicações da diabetes	
Nefropatia	15 (26,8%)
Retinopatia	13 (23,2%)
Neuropatia	4 (7,1%)
Insuficiência cardíaca	1 (1,7%)
Doença vascular cerebral	0 (0%)

Tabela 2. Valores da HbA1c (%)

	n	Média $\pm \sigma$	Mediana	Redução média da HbA1c	p
MIDI	56	$8,4 \pm 1,40$	8,20	--	--
1 ano DPSCI	54	$7,4 \pm 1,18$	7,20	1,0	< 0,000
3 anos DPSCI	49	$7,7 \pm 1,07$	7,60	0,66	0,001
6 anos DPSCI	53	$7,6 \pm 1,01$	7,50	0,77	0,000

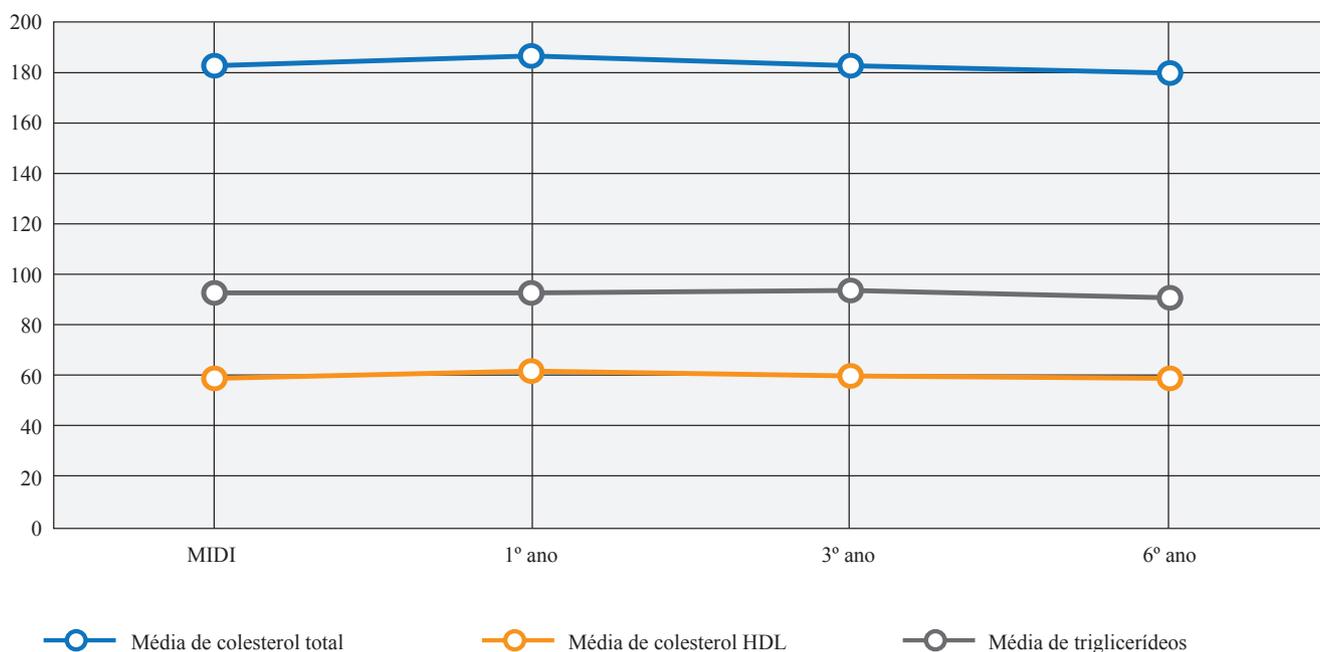


Figura 1. Valores médios dos parâmetros do perfil lipídico (mg/dL)

creatinina em todos os períodos do estudo (MIDI e DPSCI).

O FSI e o rácio I:HC também demonstraram um $p > 0,05$ em todos os períodos analisados. Apesar disso, verificou-se um aumento no FSI aquando do uso de DPSCI, com uma média de $36,9 \pm 10,79$, 1 ano após e de $41,1 \pm 10,84$ 6 anos após a colocação do DPSCI, sendo a mediana de 38,0 e 40,0, respetivamente, no período de MIDI a média de FSI foi de $36,1 \pm 11,76$ e a mediana de 35,00. Relativamente ao rácio I:HC, houve uma diminuição mais notória da média 1 ano após a colocação de DPSCI (de $1,1 \pm 0,33$ para $1,0 \pm 0,23$, $p = 0,055$) (Tabela 3).

Relativamente ao IMC, foi encontrado um aumento estatisticamente significativo 6 anos após colocação de MIDI ($p = 0,046$) de $1,0 \pm 2,28$ kg/m², sendo que no período de 1 ano após, essa diferença não foi significativa, tendo havido uma redução média de $0,5 \pm 1,11$ kg/m².

Nos primeiros seis anos de uso do DPSCI, dos 56 doentes incluídos na análise, apenas três tiveram necessidade de recorrer ao serviço de urgência ou serem internados por eventos relacionados com a diabetes. Relativamente à frequência de hipoglicemias graves, em 15 doentes (26,8%) era nula, em 28 (50,0%) raras (< 3/ano), em 2 (3,6%) frequentes (> 3/ano) e em 11 (19,6%) a frequência era desconhecida.

Discussão

A HbA1c, representativa do grau de controlo glicémico e o principal *outcome* a avaliar neste estudo, demonstrou diferenças estatisticamente significativas em todos os momentos dos primeiros seis anos com terapêutica sob DPSCI comparativamente ao período MIDI, corroborando assim o melhor controlo glicémico conseguido com DPSCI sobre MIDI descrito noutros estudos.¹⁴

O período que atingiu uma diferença de maior magnitude foi o de um ano após a colocação do DPSCI, sendo que após três anos esta diferença foi inferior. Tal poderia sugerir que após uma melhoria inicial significativa do controlo glicémico, este se aproximaria progressivamente dos valores anteriores à colocação do DPSCI e, como tal, a longo prazo não haveria diferença estatisticamente significativa entre a terapêutica com DPSCI e com MIDI. No entanto, após 6 anos houve uma recuperação desta diferença, sendo o valor neste momento intermédio entre o valor obtido após um e três anos.

A avaliação do perfil lipídico assume especial importância em doentes diabéticos, uma vez que ambos são importantes fatores de risco cardiovascular. Em estudos anteriores concluiu-se que um bom controlo glicémico poderá ser um bom preditor do perfil lipídico.^{19,20} Todavia, este estudo não demonstrou diferença estatisticamente significativa em nenhum dos parâmetros do perfil lipídico concomitante à melhoria significativa do controlo

Tabela 3. Valores do FSI e do Rácio I:HC

	n	Média \pm σ	Mediana	Variação média	p
FSI					
MIDI	35	$36,1 \pm 11,76$	35,00	--	--
1 ano DPSCI	25	$36,9 \pm 10,79$	38,00	1,21	0,162
6 anos DPSCI	30	$41,1 \pm 10,84$	40,00	3,32	0,221
Rácio I:HC					
MIDI	35	$1,1 \pm 0,33$	1,00	--	--
1 ano DPSCI	24	$1,0 \pm 0,23$	1,00	-0,08	0,055
6 anos DPSCI	28	$1,1 \pm 0,39$	1,00	0,05	0,342

glicêmico.

É descrito na literatura que a terapêutica com DPSCI previne o aumento progressivo da taxa de excreção de albumina na urina.^{21,22} Neste estudo, apenas após seis anos da colocação de DPSCI é encontrada uma média de valor estatisticamente significativo (aumento) de microalbuminúria. No entanto, a mediana do período MIDI foi igual à dos períodos de terapêutica com DPSCI e, dada a existência de *outliers* neste parâmetro, a mediana é a medida de tendência central que melhor descreve a amostra. Assim, estes resultados apoiam o descrito na literatura.

Apesar da análise referente ao FSI e rácio I:H não mostrar diferenças estatisticamente significativas, verificou-se uma tendência de aumento do FSI, o que nos leva a perspetivar uma ligeira melhoria da sensibilidade à insulina com a terapêutica com DPSCI e, conseqüentemente, uma redução da dose total de insulina necessária. Uma das principais conseqüências descritas da insulino-terapia intensiva é o ganho de peso,²³ algo que é corroborado pelo aumento estatisticamente significativo aos seis anos de terapêutica com DPSCI.

A frequência de eventos adversos relacionados com a diabetes ou com o DPSCI mostrou-se deveras reduzida, sendo que em nenhum dos casos houve necessidade de remoção do DPSCI e mudança para a terapêutica MIDI. Os indivíduos incluídos no estudo almejam um bom controlo da doença, daí investirem em toda a aprendizagem associada a este processo de forma a cumprirem os requisitos para a colocação do DPSCI. Este facto poderá enviar a representatividade da amostra uma vez que, provavelmente, serão de entre os diabéticos os mais rigorosos e cuidados no que toca à sua saúde.

Os resultados obtidos não foram corrigidos para diversos factores, tais como mudanças no estilo de vida (nomeadamente alimentares e prática de exercício físico), comorbilidades, forma de monitorização da glicemia, os diferentes tipos de insulina e regimes de administração de MIDI e diferentes DPSCI que poderão ter influência nos parâmetros analisados.

Tendo em conta os possíveis vieses já explanados e as limitações inerentes ao facto de ser um estudo não controlado e retrospectivo, a aceitação dos seus resultados na prática clínica é limitada.

Perspetiva-se que num futuro próximo a insulino-terapia passará por um sistema conhecido como pâncreas artificial que acoplará um DPSCI a um sistema de monitorização contínua da glicemia, e este providenciará um controlo glicêmico ainda melhor que o atingido apenas com o DPSCI.⁷

Conclusão

A mudança da estratégia de MIDI para DPSCI permitiu atingir um melhor controlo glicêmico que se mostrou estatisticamente significativo ao longo dos primeiros seis anos, sem alteração do perfil lipídico, da taxa de excreção de albumina na urina ou elevada frequência de eventos adversos. O presente estudo constitui mais uma evidência a favor do uso de DPSCI como estratégia de insulino-terapia intensiva de primeira linha em diabéticos tipo 1.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Proteção de Pessoas e Animais: Os autores declaram que os procedimentos seguidos estavam de acordo com os regulamentos estabelecidos pelos responsáveis da Comissão de Investigação Clínica e Ética e de acordo com a Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial.

Confidencialidade dos Dados: Os autores declaram ter seguido os protocolos do seu centro de trabalho acerca da publicação dos dados de doentes.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors report no conflict of interest.

Funding Sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Protection of Human and Animal Subjects: The authors declare that the procedures followed were in accordance with the regulations of the relevant clinical research ethics committee and with those of the Code of Ethics of the World Medical Association (Declaration of Helsinki).

Confidentiality of Data: The authors declare that they have followed the protocols of their work center on the publication of patient data.

Referências

1. Alam U, Asghar O, Azmi S, Malik RA. General aspects of diabetes mellitus. *Handb Clin Neurol*. 2014;126:211-22. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00015-1.
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2014;37 Suppl 1:S81-90. doi: 10.2337/dc14-S081
3. World Health Organization. Global report on diabetes. Geneva:WHO; 2016.
4. Bluestone JA, Herold K, Eisenbarth G. Genetics, pathogenesis and clinical interventions in type 1 diabetes. *Nature*. 2010;464:1293-300.
5. Aathira R, Jain V. Advances in management of type 1 diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2014;5:689-96. doi: 10.4239/wjd.v5.i5.689.
6. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. 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.
7. Haidar A, Legault L, Messier V, Mitre TM, Leroux C, Rabasa-Lhoret R. Comparison of dual-hormone artificial pancreas, single-hormone artificial pancreas, and conventional insulin pump therapy for glycaemic control in patients with type 1 diabetes: an open-label randomised controlled crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:17-26. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70226-8.
8. Saudek CD. Novel forms of insulin delivery. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1997;26:599-610.
9. Heinemann L, Fleming GA, Petrie JR, Holl RW, Bergenstal RM, Peters AL. Insulin pump risks and benefits: a clinical appraisal of pump safety standards, adverse event reporting and research needs. A joint statement of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association Diabetes Technology Working Group. *Diabetologia*. 2015;58:862-70. doi: 10.1007/s00125-015-3513-z.
10. Pickup J, Sutton A. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med*. 2008;25:765-74. doi: 10.1111/j.1464-5491.2008.02486.x.
11. Katz M, Volkening L, Anderson B, Laffel L. Contemporary rates of severe hypoglycaemia in youth with type 1 diabetes: variability by insulin regimen. *Diabet Med*. 2012;29:926-32. doi: 10.1111/j.1464-5491.2012.03646.x.
12. Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26:1142-6.
13. Nathan D, Turgeon H, Regan S. Relationship between glycated

- haemoglobin levels and mean glucose levels over time. *Diabetologia*. 2007;50:2239-44.
14. 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. doi: 10.1002/14651858.CD005103.pub2.
 15. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2002;324:705.
 16. Woerner S. The benefits of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Nurs*. 2014;29:712-3. doi: 10.1016/j.pedn.2014.08.010.
 17. Ghazanfar H, Rizvi SW, Khurram A, Orooj F, Qaiser I. Impact of insulin pump on quality of life of diabetic patients. *Indian J Endocrinol Metab*. 2016;20:506-11. doi: 10.4103/2230-8210.183472.
 18. Scheiner G, Sobel RJ, Smith DE, Pick AJ, Kruger D, King J, et al. Insulin pump therapy guidelines for successful outcomes. *Diabetes Educ*. 2009;35 Suppl 2:29S-41S; quiz 28S, 42S-43S. doi: 10.1177/0145721709333493.
 19. Khan H, Sobki S, Khan S. Association between glycaemic control and serum lipids profile in type 2 diabetic patients: HbA 1c predicts dyslipidaemia. *Clin Exp Med*. 2007;7:24-9. doi: 10.1007/s10238-007-0121-3
 20. Ladeia AM, Adan L, Couto-Silva AC, Hiltner Â, Guimarães AC. Lipid profile correlates with glycemic control in young patients with type 1 diabetes mellitus. *Prev Cardiol*. 2006;9:82-8.
 21. Lepore G, Bruttomesso D, Bonomo M, Dodesini A, Costa S, Meneghini E, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion is more effective than multiple daily insulin injections in preventing albumin excretion rate increase in type 1 diabetic patients. *Diabet Med*. 2009;26:602-8. doi: 10.1111/j.1464-5491.2009.02736.x.
 22. Rosenlund S, Hansen TW, Andersen S, Rossing P. Effect of 4 years subcutaneous insulin infusion treatment on albuminuria, kidney function and HbA1c compared with multiple daily injections: a longitudinal follow-up study. *Diabet Med*. 2015;32:1445-52. doi: 10.1111/dme.12950.
 23. Association AD. Adverse events and their association with treatment regimens in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 1995;18:1415-27.