

Insulinpumpebehandling af børn og unge

Reservelæge Carl Henrik Bergholtz, overlæge Birthe Olsen & 1. reservelæge Jesper Johannesen

RESUME

Insulinpumpebehandling på børneafdelinger i Danmark viser en stigning på cirka 500% fra 2002 til 2006 i antallet af pumpebrugere blandt børn og unge. Den nuværende evidens for forbedret insulinbehandling ved brug af insulinpumpe er primært baseret på retrospektive followupstudier. Der savnes solide, længerevarende prospektive, randomiserede og kontrollerede studier, som specielt belyser en eventuel forskel i anvendte resurser fra sundhedsprofessionelle, før der kan siges at være tilvejebragt tilstrækkelig evidens for en effekt af insulinpumpebehandling af børn og unge.

Formålet med al moderne behandling af type 1-diabetes (T1D) er at stile mod en nærnormoglykæmisk glukosemetabolisme. Undersøgelsen *The Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) fra 1994 viste en utvetydig sammenhæng mellem nærnormal metabolisk kontrol og udviklingen af signifikant færre sendiabetiske komplikationer, hvilket også gjaldt børn/unge [1]. Opfølgningen på DCCT, *The epidemiology of diabetes interventions and complications study* har vist, at der på sigt – uafhængigt af den aktuelle metaboliske kontrol – er en lavere komplikationsfrekvens ved et tidligere erhvervet lavt glykeret hæmoglobin (HbA_{1c})-niveau [2]. Resultaterne fra DCCT-studiet har endvidere antydnet, at et svingende blodsukkerniveau formentlig medfører en højere risiko for udvikling af sendiabetiske komplikationer [1], men det er uvist, om svingende blodsukker øger komplikationsrisikoen uafhængigt af HbA_{1c}-niveauet.

Siden begyndelsen af 1920'erne har den primære behandling af T1D været substitutionsterapi med insulin. I forsøget på at regulere og nærnormalisere det daglige blodsukkerniveau har der gennem tiderne været benyttet mange forskellige behandlingsregimer. Behandling med multiple daglige insulininjektioner (MDI) er en udbredt og veldokumenteret behandlingsmetode, men i slutningen af 1970'erne introduceredes med insulinpumpen en ny behandlingsmetode [3, 4]. Insulinpumpebehandling er teoretisk den mest fysiologiske måde at administrere insulin subkutan på. Metoden medfører mindre blodsukker (BS)-udsving, mindre risiko for hypoglykæmiske tilfælde, men formentlig også en større risiko for diabetisk ketoacidose (DKA) [5].

Insulinpumpebehandling har gennem mange år

været et etableret behandlingstilbud til voksne med T1D [6], mens kun meget få børn har fået tilbuddet. Siden 1990'erne er antallet af insulinpumpebehandlede børn steget støt i mange lande, og i øjeblikket behandles ca. 50% af de norske og svenske børn, der har T1D, med insulinpumpe. Insulinpumpebehandling af børn og unge i Danmark er nu også stigende [7].

En nylig opgørelse pr. 1. december 2006 viste en klar tendens til stigning af antallet pumpebrugere på danske hospitaler (**Figur 1**). En stigning på cirka 500% fra 2002 til 2006 [7]. Der findes ingen officielle opgørelser for antal påsatte insulinpumper i 2007, men en uofficiel rundspørge blandt medlemmer af Den Danske Studieggruppe for Børne- og Ungdomsdiabetes identificerede ca. 450 nye insulinpumpebrugere i 2007 blandt danske børn og unge.

Da litteraturen vedrørende behandlingsudfaldet af insulinpumpebehandling af børn og unge har været præget af mange mindre, retrospektive followupstudier med varierende udfald, har vi her kritisk gennemgået den eksisterende litteratur, der sammenligner insulinpumpebehandling (*continuous subcutaneous insulin infusion* (CSII)) med MDI-behandling.

METODE

Søgestrategi

Litteratursøgningen fandt sted i PubMed med søgeordene *insulin pump, insulin pump therapy, insulin pump and children and adolescents, treatment of*

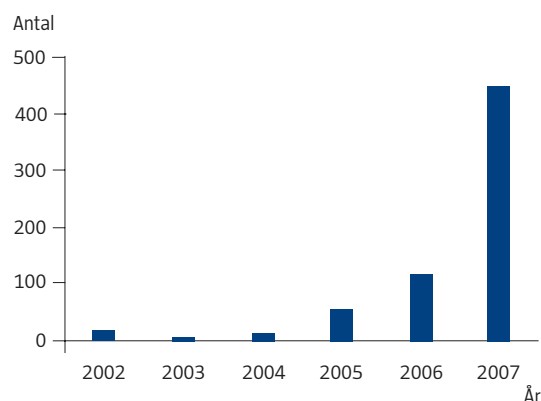
OVERSIGTSARTIKEL

Glostrup Hospital, Børneafdelingen, og Children's Hospital at Westmead, Institute of Endocrinology and Diabetes, Westmead, Sydney

FIGUR 1

Antal påsatte insulinpumper hos børn og unge i Danmark, 2002-2007.

Kilde: 2002-2006: [7]. 2007: Rundspørge blandt landets børneafdelinger.





FAKTABOKS

Insulinpumpens bestanddele og basisfunktioner

Batteridreven pumpe.

Reservoir med hurtigtvirkende insulin.

Infusionsæt til kontinuerlig subkutan insulininfusion.

Mikroprocessorer, der kontrollerer infusionshastighed, samt alarmsystem, der advarer ved pumpeproblemer, f.eks. infusionsstop og lavt insulinniveau i pumpen mv.

Pumpen afgiver en kontinuerlig, individuelt forprogrammeret dosis (basaldosis) insulin.

Ved fødeindtag doserer brugeren selv en måltidsrelateret bolus. Moderne insulinpumper kan i dag udregne et forslag til en måltidsbolus baseret på den enkeltes insulinsensitivitet (kulhydrat-insulin-ratio og korrektionsfaktor), det aktuelle blodsukkerniveau og mængden af kulhydrat i det forestående måltid.

Størrelsesmæssigt som en lille mobiltelefon.

children with diabetes mellitus type 1, continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) og insulin infusion.

Inklusions- og eksklusionsstrategi

Inklusionskriterier: 1) originalpublikationer, der indeholdt data om børn og unge (0-23 år). 2) minimum tre måneders behandling af begge behandlingsregimer. 3) minimum n = 20

Alle inklusionskriterierne skulle være opfyldte for at publikationen blev inkluderet i studiet.

Eksklusionskriterier

1) publikationer, der ikke var på engelsk, dansk eller svensk. 2) publikationer, der indeholdt data, som var baseret på nydiagnostiserede T1DM-patienter (< 6 måneders diabetesvarighed), med henblik på at eliminere effekten af egeninsulinproduktion i remisjonsfasen.

Behandlingsparametre

Metabolisk kontrol: 1) HbA_{1c}, 2) hypoglykæmiske tilfælde (definition: graderet i: a) moderate som »hjælp fra en anden person, dog bevidst« og b) svær som »bevidstløs eller krampende«), 3) DKA-tilfælde (definition: hyperglykæmi og pH < 7,30) og 4) vægtændring.

Psykosociale faktorer: 1) behandlingstilfredshed og 2) livskvalitet.

RESULTAT

I alt er der inkluderet 25 artikler i denne oversigtsartikel, der falder i følgende grupper: fem randomiserede, tre prospektive kontrolmatchede, tre prospektive ikkematchede og 14 retrospektive studier, som omhandlede insulinpumpebehandling hos børn og unge ud af > 1.400 studier, der beskrev insulinpumpebehandling.

Vi har så vidt muligt valgt at gennemgå data fra præpubertale og pubertale T1D-kohorter adskilt, da indikationerne for insulinpumpebehandling oftest er forskellige i disse to alderssegmenter. Resultaterne fra de prospektive studier er summeret i **Table 1**.

Glykeret hæmoglobin

To randomiserede studier, som inkluderede børn under seks år, kunne ikke vise forbedret metabolisk kontrol efter seks måneders varighed. Dog viste *DiMeglio* (2004) en signifikant reduktion i HbA_{1c} for CSII-gruppen efter tre måneders observationstid [8, 9]. *Olsen* (2007) demonstrerede en signifikant reduktion i HbA_{1c}-niveauet over en tremåneders periode i et randomiseret, cross-over-design [10]. Adskillige ikke-randomiserede undersøgelser – en prospektiv, resten retrospektive – har vist signifikant reduktion i HbA_{1c} ved > et års CSII-behandling af børn, der var yngre end ni år [11-14], samt en reduktion i HbA_{1c} i forskellige alderssegmenter under 12-års alderen [15-18]. *Weinzimer* (2004) demonstrerede desuden, at denne reduktion i HbA_{1c} fortsatte yderligere efter tre års followup i aldersgruppen < 7 år [13].

I 2004 viste *Doyle et al* i et randomiseret prospektivt design et signifikant lavere HbA_{1c}-niveau ved CSII-behandling i forhold til MDI over en firemåneders periode blandt patienter i alderen 8-21 år [19]. *Weintrob* (2003) – ligeledes i et randomiseret og prospektivt cross-over-design af 3,5 måneders varighed for hver arm – fandt dog ikke forskel mellem de to behandlingsmodaliteter [20]. Blot to yderligere studier fandt signifikant reduktion i HbA_{1c} i CSII-gruppen, men sammenlignede ikke CSII- og MDI-grupperne direkte [21, 22]. I en dansk prospektiv undersøgelse, som inkluderede patienter i alderen 13-19 år, faldt HbA_{1c} i CSII-gruppen i forhold til MDI efter de første tre måneder, men der var ikke forskel grupperne imellem efter et års varighed [23]. Et lignende mønster er fundet i yderligere to prospektive followup-undersøgelser uden kontrolgrupper [14, 24] samt i en retrospektiv undersøgelse [25], hvor HbA_{1c}-niveauet efter 15 til 36 måneder dog fortsat var signifikant lavere end udgangsniveauet. Yderligere syv retrospektive opgørelser med data fra tre måneder op til otte års observationsvarighed viste en generel tendens til et fald i HbA_{1c} over tid. Disse opgørelser er endvidere karakteriseret ved størst reduktion i HbA_{1c} blandt de individer, der inden behandling havde højest HbA_{1c}-niveau, og som ikke skiftede tilbage til MDI [12, 17, 18, 26-29].

Hypoglykæmiske tilfælde

I flere ikke-randomiserede studier har man påvist et fald i antallet af både moderate og svære hypoglykæ-

mitilfælde hos børn under seks år [11, 13, 15], hvilket dog ikke kunne genfindes i to randomiserede studier [8, 9]. Blandt ældre børn har et enkelt prospektivt studie vist en reduktion i svære hypoglykæmiske tilfælde på knap 50% [22], hvilket dog ikke kunne demonstreres i de øvrige randomiserede eller kontrolmatchede studier [10, 19, 20, 23]. En del ikke-randomiserede studier har dog vist en signifikant reduktion i antallet af hypoglykæmitilfælde med CSII-behandling, hvoraf hovedparten (7/8) var rubriceret som svære tilfælde [12, 14, 16, 21, 24, 26, 29, 30]. Wood (2006) viste, at CSII-brugere, der skiftede tilbage til MDI, havde flere svære insulintilfælde (dog ikke signifikant) på MDI-behandling end under CSII-behandling [28].

Diabetisk ketoacidose

I den præpubertale gruppe kunne hverken randomiserende eller ikke-randomiserende studier demonstrere nogen forskel i frekvensen af DKA-tilfælde sammenlignet (i) med kontroller [9, 19, 20] eller (ii) med perioden inden CSII-behandling [11, 12, 14, 17, 25].

I randomiserede studier, der omhandlede den pubertale gruppe, optrådte der kun sporadiske episoder af DKA [19, 20]. Ej heller blandt de ikke-randomiserede studier kunne der demonstreres signifikante forskelle i DKA-frekvens [12, 21-24, 26, 27, 29].

Vægtændring

I langt hovedparten af de studier, der inkluderede



TABEL 1

Hovedresultaterne fra de inkluderede prospektive studier. Pile angiver ændringer for insulinpumpebehandling i forhold til behandling med multiple daglige insulininjektioner.

Reference	n	Alder, år	Design	Varighed		HbA _{1c}	Hypoglykæmitilfælde	Tilfælde af diabetisk ketoacidose	Ændring i body mass index	QoL
				diabetes	studie					
<i>Randomiserede studier</i>										
Fox et al, 2005 [8]	26	1-6	Rand.	MDI: 19,7±4,1 mdr. CSII: 15,±3,4 mdr.	6 mdr.	→	Milde/ moderate ↑	→	Uopl.	↑
DiMeglio et al, 2004 [9]	42	< 5	Rand.	Mindst 1 år	6 mdr.	3 mdr.: ↓ 6 mdr.: →	→	→		↑ ^a
Olsen et al, 2006 [10]	20	6-12	Rand.	4,9 ± 2,1 år	3 mdr. cross	↓	→	→	Uopl.	Uopl.
Doyle et al, 2004 [19]	32	8-21	Rand.	MDI: 5,6 ± 4,0 år CSII: 6,8 ± 3,8 år	4 mdr.	↓	→	→	→	→
Weintrob et al, 2003 [20]	23	9-14	Rand.	5,8 ± 2,3 år	3,5 mdr. cross	→	→	→	↓	↑
<i>Prospektive studier med kontroller</i>										
Alemzadeh et al, 2004 [21]	80	10-18	Pros.	6,2 ± 3,1 år	1 år	↓	→	→	↑	Uopl.
Boland et al, 1999 [22]	77	12-20	Pros.	MDI: 9,5 ± 3,7 år CSII: 7,7 ± 3,8 år	1 år	↓ i begge grupper men sam- menlignes ikke	↓	→	→	↑
Johannesen et al, 2008 [23]	56	13-19	Pros.	MDI: 7,8 ± 4,0 år CSII: 6,7 ± 3,7 år	1 år	→	→	→	↓	→
<i>Prospektive studier uden kontroller</i>										
Ahern et al, 2002 [14]	161	1-18	Pros.		32 ± 9 mdr.		Svære ↓	→	Uopl.	Uopl.
I	26	1-6		2,3 ± 1,6 år		↓				
II	76	7-11		4,1 ± 2,9 år		↓				
III	59	12-18		4,2 ± 2,8 år		↓				
Willi et al, 2003 [16]	51	5-16	Pros.	4,0 ± 2,6 år	1 år	↓	↓	Uopl.	↑	Uopl.
Júlíusson et al, 2006 [24]	31	10-17	Pros.	6,8 ± 3,2 år	15 mdr.	↓	↓	→	↑	Uopl.

a) Forældrerapporterede tilfredshed med CSII.

Cross = cross-over; CSII = *continuous subcutaneous insulin infusion* (insulinpumpebehandling); HbA_{1c} = glykeret hæmoglobin; MDI = behandling med multiple daglige insulininjektioner; Pros. = prospektivt; QoL = *Quality of life*; Rand. = randomiseret; Uopl. = uoplyst.



FAKTABOKS

Type 1-diabetes

Type 1-diabetes skyldes en immunmedieret destruktion af de insulinproducerende betaceller i pancreas.

Kliniske symptomer på hypoinsulinisme ses, når restbetacellefunktionen udgør 10-20%.

Hypoinsulinisme fører til metabolisk deroute: hyperglykæmi, der ubehandlet fører til diabetisk ketoacidose og død.

børn < 12 år, kunne man ikke demonstrere en ændring eller forskel i body mass index (BMI) under CSII-behandling [9, 11, 12, 14, 25, 28]. Imidlertid viste *Weinzimer* (2004) en lille, dog signifikant reduktion i BMI under CSII-behandling [13], hvorimod *Mack-Fogg* (2005) fandt en signifikant øgning i BMI-scoring ved CSII-behandling [15]. I teenagegruppen fandt *Weintrob* (2003) [20] en lille signifikant vægtøgning i MDI-gruppen og en vægtreduktion blandt CSII-brugerne, hvorimod *Doyle* (2004) ikke påviste forskel [19]. *Johannesen* (2007) påviste en større BMI-tilvækst for CSII-behandlede sammenlignet med MDI-behandlede [23]. Ligeledes kunne der blandt de ikke-randomiserede studier demonstreres såvel vægtstigning [16, 21, 24, 26, 27] samt uændret vægt [12, 22, 28] på CSII-behandling.

Psykosociale faktorer

Kun enkelte studier har søgt at evaluere livskvalitet/behandlingstilfredshed ved CSII-behandling. *Weintrob* (2003) fandt i det pubertale aldersspektrum en øget behandlingstilfredshed på CSII-behandling [20], hvilket ikke kunne genfindes af *Johannesen* (2007) [23], hvorimod *Boland* (1999) i et retrospektivt studie demonstrerede øget livskvalitet ved intensiv behandling uanset regime [22]. Bedre livskvalitet med CSII-behandling fandtes også i *Jütlussons* (2006) ikke-rando-

miserede undersøgelse – dog mest blandt teenagerne [24]. *Valenzuela* (2006) kunne dog ikke demonstrere forskel i livskvalitet mellem CSII- og konventionelt behandlede individer i alderen 5-17 år [31].

Fox (2005) fandt ingen signifikant forskel i diabetes, der var relateret livskvalitet blandt forældre til børn mellem 1-6 år [8], hvorimod *Streisand* (2005) viste, at forældre til MDI-behandlede børn i alderen 9-17 år var mere stressede end forældre til børn på CSII-behandling [32]. *Olsen* (2007) fandt højere patienttilfredshed i CSII-perioden sammenlignet med MDI [10].

DISKUSSION

Formålet med denne oversigt har været kritisk at gennemgå litteraturen vedrørende CSII-behandling af børn og unge. De første rapporter fra slutningen af 1970'erne viste [3, 4], at CSII-behandling var praktisk gennemførlig, og efterfølgende studier op gennem 1980'erne demonstrerede, at CSII-behandling var velaccepteret og syntes at reducere HbA_{1c}-niveauet hos CSII-brugerne – primært voksne og unge med T1D [33]. Efter DCCT-opgørelsen (1994) [1] er CSII-behandling blevet et tiltagende populært værktøj i forsøget på at opnå stram metabolisk glukosekontrol. Desværre er langt den største evidens for effekten af CSII-behandling hos børn og unge baseret på kortvarige, mindre, ikke-randomiserede, retrospektive og ikkekontrollerede opgørelser. Heldigvis er der igennem de seneste par år publiceret flere både randomiserede og matchede kontrolstudier. I herværende oversigt er der opsat nogle simple inklusionskriterier, på baggrund af hvilke vi har inkluderet i alt 25 publikationer.

Det er lidt opsigtsækkende, at ingen af de randomiserede studier har en observationstid over seks måneder [8-10, 12, 19]. Blandt de øvrige seks prospektive studier inkluderede blot tre af disse matchede kontroller [19, 21, 23], dog alle med en studievarighed på et år. Da to tredjedele af alle inkluderede studier var retrospektive og uden kontroller, om end de typisk løb over en længere periode og inkluderede flere patienter, synes litteraturen aktuelt at være lidt sparsom.

Alle artiklerne havde HbA_{1c} som mål for metabolisk kontrol. Næsten alle studier viste et initialt fald i HbA_{1c}, hvilket fastholdtes i de fleste undersøgelser, om end enkelte blot løb over 3-4 måneder. I flere af de randomiserede studier kunne man dog ikke demonstrere en forbedret metabolisk kontrol ved CSII-behandling. Et initialt fald i HbA_{1c} kan formentlig i de fleste undersøgelser tilskrives »undersøgelseeffekten« – at det i begyndelsen er spændende, nyt og interessant, samt at der er flere ambulante besøg i opstartsfasen [23]. Der syntes ikke at være forskel i



Insulinpumpe.



FAKTABOKS

Sundhedsstyrelsens retningslinjer

Sundhedsstyrelsens retningslinjer for anvendelse af insulinpumper (15. februar 2007) sigter mod anvendelse af insulinpumper hos patienter med type 1-diabetes, der ikke kan behandles tilfredsstillende med multiple daglige insulininjektioner, dvs. har glykeret hæmoglobin (HbA_{1c}) > 7,5% under forudsætning af, at dette skyldes ét eller flere af følgende forhold:

Hyppige uforklarlige hypoglykæmitilfælde.

Manglende erkendelse af insulinføling.

Ingen mulighed for kontrol af blodsukkeret om natten ved brug af *Neutral Protamine Hagedorn* (NPH)-insulin eller protraherede insulinanaloger – under forudsætning af at patienten i øvrigt har god komplians og ikke frembyder forhold, der umuliggør sikker brug af insulinpumpen (f.eks. blindhed).

Der nævnes særlige forhold omkring børn, f.eks. stikkeangst, hvor tilbuddet om insulinpumpebehandling ikke alene bør baseres på HbA_{1c}-niveauet.

Ifølge en enquete pr. 1. december 2006 vedrørende brugen af insulinpumpebehandling blandt alle børneafdelinger i Danmark var kriterierne for insulinpumpebehandling i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens anbefalinger [7].

HbA_{1c}-respons mellem den præpubertale og pubertale gruppe, men om fortsat insulinpumpebrug i puberteten – opstartet præpubertalt – vil forbedre den metaboliske kontrol i puberteten, er fortsat uvist. Selv om effekten på HbA_{1c}-niveauet ikke altid holdt over længere tid for alle CSII-brugere, synes der efterhånden at være evidens for, at CSII giver færre blodsukkerudsving [10].

CSII-behandling er i dag en sikker behandling uden en øget risiko for DKA eller svære hypoglykæmiske tilfælde.

Mange studier har vist, at en intensiveret insulinbehandling kan medføre vægtøgning, men litteraturen vedrørende effekten af CSII på børns vægt er modstridende. Formentlig medfører CSII-behandling en bedre livskvalitet og øget behandlingstilfredshed hos patienter og forældre, hvilket primært er relateret til en større frihed i planlægning af måltider og fysisk aktivitet. Resultaterne vedrørende behandlingstilfredshed og ændring i livskvalitet ved insulinpumpebrug er dog ikke entydige.

Den tekniske udvikling af insulinpumper går meget stærkt, og langt hovedparten – hvis ikke alle data fra de inkluderede publikationer er baseret på ældre insulinpumpemodeller, der ikke havde indbygget algoritmer til udregning af måltids- og korrektionsbolus. I dag opstartes alle pumpebrugere med såkaldte »smartpumper«, der kan udregne forslag til både korrektionsbolus ved blodsukkerniveau over målet (ex 6 mmol/l) og måltidsbolus på baggrund af forud indtastede, individuelle oplysninger vedrørende den enkel-

tes insulinsensitivitet (kulhydrat-insulin-ratio og korrektionsfaktor), det aktuelle blodsukkerniveau og mængden af kulhydrat i det forestående måltid. Dette medfører en langt lettere og mere præcis måltidsbolusering, og da netop manglende bolus i forbindelse med måltider er den hyppigste årsag til behandlings-svigt med insulinpumpe, er forventningerne til disse nye insulinpumper store. Dette er ligeledes i overensstemmelse med konklusionerne i NICE-rapporten fra 2003 vedrørende indikationer og evidens for brug af insulinpumper [35]. Randomiserede undersøgelser med brug af disse insulinpumper foreligger endnu ikke. Endeligt er det nu muligt at koble insulinpumpen til en kontinuerlig blodglukosesensor, der sender data til insulinpumpen, som løbende viser blodsukkerniveauet og kan give alarmer ved højt eller lavt blodsukker. Formentlig vil udviklingen i løbet af nogle år føre til klinisk brug af den intelligente insulinpumpe, der semiautomatisk kan styre insulinafgivningen i forhold til det aktuelle blodsukkerniveau [36].

Insulinpumpebehandling er givetvis dyrere end MDI specielt i opstartsfasen, hvor der er udgifter til selve pumpen, uddannelse af personale og initialt øgede ambulante resurser, om end den enkelte konsultation ikke synes at tage længere tid efter opstartsfasen [23]. Om denne øgede omkostning er sin pris værd – både på kort og lang sigt – er naturligvis meget individuelt, hvorfor identificering af egnede insulinpumpebrugere er essentiel. Sluttelig skal det anføres, at CSII-behandling, lige som anden insulinbehandling af danske børn og unge, registreres i Det Danske Register for Børne- og Ungdomsdiabetes. Det vil i fremtiden sikre en kontinuerlig kvalitetssikring af behandlingen og være medvirkende til at udpege egnede kandidater til CSII-behandling.

Det konkluderes, at det generelt er en udfordring at opnå en god metabolisk kontrol hos børn og unge med T1D. Teoretisk set er insulinpumpebehandling en stor fordel for børn og unge, der har en meget varieret hverdag. Imidlertid er der kun sparsom og modstridende evidens for metabolisk kontrol med insulinpumpebehandling af børn og unge, og denne evidens stammer fra data, der er baseret på ældre insulinpumpemodeller, og der foreligger kun få randomiserede studier. Der behøves nye, længerevarende og randomiserede undersøgelser til at undersøge langtidseffekten af insulinpumpebehandling hos børn og unge, specielt med henblik på at udpege egnede patienter til behandlingen. Insulinpumpebehandling med moderne pumper bør gøres til genstand for medicinsk teknologivurdering.

ANTAGET: 13. november 2008

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

- DCCT Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Control and Complications Trial*. *J Pediatr* 1994;125:177-88.
- EDIC Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1-diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: EDICT. *JAMA* 2003;290:2159-67.
- Pickup JC, Keen H, Parsons JA et al. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J* 1978;1:204-7.
- Tamborlane WV, Sherwin RS, Genel M et al. Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump. *N Engl J Med* 1979;300:573-8.
- Hanas R, Ludvigsson J. Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents. *Pediatric Diabetes* 2006;7:32-8.
- 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.
- Olsen BS, Johannessen J. Insulinpumpe til børn med type 1-diabetes. *Ugeskr Læger* 2007;169:1101.
- Fox LA, Buckloh LM, Smith SD et al. A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1-diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1277-81.
- DiMeglio LA, Pottorff TM, Sheryl R et al. A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatrics* 2004;145:380-4.
- Olsen BS, Andersen MM, Mortensen HB et al. Insulin pump treatment in children with type 1-diabetes: a study of patient preferences, satisfaction and metabolic control. *Pediatric Diabetes* 2006;7:37-43.
- Behre T, Postellon D, Wilson B et al. Feasibility and safety of insulin pump therapy in children aged 2 to 7 years with type 1-diabetes: a retrospective study. *Pediatrics* 2006;117:2132-7.
- Nimri R, Weintrob N, Benzaquen H et al. Insulin pump therapy in youth with type 1-diabetes: a retrospective paired study. *Pediatrics* 2006;117:2126-31.
- Weinzimer SA, Ahern JA H, Doyle EA et al. Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1-diabetes: A followup report. *Pediatrics* 2004;114:1601-5.
- Ahern JAH, Boland EA, Doane R et al. Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups. *Pediatric Diabetes* 2002;3:10-5.
- Mack-Fogg JE, Orłowski C, Jospe N. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers and children with type 1-diabetes mellitus is safe and effective. *Pediatric Diabetes* 2005;6:17-21.
- Willi SM, Planton J, Egede L et al. Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1-diabetes. *J Pediatrics* 2003;143:796-801.
- Conrad SC, McGrath MT, Gittleman SE. Transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion in type 1-diabetes mellitus. *J Pediatrics* 2002;140:235-40.
- Rabbone I, Bobbio A, Berger K et al. Age-related differences in metabolic response to continuous subcutaneous insulin infusion in pre-pubertal and pubertal children with Type 1-diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest* 2007;30:477-83.
- Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT et al. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004;27:1554-8.
- Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A et al. 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.
- Alemzadeh R, Ellis JN, Holzum MK et al. Beneficial effects of continuous subcutaneous insulin infusion and flexible multiple daily insulin regimen using insulin glargine in type 1-diabetes. *Pediatrics* 2004;114:91-5.
- Boland EA, Grey M, Oesterle A et al. 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.
- Johannessen J, Eising S, Kohlwe S et al. Treatment of Danish adolescent diabetic patients with CSII – a matched study to MDI. *Pediatric Diabetes* 2008;23:23-8.
- Júlíusson PK, Graue M, Wentzel-Larsen T et al. The impact of continuous subcutaneous insulin infusion on health-related quality of life in children and adolescents with type 1-diabetes. *Acta Paediatrica* 2006;95:1481-7.
- Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL et al. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1-diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1142-6.
- Maniatis AK, Klingensmith GJ, Slover RH et al. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy for children and adolescents: An option for routine diabetes care. *Pediatrics* 2001;107:351-6.
- Hanas R, Adolfsson P. Insulin pumps in pediatric routine care improve long-term metabolic control without increasing the risk of hypoglycaemia. *Pediatric diabetes* 2006;7:25-31.
- Wood JR, Moreland EC, Volkening LK et al. Durability of insulin pump use in pediatric patients with type 1-diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2355-60.
- Reda E, Von Reitzenstein A, Dunn P. Metabolic control with insulin pump therapy: the Waikato experience. *N Z Med J* 2007;120:U2401.
- Bulsara MK, Holman C DÅ J, Davies EA et al. The impact of a decade of changing treatment on rates of severe hypoglycemia in a population-based cohort of children with type 1-diabetes. *Diabetes Care* 2004;10:2293-8.
- Valenzuela JM, Patino AM, McCullough J et al. Insulin pump therapy and health-related quality of life in children and adolescents with type 1-diabetes. *J Pediatric Psychol* 2006;31:650-60.
- Streisand R, Swift E, Wickmark T et al. Pediatric parenting stress among parents of children with type 1-diabetes: the role of self-efficacy, responsibility, and fear. *J Pediatr Psychol* 2005;30:513-21.
- Chantelau E, Spraul M, Muhlhauser I et al. 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;32:421-6.
- Danne T, von Schutz W, Lange K et al. Current practice of insulin pump therapy in children and adolescents – The Hannover recipe. *Pediatr Diabetes* 2006;7:25-31.
- Technology Appraisal No 57. Guidance on the use of continuous insulin infusion for diabetes. February 2003. National Institute for Clinical Excellence, London. www.nice.org.uk (10. juni 2008)
- Hovorka R. Continuous glucose monitoring and closed-loop systems. *Diabet Med* 2006;23:1-12.