

کار آزمایی بالینی تنظیم قند خون بیماران دیابتی نوع ۱ با استفاده از پمپ انسولین

عذرا طباطبایی ملاذی^۱، محمدرضا مهاجری تهرانی^۱، محمدحسین فروزانفر^۱، زهرا شعبان نژاد خاص^۱، باقرلاریجانی^{۱*}

چکیده

مقدمه: در مطالعات گوناگون استفاده از پمپ (انفوزیون مداوم زیر جلدی انسولین) نتایج قابل ملاحظه ای در حفظ و کنترل قند خون افراد دیابتی نوع ۱ داشته است. با توجه به محدودیت‌هایی نظیر مسائل تکنیکی و نیاز به آموزش، مطالعه حاضر به روش کار آزمایی بالینی و بدون گروه مقایسه برای بررسی تاثیر استفاده از پمپ در تنظیم قند خون بیماران دیابتی نوع ۱ انجام شد. این مطالعه احتمالاً اولین گزارش رسمی استفاده از پمپ و مقایسه با قبل از آن در کنترل قند خون در ایران می‌باشد.

روش‌ها: ۹ بیمار دیابتی نوع یک (بدون عوارض دیابت) به مدت ۶ ماه تحت درمان با استفاده از پمپ قرار گرفتند. بررسی اثربخشی این روش درمانی در کنترل بیماری با مقایسه سطح هموگلوبین گلیکوزیله (HbA_{1c}) قبل و پس از درمان با پمپ و جهت بررسی عوارض احتمالی آن از میزان بروز هیپوگلیسمی استفاده شد.

یافته‌ها: ۷ مرد و ۲ زن، در محدوده سنی ۳۹-۱۵ سال و با سابقه ۱۵-۰/۱ سال ابتلا به دیابت مورد مطالعه قرار گرفتند. میانگین HbA_{1c} بیماران از ۸/۶٪ در ابتدای مطالعه به ۷/۱٪ پس از ۶ ماه استفاده از پمپ رسید که این اختلاف از نظر آماری قابل ملاحظه بود (P=۰/۰۳). متوسط نیاز به انسولین از ۶۶ واحد روزانه در آغاز مطالعه به ۵۶ واحد روزانه در انتهای مطالعه و با اختلاف آماری قابل ملاحظه (P=۰/۰۳) کاهش یافت. تغییرات قابل ملاحظه قند خون ناشتا، هیپوگلیسمی بالینی و تغییرات بارز وزن مشاهده نشد.

نتیجه گیری: استفاده از پمپ در درمان بیماران دیابتی نوع ۱ در ایران، احتمالاً روشی موثر و بی‌عارضه در کنترل قند خون بیماران می‌باشد. البته ما در رابطه با عوارض این روش نمی‌توانیم به طور قطع قضاوت نماییم.

واژگان کلیدی: پمپ انسولین، دیابت نوع ۱، هموگلوبین گلیکوزیله، انفوزیون مداوم زیر جلدی انسولین

۱ - مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی تهران

* **نشان‌ی:** تهران، خیابان کارگر شمالی، بیمارستان دکتر شریعتی، طبقه پنجم، کدپستی ۱۴۱۱۴؛ تلفن: ۳-۸۸۰۲۶۹۰۲؛ نمابر: ۸۸۰۲۹۳۹۹؛ پست الکترونیک: emrc@sina.tums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۶/۵/۱۰

تاریخ پذیرش: ۸۶/۶/۱۵

مقدمه

هدف از درمان دیابت نوع ۱ در بچه‌ها و جوانان مبتلا، تنظیم قند خون ناشتا و HbA_{1C} در جهت کاهش عوارض مزمن دیابت (میکروواسکولر و ماکروواسکولر) می‌باشد [۱]. نتایج مطالعه $DCCT^1$ (که در آن اثر کنترل دقیق و جدی قند خون با استفاده از پمپ انسولین و... مورد مقایسه با درمان مرسوم دیابت نوع ۱ در بروز عوارض مزمن دیابت انجام شد) مویید این مطلب است که حفظ قند خون در حد طبیعی و کنترل دقیق آن، باعث جلوگیری از پیدایش و پیشرفت عوارض میکروواسکولر در دیابت نوع ۱ می‌گردد [۲]. انفوزیون مداوم زیرجلدی انسولین^۲ (CSII) که اغلب به آن پمپ انسولین نیز می‌گویند، برای اولین بار در دهه ۱۹۷۰ به عنوان یک روش کنترل جدی قند خون در بیماران دیابتی نوع ۱ (وابسته به انسولین) مطرح شد [۳]. براساس مطالعات گوناگون، متوسط غلظت قند خون و درصد HbA_{1C} با انفوزیون انسولین از راه پمپ در مقایسه با تزریق مکرر روزانه انسولین، بهبودی قابل ملاحظه‌ای در ابتدای استفاده از پمپ می‌یابد [۵،۴] ولی گزارش‌های متعددی مبنی بر بازگشت درصد HbA_{1C} پس از ۶-۱۲ ماه استفاده از پمپ به سطوح قبل از استفاده [۸-۶] ارائه شده است. هرچند که در مصرف‌کنندگان پمپ کاهش بروز عوارض میکروواسکولر ناشی از دیابت و نیز درجه بالایی از رضایتمندی [۹-۱۵] دیده شده، ولی گزارش‌هایی از بروز مشکلاتی نظیر افزایش وزن، کتواسیدوز راجعه به دلیل اختلال در کار پمپ، عفونت و احتمال هیپوگلیسمی نیز بوده‌اند [۱۷-۱۱]. ناگفته نماند که در اکثر این مطالعات محدودیت‌هایی نظیر کمی حجم نمونه یا کوتاهی طول مدت پیگیری وجود داشت. هرچند محدودیت هزینه بالای تهیه و خرید پمپ انسولین وجود دارد اما فواید اثبات شده ناشی از استفاده از آن نظیر بهبودی کنترل قند، کاهش احتمال بروز هیپوگلیسمی و نیز تاثیر بارز آن در بهبودی کیفیت زندگی منجر به افزایش هزینه-اثربخشی این روش در مقایسه با MDI^3 شده است [۱۸].

مطالعه حاضر به روش کارآزمایی بالینی و بدون گروه کنترل و با هدف بررسی میزان کنترل قند خون بیماران دیابتی نوع ۱ با مقایسه قند خون ناشتا و HbA_{1C} در زمان مصرف پمپ با قبل از آن انجام گرفت. لازم به ذکر است که مطالعه حاضر احتمالاً اولین گزارش رسمی نتایج استفاده از پمپ در درمان بیماران دیابتی نوع یک در ایران می‌باشد.

روش‌ها

از بین بیماران دیابتی نوع ۱ مراجعه‌کننده به کلینیک دیابت بیمارستان شریعتی پس از اعمال معیارهای ورود و خروج از مطالعه ۹ بیمار واجد شرایط انتخاب شدند. معیارهای ورود به مطالعه شامل: تمایل به همکاری، تحت درمان با انسولین، عدم ابتلا به عوارض میکرو و ماکروواسکولر دیابت. معیار خروج از طرح: عدم تمایل به همکاری در هر مرحله‌ای از طرح، عدم حضور در جلسات آموزشی. کلیه ۹ بیمار مورد بررسی مایل به همکاری با مطالعه بودند. در ضمن در شرایط قبل مطالعه تحت درمان با انسولین به روش مرسوم^۴ بوده و نیز عوارض میکرو و ماکروواسکولر دیابت از جمله رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی و ... در پرونده درمانی آنان در کلینیک دیابت ثبت نشده بود. پس از کسب رضایت کتبی و قبل از ورود به مطالعه پرسشنامه جداگانه ای برای هر یک از این ۹ بیمار درمورد سن و جنس، وزن، مدت ابتلا به دیابت، سن بروز بیماری و میزان انسولین مصرفی تکمیل شد. سپس به هر کدام از آنان یک دستگاه پمپ انسولین مربوط به شرکت $Medtronic(MiniMed \text{®})$ جهت استفاده در منزل تحویل داده شد. در ضمن طی جلسات مکرر مکرری (به‌طور متوسط ۵ جلسه و در کل ۸-۱۰ ساعت برای هر بیمار)، آموزش‌های لازم در مورد رژیم غذایی مناسب، روش استفاده از پمپ، نحوه پر کردن فرم مخصوص ثبت روزانه قند خون، ثبت علائم هیپوگلیسمی داده شد. برای حداقل سه روز اول مطالعه با بیماران در تماس مداوم تلفنی یا حضوری جهت رفع هر گونه مشکل احتمالی در نحوه

¹ Diabetes Control and Complications Trial

² Continuous Subcutaneous Insulin Infusion

³ Multiple Daily Injections

⁴ Conventional

کاهش معنی‌داری نشان داد ($P=0/03$) که نشان دهنده بهبود کنترل قند خون بود. در دوز انسولین مورد نیاز روزانه نیز کاهش آماری معنی‌داری ($P=0/03$) در مقایسه با زمان قبل مطالعه مشاهده شد. نتایج در جدول ۱ نشان داده شده است. هیچ‌کدام از بیماران کاهش وزن واضحی نداشتند و افزایش وزن نیز تنها در یک بیمار و به میزان ۴ کیلوگرم مشاهده شد. تغییرات وزن از نظر آماری معنی‌دار نبود ($P=0/35$) و در هیچ موردی نیز هیپوگلیسمی علامت‌دار مشاهده نشد.

بحث

در مطالعه ما مثل مطالعات قبلی، پمپ انسولین موفق به کنترل قند خون و HbA_{1C} بدون بروز هیپوگلیسمی ویاتغییرات بارز در وزن شد. از آنجایی که پمپ انسولین منجر به بهبودی در روند جذب انسولین و کاهش مقاومت به انسولین در مبتلایان به دیابت نوع ۱ می‌شود [۹] انتظار می‌رود که نیاز روزانه به انسولین کاهش بیابد. معمولاً به هنگام تغییر روش درمانی به پمپ، دوز آغازین انسولین در بزرگسالان تغییر می‌یابد ولی در کسانی که اخیراً تجربه هیپوگلیسمی نداشته‌اند، ضرورتی به کاهش دوز اولیه نیست [۱۰]. بدلیل عدم بروز اخیر هیپوگلیسمی، ما در بیمارانمان دوز اولیه انسولین را تغییر ندادیم ولی در حین استفاده از پمپ، دوز کلی مصرف شده در بیماران ۱۰ واحد کاهش یعنی ۱۵٪ دوز اولیه کاهش یافت و این متناسب با کاهش ۱۴-۳۰٪ در دوز انسولین است که در مطالعات دیگر نیز اشاره شده است [۹، ۱۹، ۲۰].

در مطالعه گذشته نگری که در سال ۲۰۰۰ بر روی ۹۰ بیمار دیابتی نوع ۱ انجام شد، وضعیت کنترل قند این بیماران با استفاده از سنسجش HbA_{1C} قبل و بعد از استفاده از پمپ مقایسه شد و ملاحظه گردید که پس از استفاده از پمپ کنترل قند خون بیماران در مقایسه با تزریق مکرر انسولین (قبل از مصرف پمپ) بهبودی قابل ملاحظه‌ای یافته است [۲۱]. در مطالعه ما نیز این بهبودی بارز بود بطوریکه HbA_{1C} ۱/۵ واحد کاهش یافت.

استفاده از دستگاه و اطمینان از آمادگی بیماران برای استفاده از آن بودیم. پس از اطمینان از کسب آمادگی لازم، بیماران وارد مرحله اصلی مطالعه (پیگیری بمدت ۶ ماه) شدند. در طی ۶ ماه پیگیری، بیماران هر ۲ هفته یکبار ویزیت شده، فرم کنترل قند خون و هیپوگلیسمی ۲ هفته قبل را تحویل داده و فرم جدید دریافت می‌نمودند. در بررسی فرم‌های کنترل قند در صورت نیاز دوز انسولین مصرفی (که انسولین رگولار بود) برحسب نیاز بیمار تنظیم می‌شد. در طی این ۶ ماه علاوه بر اقدامات فوق، تماس مداوم تلفنی با بیماران به منظور ارائه آموزش‌ها و توصیه‌های لازم برقرار بود.

در طی مطالعه، بررسی نمونه خون ناشتا جهت سنسجش FBS قبل از آغاز مطالعه، HbA_{1C} در ابتدای مطالعه، پایان سه ماه و انتهای ۶ ماه توأم با ثبت وزن بیمار انجام گرفت. آزمایش‌های فوق در آزمایشگاه واحد (آزمایشگاه هورمون مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم بیمارستان دکتر شریعتی) بررسی شدند. سنسجش قندخون بوسیله دستگاه اتوآنالیزر به روش آنزیماتیک و با استفاده از کیت پارس آزمون و سنسجش HbA_{1C} بوسیله آنالیزر Drew-DS5 و به روش کروماتوگرافی HPLC انجام شد. این پژوهش توسط کمیته اخلاق پزشکی معاونت پژوهشی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تایید شد. داده‌های طرح پس از تشکیل بانک اطلاعاتی در رایانه، با استفاده از نرم افزار آماری SPSS ویرایش ۱۵ و به روش آزمون آماری Paired T-Test مورد آنالیز قرار گرفتند. مقدار P کمتر یا مساوی ۰/۰۵ به عنوان اختلاف آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

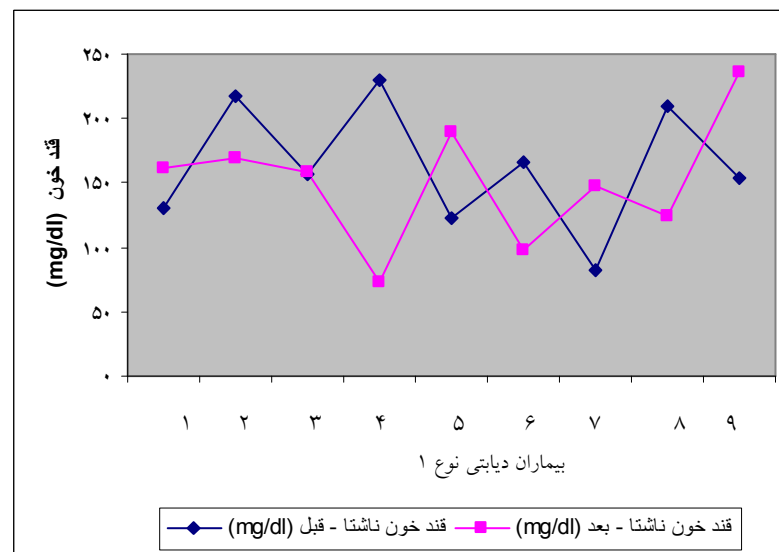
در این مطالعه ۹ بیمار دیابتی نوع ۱ (۲ مرد، ۷ زن) در محدوده سنی ۱۵-۳۹ سال (متوسط ۲۸ سال) بررسی شدند. در ابتدا و در طول مدت پیگیری، مقدار قند خون ناشتا کاهش معنی‌داری نشان نداد ($P=0/41$). وضعیت قند خون ناشتا در این بیماران در شرایط قبل و بعد مطالعه در نمودار ۱ آمده است. میزان HbA_{1C} در طول مدت پیگیری

جدول ۱- اطلاعات ۹ بیمار دیابتی نوع ۱ مورد مطالعه پس از ۶ ماه استفاده از پمپ انسولین

متغیر	ابتدای مطالعه	انتهای ۶ ماه مطالعه
قند خون ناشتا (mg/dl)	۱۶۵ ± ۵۲	۱۴۰ ± ۳۹
(%)HbA _{1c}	۸/۶ ± ۰/۵	۷/۱ ± ۱/۴*
دوز روزانه انسولین (u/day)	۶۶ ± ۱۷	۵۶ ± ۱۵*
وزن (kg)	۶۹ ± ۱۵/۵	۷۰ ± ۱۶

* در روش آنالیز آماری Paired-T Test، مقدار $P \leq ۰/۰۵$ معنی دار در نظر گرفته شد. † مقادیر \pm نشانگر Mean \pm SD هستند.

نمودار ۱- وضعیت قند خون ناشتا قبل و بعد مطالعه در ۹ بیمار دیابتی نوع یک تحت درمان با استفاده از پمپ انسولین



درمان به روش مرسوم بود [۲۲]. در مطالعه ای که با ۲۳ بیمار دیابتی نوع یک جهت مقایسه پمپ با MDI بمدت ۳/۵ ماه انجام شد، هیچگونه تفاوتی بین این دو گروه از نظر بروز هیپوگلیسمی، افزایش وزن و یا بروز کتواسیدوزیس مشاهده نگردید [۲۳]. در ضمن دیده شده تغییرات وزن (اعم از افزایش یا کاهش وزن) گزارش شده در روش پمپ، به راحتی با رعایت رژیم غذایی متعادل، دوز انسولین و فعالیت فیزیکی قابل کنترل می باشد [۲۴]. در مطالعه ما تنها در یک مورد افزایش وزن بارز و در حد ۴ کیلوگرم گزارش شد که با توجه به حجم کم نمونه مورد مطالعه، تاثیر آماری قابل ملاحظه ای نداشت. از جمله سایر مشکلات مصرف پمپ، انتخاب درست بیماران و ارائه آموزش های لازم جهت استفاده صحیح از

بر اساس یک مطالعه متا آنالیز که با بررسی ۱۴ مقاله صورت گرفت مشاهده گردید هرچند که در اکثر مطالعات به دلیل کوتاهی بیش از حد طول مدت درمان، امکان ارزیابی هیپوگلیسمی شدید در طی درمان به روش پمپ وجود نداشت، اما نوسانات قند خون در روش پمپ به میزان قابل ملاحظه ای کمتر از سایر روش ها بود [۱۹]. لازم به ذکر است که در این مطالعه، به جز در دو مورد که طول مدت پیگیری ۲۴ ماه بود، در مابقی طول مدت پیگیری ۶-۲/۵ ماه بود. ما نیز در مطالعه خود با ۶ ماه پیگیری هیچ موردی از هیپوگلیسمی مشاهده نمودیم. از جمله مشکلات کنترل دقیق قند خون، افزایش وزن می باشد، به طوری که براساس مطالعه DCCT افزایش وزن در گروه با کنترل دقیق ۵/۱ در مقایسه با ۲/۴ کیلوگرم در

از جمله مشکلات مصرف پمپ، انتخاب درست بیماران و ارائه آموزش های لازم جهت استفاده صحیح از آن می باشد که این موضوع به ویژه در بیماران خردسال از اهمیت بارزی برخوردار است [۲۴]. اما از آنجایی که افراد مورد مطالعه ما از مدت ها قبل انسولین مصرف می کردند، لذا آموزش های داده شده به بیماران برای استفاده مناسب و صحیح از پمپ احتمالاً تاثیر زیادی در کنترل قند خون نداشته است.

از جمله محدودیت های این مطالعه اینست که به دلیل هزینه بالای پمپ انسولین و نیز محدود بودن بیماران واجد شرایط در دسترس، تعداد محدودی از افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ و به مدت کوتاه تحت پیگیری قرار گرفتند، لذا امکان بررسی کامل از نظر عوارض درمان به روش پمپ نظیر کتواسیدوز، هیپوگلیسمی شدید و افزایش وزن وجود نداشت. گرچه عدم مشاهده هیپوگلیسمی بالینی در این ۹ بیمار و در طول ۶ ماه پیگیری قابل توجه است. درضمن بیماران قبل از ورود به مطالعه تحت درمان با انفوزیون مکرر نبوده اند، لذا نتایج قابل مقایسه با روش انفوزیون مکرر نیست و تنها بهتر بودن نسبت به روش های معمول تزریق انسولین را نشان می دهد. این مطالعه که اولین گزارش رسمی از کنترل قند خون با استفاده از پمپ در ایران می باشد، نشان داد که پمپ انسولین جایگزین مؤثر و مناسبی برای بهبودی و حفظ کنترل قند خون و HbA_{1C} در بیماران دیابتی نوع ۱ می باشد. با این وجود مطالعات دیگر و در حضور گروه کنترل، با حجم نمونه بالاتر، پیگیری طولانی تر، مقایسه با سایر روش های درمانی کنترل قند خون نظیر MDI و با قدرت کافی برای بررسی عوارض، ضروری می باشد.

سپاسگزاری

نویسندگان مقاله از شرکت محترم «ایران بهداشت» به ویژه سرکار خانم دکتر باقری که در امر تهیه و تأمین رایگان پمپ انسولین و سایر ملزومات مورد نیاز طرح و نیز آموزش پمپ به بیماران مطالعه، نهایت همکاری را مبذول داشتند و نیز از پرسنل محترم واحد آموزش مرکز تحقیقات

آن می باشد که این موضوع به ویژه در بیماران خردسال از اهمیت بارزی برخوردار است [۲۵]. اما از آنجایی که افراد مورد مطالعه ما از مدتها قبل انسولین مصرف می کردند، لذا آموزش های داده شده به بیماران برای استفاده مناسب و صحیح از پمپ احتمالاً تاثیر زیادی در کنترل قند خون نداشته است.

از جمله محدودیت های این مطالعه اینست که به دلیل هزینه بالای پمپ انسولین و نیز محدود بودن بیماران واجد شرایط در دسترس، تعداد محدودی از افراد مبتلا به دیابت نوع ۱ و به مدت کوتاه تحت پیگیری قرار گرفتند، لذا امکان بررسی کامل از نظر عوارض درمان به روش پمپ نظیر کتواسیدوز، هیپوگلیسمی شدید و افزایش وزن وجود نداشت. گرچه عدم مشاهده هیپوگلیسمی بالینی در این ۹ بیمار و در طول ۶ ماه پیگیری قابل توجه است. درضمن بیماران قبل از ورود به مطالعه تحت درمان با انفوزیون مکرر نبوده اند، لذا نتایج قابل مقایسه با روش انفوزیون مکرر نیست و تنها بهتر بودن نسبت به روش های معمول تزریق انسولین را نشان می دهد. ناگفته نماند از آنجایی که در مطالعه ما گروه مقایسه وجود نداشت، موکول کردن نتایج فوق با اطمینان به پمپ انسولین ممکن نیست. این مطالعه که احتمالاً اولین گزارش رسمی از کنترل قند خون با استفاده از پمپ در ایران می باشد، نشان داد که پمپ انسولین جایگزین مؤثر و مناسبی برای بهبودی و حفظ کنترل قند خون و HbA_{1C} در بیماران دیابتی نوع ۱ می باشد. مزید بر آنکه با حداقل عارضه هیپوگلیسمی یا افزایش وزن نیز همراه است در ضمن دیده شده تغییرات وزن (اعم از افزایش یا کاهش وزن) گزارش شده در روش پمپ، به راحتی با رعایت رژیم غذایی متعادل، دوز انسولین و فعالیت فیزیکی قابل کنترل می باشد [۲۳]. در مطالعه ما تنها در یک مورد افزایش وزن بارز و در حد ۴ کیلوگرم گزارش شد که با توجه به حجم کم نمونه مورد مطالعه، تأثیر آماری قابل ملاحظه ای نداشت.

ناگفته نماند از آنجایی که در مطالعه ما گروه مقایسه وجود نداشت، موکول کردن نتایج فوق با اطمینان به پمپ انسولین ممکن نیست.

غدد بیمارستان شریعتی، سرکار خانم ها پیمانی و خالقیان

سپاسگزار می باشند.

مآخذ

1. Kaufman FR. Diabetes mellitus. *Pediatr Rev* 1997; 18: 383-92.
2. Diabetes Control and Complications 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; 329:977-86.
3. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KGMM. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *BMJ* 1978; 28: 204-7.
4. Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T. Effect of 1 year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics. *Lancet* 1983; 1: 200-4.
5. Kroc Collaborative Study Group. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. A preliminary multicenter trial. *N Engl J Med* 1984; 311:365-72.
6. Artiles-Sisk A, Buccino J, Pearlman K, Danemann D and the Diabetes Team. Pump therapy in children and teens with type 1 diabetes. *Can J Diabetes Care* 2001; 25: 89A.
7. Weintrob N, Benzaquen H, Shalitin S, Fayman G, Galatzer A, Dickerman Z. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in children with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2001; 44:A26.
8. Howard CP, Pettis D, Schurig JM. Use of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in a pediatric type 1 diabetes mellitus population. *Diabetes* 2000; 49:A359.
9. Bloand 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; 22:1779-84.
10. Kaufman FR, Halvorson M, Miller D, Mackenzie M, Fisher LK, Pitukcheewanont P. Insulin pump therapy in type-1 pediatric patients: now and into the year 2000. *Diabetes Metab Res Rev* 1999; 15:338-52.
11. White NH, Hollander AS, Sadler M, Daniels L. Risks and benefits of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy in children (Abstract). *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2): A66.
12. Ahern J, Boland E, Boane R, Mirandar V, Tamborlane W. Pumps in kids: Safe and successful (Abstract). *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2): A66.
13. Siegel L, Schachner H, Vargas I, Goland R. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy in young children with type-1 diabetes (Abstract). *Diabetes* 2001; 50(Suppl 2):A67.
14. Maniatis AK, Klingensmith GJ, Slover RH, Mowry CJ, Chase HP. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy for children and adolescents: an option for routine diabetes care. *Pediatrics* 2001; 107:351-6.
15. Celona- Jacobs N, Weinzimer S, Pearson M, Hartz D, Katz L, Murphy K. Insulin pump therapy in children: a cautionary tale (Abstract). *Diabetes* 2001; 50 (Suppl 2):A67.
16. Farkas-Hirsch R, Hirsch IB. Continuous subcutaneous insulin infusion: a review of the past and its implementation for the future. *Diabetes Spectrum* 1994; 7: 80-4.
17. Laffel L, Loughlin C, Ramchan-Dani N, Butler D, Laffel N, Levine B, Anderson B. Glycemic challenges of pump therapy in youth with type-1 diabetes (Abstract). *Diabetes* 2001; 50 (Suppl 2): A66-A67.
18. Colquitt JL, Green C, Sidhu MK, Hartwell D, Waugh N. Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technology Assessment* 2004; 43: Executive summary.
19. Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trails. *BMJ* 2002; 324 (733q): 705.
20. Conrad SC, Mearath MT, Gitelman SE. Transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002; 140: 235-40.
21. Bell DS, Ovalle F. Improved glycemic control with use of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple insulin injection therapy. *Endocr Pract* 2000; 615: 357-60.
22. Weight gain associated with intensive therapy in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Diabetes Care* 1988; 11: 567.
23. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Shalitin S, Lazar L, Fayman G. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics* 2003; 112: 559-64.
24. Raile K, Noelle V, Landgraf R, Scharz HP. Weight in adolescents with type 1 diabetes mellitus during continuous subcutaneous insulin infusion therapy. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15:607-12.
25. Liberatore Rdel R Jr, Damiani D. Insulin pump therapy in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82:249-54.