

# Использование помповой инсулинотерапии в детской возрастной группе

Консенсус Европейского Общества по Детской Эндокринологии (ESPE), Общества Детской Эндокринологии имени Лоусона Вилкинса (Lawson Wilkins), Международного Общества по изучению Сахарного Диабета у Детей и Подростков (ISPAD), одобренный Американской Диабетической Ассоциацией (ADA) и Европейским Обществом по Изучению Сахарного Диабета (EASD).

MOSHE PHILIP, MD<sup>1</sup>  
TADEJ BATTELINO, MD, PHD<sup>2</sup>  
HENRY RODRIGUES<sup>3</sup>

THOMAS DANNE, MD<sup>4</sup>  
FRANCINE KAUFMAN<sup>5</sup>  
ДРУГИЕ УЧАСТНИКИ ФОРУМА ПО КОНСЕНСУСУ\*

**Ю**ные пациенты с сахарным диабетом, их семьи и те, кто обеспечивает медицинскую помощь продолжают сталкиваться со сложной проблемой в стремлении удержать уровень гликемии в близких к нормальным пределах. Высокие показатели гликемии вместе с повышенным уровнем показателя А1С ассоциируются с хроническими микрососудистыми и макрососудистыми осложнениями. Повторные эпизоды гипогликемии, особенно в раннем возрасте,

могут явиться причиной острых и хронических неблагоприятных явлений со стороны когнитивной функции, а также ассоциироваться с выраженными эмоциональными расстройствами у детей и их родителей. Страх гипогликемии, особенно ночной, может снижать качество жизни (КЖ) семей и подвергать риску усилия по достижению оптимального метаболического контроля.

За последнее десятилетие постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ) завоевала

всё возрастающую популярность среди пациентов с сахарным диабетом. ППИИ является, на сегодняшний день, наиболее физиологичным методом введения инсулина. Данная терапия наиболее близко имитирует профиль нормальной секреции инсулина, а именно, постоянное 24 часовое введение «базального» инсулина, на которое накладывается введение прандиальных «болюсов». Кроме того, ППИИ предоставляет возможность большей гибкости и большей точности введения инсулина по сравнению с многократными инъекциями инсулина (МИИ). Тем не менее, до сих пор существуют разногласия между практикующими диабетологами во всём мире по поводу существования преимуществ ППИИ над МИИ в плане снижения уровня показателя А1С, тяжёлых гипогликемий и количества эпизодов диабетического кетоацидоза (ДКА), а также частоты госпитализаций у детей. Более того, не установлено чётких критериев для помощи врачам в выборе «соответствующих» пациентов для терапии ППИИ.

Для решения этих вопросов Европейское Общество по Детской Эндокринологии (ESPE), Общество Детской Эндокринологии Лоусона Вилкинса (Lawson Wilkins) и Международное Общество по изучению сахарного Диабета у Детей и Подростков (ISPAD) создали панель докторов-экспертов для проведения конференции по консенсусу, одобренную Американской Диабетической Ассоциацией (ADA) и Европейской Ассоциацией по Изучению Сахарного Диабета (EASD).

Для каждой наиболее важной темы были выбраны клинические эксперты для обзора литературы и выработки, основанных на доказательствах, рекомендаций в соответствии с критериями, используемыми ADA. Основные печатные работы, выбранные для каждой темы, имели присвоенный уровень доказательности (указанный в тексте выделением жирным шрифтом) и были проверены экспертной панелью. Данная статья суммирует рекомендации консенсуса, разработанные экспертной панелью, и представляет современное состояние знаний о применении ППИИ у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа.

<sup>1</sup> Институт эндокринологии и диабета, Национальный центр по детскому диабету, Израильский Детский Медицинский Центр Шнейдера (Schneider), Петах Тиква (Petah Tikva), Израиль. <sup>2</sup>Отделение детской эндокринологии, диабета и метаболизма, детский университетский госпиталь, Люблина, Словения; <sup>3</sup>Отдел детской эндокринологии, Медицинская школа университета Индианы, Детская больница Джеймса Уаткомба Рили (James Whitcomb Riley), Индианаполис, Индиана; <sup>4</sup>Diabeteszentrum für Kinder und Jugendliche, Kinderkrankenhaus auf der Bult, Ганновер Германия и <sup>5</sup>Центр диабета, эндокринологии и метаболизма, детская больница, Лос Анжелес, Калифорния.

Корреспонденцию и запросы на перепечатку необходимо направлять профессору Моше Филипу (Prof. Moshe Phillip), Институт эндокринологии и метаболизма, Национальный Центр по Детскому Диабету, Израильский Детский Медицинский Центр Шнейдера (Schneider): 14 Kaplan St., Petah Tikva 49202, Israel. E-mail: mosheph@post.tau.ac.il

Одобрено для публикации 7 марта 2007.

Данный консенсус написан в сотрудничестве с участниками совещания по консенсусу, состоявшемуся в Берлине в апреле 2006 и посвящённому использованию помповой инсулинотерапии в детской возрастной группе, организованным LoopClub от имени Европейского Общества Детской Эндокринологии (ESPE), Общества Детской Эндокринологии Лоусона Вилкинса (Lawson Wilkins) (LWPES), Международного Общества по изучению сахарного диабета у Детей и Подростков (ISPAD) и одобренный Американской Диабетической Ассоциацией (ADA) и Европейской Ассоциацией по изучению Сахарного Диабета (EASD).

\* Полный список участников форума можно найти в разделе БЛАГОДАРНОСТИ.

M.P. получил гонорар от компании Medtronic, оплату консультаций от компании D-Medical и Nilimedix, оплату за лекции от компании Medtronic и исследовательский грант от компании Animas. Он также владеет акциями компаний D-Medical и Nilimedix. T.B. получил оплату за консультации и чтение лекций от компаний Medtronic MiniMed, Johnson и Johnson, Abbott, Novo Nordisk и Elli Lilly. H.R. является членом консультативного совета профессионалов медицины компании Disetronic Medical Systems; он также получил гонорар от компании Disetronic Medical Systems и оплату консультаций компании Roche Diagnostics. T.D. оплату лекций от компаний Abbott, Lifescan, Medtronic, Roche и Bayer, а также исследовательский грант от компании Medtronic. F.K. получил финансирование на исследования от компаний Medtronic MiniMed и Johnson и Johnson. Он также является членом консультативного медицинского совета и получил оплату за консультации от компаний Lifescan, Medtronic MiniMed и Novo Nordisk.

**Сокращения:** ADA – Американская Диабетическая Ассоциация; ППИИ – постоянная подкожная инфузия инсулина; DCCT – исследование контроля диабета и его осложнений; ДКА – диабетический кетоацидоз; EASD – Европейское Общество по Изучению Сахарного Диабета; ESPE – Европейское Общество по Детской Эндокринологии; ISPAD – Международное общество по изучению Сахарного Диабета у Детей и Подростков; LWPES – Общество детской Эндокринологии имени Лоусона Вилкинса; МИИ – многократные инъекции инсулина; QALY – количество лет с приемлемым качеством жизни; КЖ – качество жизни; РКИ – рандомизированное, контролируемое исследование.

В таблицах использована как традиционная, так и международная (SI) системы единиц и факторы пересчёта для многих веществ.

DOI: 10.2337/dc07-9922

© 2007 by the American Diabetes Association.

Таблица 1 — Система уровней доказательности для рекомендаций в клинической практике ADA (воспроизведено из *Diabetes Care* 26 (Suppl. 1): S1, 2003)

Уровень доказательности	Описание
A	<p>Ясное доказательство из правильно проведенных, возможных для обобщения, рандомизированных контролируемых исследований с достаточным количеством выборки, включая:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Доказательства из правильно проведенного многоцентрового исследования</li> <li>Доказательства из метаанализа, который включает в себя уровни качества</li> <li>Непреодолимое не экспериментальное доказательство, например правило «всё или ничего» разработанное Центром Доказательной Медицины Оксфорда*</li> <li>Поддерживающее доказательство из правильно проведенных рандомизированных контролируемых исследований</li> <li>Доказательство из правильно проведенного исследования в одном или нескольких институтах</li> <li>Доказательства из метаанализа, который включает в себя уровни качества анализа</li> </ul>
B	<p>Поддерживающее доказательство из правильно проведенных когортных исследований, включая:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Доказательство из правильно проведенного проспективного когортного исследования или регистра</li> <li>Доказательство из правильно проведенного метаанализа когортных исследований методом случай–контроль</li> </ul>
C	<p>Поддерживающее доказательство из слабо контролируемых или не контролируемых исследований, включая:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Доказательство из рандомизированных клинических исследований с одним или более значительными или тремя или более незначительными методологическими изъянами, которые могли бы лишить научной ценности полученные результаты</li> <li>Доказательство из наблюдательных исследований с большой вероятностью ошибок (таких как набор клинических случаев в сравнении с историческим контролем)</li> <li>Доказательство из серии клинических случаев или клинические случаи</li> </ul> <p>Противоречивое доказательство с весом доказательства поддерживающим рекомендацию</p>
E	Консенсус экспертов или клинический опыт

\*Оба случая — все пациенты умерли до терапии и хотя бы некоторые остались живы на терапии или некоторые пациенты умерли без терапии, и никто не умер на терапии. Пример: использование инсулина в лечении диабетического кетоацидоза.

### ПРЕИМУЩЕСТВА И РИСКИ ППИИ В ТЕРАПИИ ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ — ЧТО МЫ ЗНАЕМ К НАСТОЯЩЕМУ ВРЕМЕНИ

Со времени своего появления существовало немало реальных и воспринимаемых рисков и достоинств ППИИ в сравнении с традиционной терапией МИИ. Выяснению относительного риска препятствовало ограниченное количество сравнительных данных ППИИ и МИИ у детей младшего возраста, дошкольников и подростков с сахарным диабетом 1 типа (С: 1, В: 2). Несмотря на эти ограничения коллективный опыт может помочь в ответе на вопросы касательно относительных рисков ассоциированных с использованием ППИИ у детей этих возрастных групп.

#### Влияние на А1С

Целевым уровнем гликемии при лечении детей и подростков является уровень, который позволит достичь околонормальных значений показателя А1С (ISPAD 2000), который, в свою очередь, служит суррогатным маркером поздних осложнений. Рандомизированные контролируемые исследования

(РКИ) у взрослых пациентов, которые имели наиболее адекватную выборку, продемонстрировали среднее снижение показателя А1С на 0,5–1,2% на терапии ППИИ в сравнении с МИИ (3), но возможность их экстраполяции на педиатрическую популяцию остаётся под вопросом.

Многочисленные наблюдательные исследования, включая 760 пациентов с сахарным диабетом 1 типа, показали снижение показателя А1С на терапии ППИИ (С: 4–27, В: 28). Среднее значение показателя А1С в этих исследованиях сравнимо или ниже среднего значения показателя А1С, полученного в группе подростков в Исследовании Контроля Диабета и Осложнений (DCCT) (А: 29). Тем не менее, большинство этих исследований имело ограниченный срок наблюдения (6–12 месяцев), и только четыре из них имели наблюдательный период от 2 до 5 лет (5,10,16, С: 30). Недавнее большое 3-х летнее наблюдательное исследование показало значительное улучшение показателя А1С после начала ППИИ (С: 31). Другое исследование продемонстрировало продолжительное преимущество ППИИ в отношении гликемического контроля после, в среднем, 4-х лет терапии (В: 28).

Несколько РКИ исследовали преимущества ППИИ перед МИИ. Достоверного различия в показателях А1С между группой ППИИ и МИИ с использованием NPH в качестве базального инсулина в открытом перекрёстном исследовании у детей (В: 32) и подростков (В: 33) с сахарным диабетом 1 типа обнаружено не было. В исследовании с участием дошкольников с сахарным диабетом 1 типа показатель А1С был несколько меньше в группе пациентов на ППИИ по сравнению с группой на МИИ через 3 месяца лечения, но не через 6 месяцев (В: 34). В РКИ длительностью 1 год у детей младшего возраста и дошкольников не было выявлено различий в показателях А1С между группами на ППИИ и МИИ (В: 35). 6-месячное РКИ не смогло показать достоверного снижения показателя А1С между группами детей в возрасте 1–6 лет на лечении ППИИ и МИИ (В: 36). Одно РКИ после 16 недель лечения показало статистически значимое снижение показателя А1С в группе детей и подростков на ППИИ по сравнению с этим показателем как до лечения, так и по сравнению с группой на МИИ с инсулином гларгин (В: 37). Кроме того, было показано статистически достоверное различие в количестве пациентов, достигших целей лечения согласно критериям ADA А1С ≤ 7% между группой пациентов на ППИИ (8 из 16 пациентов) и на МИИ/гларгин (2 из 16). Так как все РКИ имели короткую продолжительность (до 1 года), очень трудно установить является ли помповая инсулинотерапия полезной сама по себе или лучший контроль был достигнут вследствие повышения мотивации, ассоциируемой с использованием новой технологии.

**Рекомендации.** Так как только одно РКИ малой продолжительности наблюдения показало улучшение показателя А1С у педиатрической группы пациентов на терапии ППИИ по сравнению с группой на МИИ, необходимы дальнейшие хорошо контролируемые исследования.

#### Тяжёлая гипогликемия

Достижение оптимального гликемического контроля является особенно трудной задачей у маленьких пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Неадекватный гликемический контроль может вести к широкой вариабельности гликемии и частым эпизодам гипогликемии. Повторные эпизоды гипогликемии у детей ассоциируются с нейрокогнитивной дисфункцией (Е: 38). Широко распространённый среди подростков и семей с детьми, болеющими сахарным диабетом 1 типа, страх гипогликемии может служить барьером для улучшения гликемического контроля (С: 39,40). Угроза поломки помпы, которая может привести к избыточному введению инсулина, была причиной беспокойства на ранней стадии развития ППИИ сразу после начала данной терапии. Инсулиновые помпы современного поколения, которые оборудованы многочисленными системами безопасности, сняли эту проблему.

У взрослых пациентов РКИ показали значительное снижение частоты тяжёлых

гипогликемий на терапии ППИИ (А: 41). У детей, однако, результаты показателя частоты гипогликемий на терапии ППИИ высоко вариабельны. Несколько наблюдательных исследований в педиатрической группе пациентов, большинство из которых имели малую продолжительность наблюдения (до 1 года), показали снижение частоты тяжёлых гипогликемий на ППИИ с сопутствующим снижением показателя А1С (С: 1,31,42; В: 28). Однако, РКИ не показали значительного различия в частоте тяжёлых гипогликемий в группах детей на терапии ППИИ и МИИ (В: 32–37). Возможным объяснением этих данных является тот факт, что эти исследования не имели цели обнаружить различие в гипогликемии. Другим объяснением может служить понимание, что в краткосрочных исследованиях пациенты мотивированы исследовать глюкозу крови более часто, даже ночью, снижая тем самым частоту и тяжесть тяжёлых гипогликемий на терапии ППИИ.

**Рекомендации.** Наблюдательные исследования у детей, но не РКИ, показали, что лечение ППИИ снижает частоту тяжёлых гипогликемий. Постоянный мониторинг глюкозы, несомненно, улучшает возможность мониторинга пациентов на предмет гипогликемии, и будущие контролируемые исследования позволят нам лучше характеризовать гипогликемический риск и преимущества ППИИ у юных пациентов.

#### Вариабельность гликемии

В соответствии с публикациями руководств нескольких организаций (ISPAD и ADA) целевые уровни гликемии у педиатрических пациентов являются одинаковыми лечатся ли они ППИИ или МИИ. Хотя показатель А1С является наиболее принятым маркером для риска развития поздних осложнений, неблагоприятный эффект вариабельности гликемии становится всё более признаваемым (С: 43), не смотря на то, что этот факт подвергается сомнению в DCCT (А: 44).

У взрослых пациентов было показано снижение вариабельности гликемии на терапии ППИИ (С: 45). У детей на ППИИ с постоянным мониторингом глюкозыными сенсорами было продемонстрировано снижение вариабельности гликемии в нескольких, но не во всех исследованиях (С: 15,16,46–51).

**Рекомендации.** Определение влияния вариабельности гликемии на риск развития осложнений должно быть отложено до результатов текущих и будущих исследований. Необходимо проведение большего количества РКИ для подтверждения влияния ППИИ на вариабельность гликемии у детей.

#### Физическая активность и физкультура

Хотя дети и подростки поощряются для проведения регулярных физических упражнений, часто тяжело управлять концентрацией глюкозы плазмы во время длительных периодов физической активности. Последние исследования Children Network (DirecNet) показали,

что риск развития гипогликемии увеличивается как во время, так и в последующую ночь после средней интенсивности аэробных физических нагрузок у детей и подростков продолжительностью 75 минут, находящихся на режиме фиксированного базального инсулина (В: 52,53). В продолжении исследования (С: 54), исследовательская группа DirecNet показала, что риск развития гипогликемии может быть значительно снижен при остановке введения базального инсулина при ППИИ во время физической активности. Несмотря на приостановку введения инсулина во время физической активности, несколько пациентов развили гипергликемию при том, что их уровень кетоновых тел оставался подавленным во время физической нагрузки.

Другое исследование сравнивало длительную стандартизованную нагрузку у пациентов на ППИИ с введением во время физической нагрузки половинной базальной дозой (временный базальный) и временное отключение введения инсулина. Частота гипогликемий во время проведения нагрузки была одинаковой. При этом была отмечена тенденция к повышенной частоте поздних гипогликемий в группе с временным базальным введением (В: 55).

**Выводы.** После подкожного введения, действие аналогов инсулина продлённого действия не может быть приостановлено, тогда как применение ППИИ позволяет временно приостановить введение инсулина во время продолжительной физической нагрузки. Данная возможность должна снижать риск развития связанных с физической нагрузкой эпизодов гипогликемии у пациентов на ППИИ.

#### Прибавка в весе

Несмотря на опасения прибавки в весе на терапии ППИИ, исследования у педиатрических пациентов показали, что ППИИ либо снижает показатель BMI SD, либо не влияет на вес в исследованиях продолжительностью 3,5-12 месяцев (В: 32; С: 7,56) и при повторных наблюдениях в течение 3–4 лет (С: 31; В: 28).

**Выводы.** Краткосрочные исследования не показали прибавки в весе у пациентов на терапии ППИИ, тем не менее, существует необходимость в хорошо контролируемых длительных исследованиях.

#### Метаболические нарушения

У пациентов, использующих ППИИ, имеется потенциально повышенный риск развития ДКА с уровнем 2,7–9 эпизодов на 100 пациенто-лет (С: 56). Тем не менее, как и при МИИ, ДКА может быть предотвращён у пациентов на терапии ППИИ при помощи опубликованных руководств по предотвращению ДКА (Е: 57), которые рекомендуют частый мониторинг кетонов в моче или сыворотке крови, мониторинг гликемии и соответствующие действия при сопутствующих заболеваниях. В Норвегии у детей с сахарным диабетом национальный показатель заболеваемости ДКА (4 на 100 пациенто-лет) не изменился, не смотря на уве-

личение использования ППИИ с 5% в 2001 до 38% в 2005 (С: 58).

**Рекомендации.** Необходимы РКИ для оценки того, насколько юные пациенты на ППИИ более уязвимы для метаболических нарушений. Тем не менее, ДКА должен иметь возможность к предотвращению у пациентоа на ППИИ с использованием опубликованных руководств по предупреждению ДКА.

#### Реакции в месте инфузии

Не смотря на то, что небольшое количество исследований систематически показывали липогипертрофии, раздражение кожи, инфекцию мест введения инсулина и рубцовые изменения у детей, более 15 исследований у взрослых пациентов определяли частоту инфекции, раздражения кожи в месте введения катетера. Уровень раздражения и инфицирования кожи составил от 0,06 до 12 на пациента в год (В: 2).

**Вывод.** Попытки снизить риск раздражения, рубцовых изменений и инфекции должны включать в себя строгое соблюдение правил подготовки места инфузии, введения катетера и смены мест введения.

#### Психологические проблемы

Применение ППИИ может потребовать многого от пациентов и их семей. Источниками семейного стресса могут быть как постоянная необходимость быть доступными для специалистов здравоохранения, так и дополнительные расходы на терапию ППИИ. Кроме того, дополнительные навыки и наблюдение необходимые школьнику со стороны школьного персонала, могут добавить стресс и напряжённость во взаимоотношения между семьёй ребёнка и школьным персоналом.

Доказательство, полученное из исследований с использованием различных оценочных инструментов качества жизни, удовлетворённости пациента и удовлетворённости связанной с заболеванием указывает на то, что эти параметры или не изменяются, или улучшаются у пациентов на терапии ППИИ (В: 34,36; С: 25,59–65). Метаанализ, который исследовал метаболическое и психологическое влияние терапии ППИИ и включал в себя пять исследований у детей, не выявил стойких различий в показателях страха, депрессии, уровня качества жизни, самооценки и функционирования семьи (В: 2). В качественных исследованиях с использованием техники стандартизованных интервью у пациентов, перешедших с МИИ на ППИИ, родители детей младшего возраста указали на большую свободу, гибкость и естественность, появившуюся в их жизни совместно со снижением уровня родительского стресса и беспокойства по поводу общей заботы о ребёнке (С: 66). Несколько других исследований обнаружили, что ППИИ снижает родительскую тревогу (С: 61,62,67). Кроме того, подростки, которые находятся на терапии ППИИ, указали на высокий уровень удовлетворённости в связи с более выраженным чувством кон-

троля, независимостью, более редкими жалобами на здоровье, повышенную гибкость в диете и повседневной активности (С: 20). Одно не рандомизированное исследование с использованием анкеты Качество Жизни при Диабете у Молодых (DQOL) и Оценки Детской Депрессии (С: 1) и другое РКИ у детей с диабетом с использованием Стрессового Индекса Воспитания (Parenting Stress Index) и Краткой Оценкой Симптомов (the Brief Symptom Inventory) (С: 46) не обнаружили достоверного улучшения в качестве жизни у детей и их родителей после начала ППИИ терапии. Тем не менее, авторы этих публикаций указали на то, что использование менее объективных анкет и анкет с более открытыми вопросами, так же как и интервью могли бы дать другие результаты.

Большинство исследований оценивавших качество жизни были проведены у детей младшего возраста, где заботу о заболевании полностью взяли на себя родители. Очень небольшое количество исследований было проведено с участием подростков. Однако, терапия ППИИ может быть полезной для тревожных родителей, хотя её преимущество для подростков должно быть исследовано в дальнейшем.

Тревоги по поводу сложности помповой терапии и связанные с этим проблемы управления менее знающими и опытными людьми, которые ухаживают за пациентом, доказаны, как необоснованные. Наоборот, показано, что наибольшее снижение показателя А1С и менее тяжёлые гипогликемии наблюдаются у 7 летних детей на терапии ППИИ, когда присмотр днём осуществляет няня, а не мама (С: 10).

Вывод. Не смотря на интенсивную природу терапии ППИИ, качество жизни на терапии ППИИ либо такое же, либо выше по сравнению с детьми на лечении МИИ.

Клинический опыт показывает, что случаи выбора пациента/семьи прекратить лечение ППИИ и перейти на терапию МИИ, редки у детей во всех возрастных группах (В: 28,35,36; С: 64,56).

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТЕРАПИИ ППИИ У ПЕДИАТРИЧЕСКОГО ПАЦИЕНТА

Нижеследующее суммирует консенсус рекомендаций, собранных панелью экспертов.

### Начало терапии ППИИ

Решение о начале помповой инсулинотерапии должно быть принято совместно ребёнком, родителем(ями) и диабетологической командой. Все дети, страдающие сахарным диабетом 1 типа, являются потенциальными кандидатами для терапии ППИИ. Не существует нижней границы возраста, ограничивающей начало применения терапии ППИИ (Е).

Время начала помповой терапии остаётся важным решением для семьи и команды профессионалов из-за оптимизации вероятности

успешного применения и хороших результатов (В: 28). Необходимость применения терапии ППИИ должна обсуждаться в следующих случаях:

1. Повторяющиеся тяжёлые гипогликемии (С: 1,4)
2. Широкая вариабельность уровней гликемии независимо от уровня А1С (С: 50)
3. Субоптимальный контроль диабета (например, уровень А1С превышает целевое значение для данного возраста) (С: 1)
4. Микрососудистые осложнения и/или факторы риска макрососудистых осложнений (А: 68,69)
5. Хороший метаболический контроль при режиме инсулинотерапии, который не соответствует стилю жизни (Е)

Другие обстоятельства, при которых применение терапии ППИИ может быть полезным, включают в себя следующие:

1. Дети младшего возраста, особенно новорожденные (В: 34–36; С: 10,12,13)
2. Подростки с нарушениями пищевого поведения (Е)
3. Дети и подростки с выраженным феноменом «утренней зари»
4. Дети с иглофобией
5. Беременные подростки; идеально – планирующие беременность (А: 70)
6. Пациенты склонные к кетозу (С: 71)
7. Участвующие в соревнованиях спортсмены (Е)

### Рекомендации

1. Для начала и наблюдения за ребёнком на терапии ППИИ необходима многодисциплинарная диабетологическая команда, которая имеет опыт в помповой инсулинотерапии (Е).
2. Необходимо частый контакт между семьёй/ребёнком и диабетологической командой в первые 24 часа после начала помповой терапии (Е).
3. Терапия ППИИ может быть успешно начата во время установки диагноза (А: 72; С: 73; В: 74) или в любое другое время впоследствии (А: 70; В: 34–36).
4. Родитель(и) ребёнка, опекун и дневная няня должны иметь желание и возможность обеспечить поддержку, необходимую для успешного проведения терапии ППИИ.
  - Психологическая нестабильность в семье или эмоциональные проблемы у ребёнка являются причинами для того, чтобы отложить начало помповой инсулинотерапии (Е).
  - Недостаток доступности родителя днём не является противопоказанием для начала терапии ППИИ у детей, так как другие люди, осуществляющие присмотр, могут быть обучены управлению помповой терапией (С: 10).

### Поддержка терапии ППИИ

Ребёнок и люди, осуществляющие присмотр, должны быть обучены следующему:

1. Диетотерапии, включая подсчет/оценку углеводов
2. Принципам базис/болюсной терапии
3. Действию инсулина и неисправностям помпы
4. Признакам гипогликемии и способам её купирования, признакам гипергликемии
5. Эффектам физической активности и физических упражнений на уровень гликемии
6. Управлению диабетом во время других заболеваний

### Рекомендации

1. Люди, осуществляющие присмотр за ребёнком, должны быть оценены для того, чтобы быть уверенными в надлежащем исполнении ими своих обязанностей, ответственности за управление помпой и частое измерение глюкозы крови (Е).
2. Дети и их опекуны должны получать начальное и текущее обучение по предупреждающим симптомам, стратегиям предупреждения ДКА и разрешениям проблем, связанных с инсулиновой помпой.
3. Дети, подростки и их опекуны должны получать начальное и текущее обучение по функциям помпы, правильному введению инфузионного набора и использованию помповых катетеров от профессионалов в области инсулиновых помп.
  - Пациенты и их семьи должны быть проинструктированы извещать своего доктора о боли, воспалении, гнойном выделении или повторяющемся раздражении в области инфузии.
  - Необходимо, чтобы соответствующий тренинг для подростков и молодых людей, использующих терапию ППИИ, включал дискуссию об использовании в интимных ситуациях.
4. Необходимо обсуждать с детьми и их опекунами возможность прибавки в весе при улучшении гликемического контроля.

## ПЕРСОНАЛИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ ППИИ

### Выбор инсулиновой помпы

На выбор инсулиновой помпы будет влиять опыт и удобство определённой модели для диабетологической команды, также как и персональные предпочтения пациента и его семьи. Такая функция помпы, как автоматический калькулятор болюса на еду или коррекцию, основанный на соотношениях инсулин/углеводы, на факторе чувствительности к инсулину, является полезной функцией, которая поможет близким пациента, например, дедушкам и бабушкам, няням. Возможность просмотра из памяти инсулиновой помпы болюсов инсулина, потребления углеводов,

использованных в калькуляторе болюса, и уровней гликемии может быть полезным для тактики ведения пациентов и контроля диабета, особенно для подростков, которые часто пропускают болюсное введение инсулина и неаккуратно ведут дневник диабета (С:19).

#### **Функции помпы, которые должны быть приняты во внимание:**

1. Малый шаг базальной дозы для новорожденных и детей младшего возраста
  - Некоторые помпы позволяют делать шаг дозы инсулина в 0,025 или 0,05 МЕ/час, что особенно важно при низкой суточной дозе инсулина.
2. Достаточный объём резервуара
  - Достаточный объём резервуара может быть важен, особенно у подростков с высокой суточной потребностью в инсулине.
3. Прямая связь с домашним глюкометром
  - Прямая связь с домашним глюкометром может быть полезна для помп с калькулятором болюса, однако, при этом необходимо принимать во внимание точность глюкометра.
4. Функция сигнала тревоги
  - Сигнал тревоги напоминает ребёнку о пропуске болюсного введения инсулина на еду.
5. Водонепроницаемость оболочки помпы
  - Водонепроницаемость оболочки помпы должна учитываться для детей, которые занимаются водными видами спорта, когда возможно случайное погружение помпы в воду.

#### **Определение типа и концентрации используемого инсулина**

Использование в терапии ППИИ аналогов инсулина короткого действия ведёт к незначительному, но достоверному снижению показателя А1С по сравнению с использованием растворимого (regular) инсулина короткого действия; кроме того, аналоги инсулина короткого действия предпочтены взрослыми пациентами (В: 75). Оба инсулиновых аналога – инсулин лизпро и инсулин аспарт одобрены для использования в терапии ППИИ во многих странах. Аналоги инсулина короткого действия доступны только в концентрации 100 МЕ/мл (U100).

#### **Рекомендации**

1. Хотя не существует данных контролируемых исследований у детей, использование аналогов инсулина короткого действия рекомендовано для терапии ППИИ (Е).
  - Склонные к кетозу пациенты могут получить преимущество от более длительного эффекта обычного инсулина короткого действия. В качестве альтернативы возможна инъекция базального инсулина, такого как инсулин гларгин или левемир для снижения риска ДКА.

2. Только для новорожденных или детей младшего возраста, а также при низкой потребности в инсулине, например в периоде «медового месяца» может понадобиться разведение инсулина (Е) совместимым раствором для разведения.

- При симулированной постоянной инфузии инсулина было обнаружено, что разведения U10 и U50 инсулина аспарт U100 стабильны 7 дней при температуре 37°C (С: 76).
  - Хотя подобные исследования с разведениями инсулина лизпро (с использованием стерильного Растворителя ND-800) ещё не опубликованы разведённый инсулин лизпро был успешно применён в единичных случаях (В: 35; С: 77).
3. Во избежание ошибок дозирования и бактериального обсеменения разведения U50 и U10 должны использоваться только в тех случаях, когда необходимо очень малое количество инсулина для почасового введения (<0,2 МЕ/час) (Е).

#### **Выбор катетера**

Выбор инфузионных наборов и пластырей зависит от возраста и индивидуальных особенностей. Дети и подростки, часто занимающиеся физическими упражнениями и физической активностью на улице, предпочитают отсоединяемые катетеры.

Для минимизации дискомфорта при введении инфузионного катетера применяются несколько подходов, включая местные анестетики, прикладывание льда, автоматическое введение, отвлечение внимания и введение во время сна.

#### **Свойства катетера, которые необходимо принимать во внимание, включают в себя следующие:**

1. Длина иглы
  - Подкожно-жировой слой у детей обычно значительно меньше, чем у взрослых. Поэтому предпочтительная длина иглы 6-8 мм.
  - В случае частого смещения катетера или, в случае если результат лечения с помощью ППИИ хуже ожидаемого, необходимо подумать о более длинных иглах/катетерах, или попробовать катетеры с углом введения < 90°, особенно у подростков.
2. Тип иглы
  - Дети, испытывающие страх от постоянного пребывания стальной иглы могут предпочесть тefлоновые катетеры, хотя применение катетеров со стальными иглами может сопровождаться менее частой непроходимостью (контролируемых исследований недостаточно).
3. Длина катетера
  - Длина катетера инфузионного набора должна быть индивидуально подобрана для каждого ребёнка и его/её активности.

#### **Рекомендации**

1. Необходимо попробовать несколько вариантов длины катетера. При сомнениях, необходимо попробовать использовать сначала более короткий катетер (Е).
2. Для новорожденных и детей раннего возраста длина катетера не должна быть настолько большой, чтобы представлять собой риск удушья (Е).
3. Для предотвращения случайного смещения катетера от тянущего усилия, необходимо использовать петлю из катетера (хвост свиной) или дополнительный пластырь у места инфузии для большей надёжности крепления катетера (Е).

#### **Расчёт суточной потребности инсулина при переходе с МИИ на ППИИ**

Начальная доза инсулина базируется на суточной дозе инсулина до использования инсулиновой помпы в соответствии с результатами частых исследований глюкозы крови до и после еды, а также ночью. Чем больше доза инсулина, необходимая при лечении МИИ (в единицах инсулина на килограмм), тем большим будет снижение дозы инсулина при переходе на терапию ППИИ.

#### **Рекомендации**

1. У детей с хорошим гликемическим контролем и редкими эпизодами гипогликемии суточная доза инсулина может потребовать снижения на 10–20% (С: 12,42,78).
2. У пациентов с частыми эпизодами гипогликемии суточная доза должна быть снижена на 20% (Е).

#### **Расчёт базальной дозы инсулина**

Выработка базального уровня инсулина у здоровых предназначена для удовлетворения не связанной с приёмом пищи потребности ребёнка в инсулине. Базальный инсулин регулирует продукцию глюкозы печенью. При терапии МИИ доза базального инсулина составляет 30–50% от суточной дозы инсулина. При правильной дозе базального инсулина все приёмы пищи (включая лёгкие закуски) потребуют введения болюсного инсулина на еду и, наоборот, пропуск еды не приведёт к развитию гипогликемии.

#### **Рекомендации**

1. Базальная доза инсулина обычно составляет 30–50% от суточной дозы инсулина (Е).
2. Суточная доза инсулина должна программироваться почасовыми интервалами в соответствие с суточными изменениями чувствительности к инсулину (Е).
  - Суточные изменения чувствительности к базальному инсулину зависят от возраста (С: 78; В: 79).
  - Подростки и молодые люди обычно имеют профиль базального инсулина в виде двойной волны (сниженная чувствительность к инсулину в период времени с 5:00–9:00 утра и, в меньшей степени, в позднее послеобеденное время

[феномен «утренней зари» и феномен «сумерек»]).

- Для детей младшего возраста часто требуется больше базального инсулина между 21:00 и полночью (С: 78,80,81).

3. Необходима предельная осторожность при программировании прандиальных болюсов внутри базальной дозы инсулина для приёмов пищи, которые происходят в одно и то же время каждый день, так как при пропуске или задержке приёма пищи может случиться эпизод гипогликемии (Е).

### Расчёт дозы и выбор времени введения прандиального (болюсного) инсулина

Необходимым условием для успешного расчёта болюсной дозы инсулина является метод точного подсчёта содержания углеводов в принимаемой пище и закуских (подсчёт углеводов) (С: 82). Прандиальные болюсы зависят от количества углеводов в принимаемой пище также как от суточного изменения чувствительности к инсулину, текущих значений глюкозы крови и планируемой физической активности. Обычно количество инсулина на грамм углеводов наибольшее по утрам (завтрак).

### Рекомендации

1. Пациенты на ППИИ должны знать метод для расчёта соответствующей дозы инсулина.
  - Существуют разнообразные алгоритмы, которые помогают рассчитать соотношения инсулина к углеводам (С: 83)
  - Введение более семи болюсов в день ассоциировалось со значительно меньшими уровнями показателя А1С (С: 80)
  - Болюс двойной волны может быть полезен при приёме пищи, которая всасывается постепенно, как например пицца, фасоль или пицца с большим содержанием жиров (С:84).
2. Прандиальный болюс должен быть рассчитан так, чтобы удерживать физиологическую вариацию постпрандиального уровня гликемии. Например, показатель гликемии через 2 часа после еды на 30–40 мг/дл (1,67–2,2 ммоль/л) выше и возвращается к препрандиальному уровню через 4 часа после еды (Е).
3. Родители детей младшего возраста или детей, у которых невозможно предсказать количество съеденной пищи, могут предпочесть введение болюса после еды (С: 85) для того, чтобы подобрать подходящую для фактически съеденной пищи дозу инсулина. Однако, если родители часто забывают ввести инсулин после приёма пищи, то введение болюса после еды не стоит приветствовать (С: 86).

### Расчёт корректирующей дозы

Корректирующая доза инсулина зависит от чувствительности к инсулину и целевого уровня гликемии. Она рассчитывается на основании разности между текущим уровнем показателя

гликемии и желаемого показателя уровня гликемии. Как и в случае прандиальных болюсов, существуют формулы для вычисления факторов чувствительности к инсулину (С: 83). Некоторые модели инсулиновых помп имеют уже встроенные калькуляторы, предназначенные для этих целей, тогда как другие модели требуют ручного вычисления или использования других приспособлений (С: 25,87).

Длительность активности действия инсулиновых аналогов составляет 4–6 часов, с основной активностью в течение первых 3 часов после инъекции, после которой следует хвост с нисходящим эффектом действия инсулина. Многие новые помпы позволяют пользователям устанавливать показатель времени «активности инсулина» на различный уровень. Большинство пациентов использует этот показатель от 3 до 6 часов. Те пациенты, которые стремятся к жёсткому контролю, предпочитают более короткое время действия, тогда как, те, кто более озабочены эпизодами гипогликемии стремятся к более длительному действию инсулина.

Частое введение болюсов ассоциировано с лучшим гликемическим контролем (80). Предполагаемые преимущества различных по профилю и времени введения болюсов к настоящему времени только должны быть установлены в детской возрастной группе.

### Рекомендации

1. Новорожденные и дети младшего возраста обычно более чувствительны к инсулину по сравнению с детьми старшего возраста и подростками и, поэтому, требуют меньше инсулина для коррекции гипергликемии (Е).
2. При определении болюсной дозы инсулина необходимо принимать во внимание «активный инсулин» предыдущей болюсной дозы для предотвращения «накопления» коррекционных болюсов инсулина (Е).
  - Продолжительность действия болюсов с большим содержанием инсулина обычно большая по времени по сравнению с небольшими по объёму инсулина болюсами.
  - Если инсулиновая помпа не имеет функции учёта «активного инсулина» повторный корректирующий болюс не должен вводиться ранее чем через 2 часа после введения первого болюса.
3. Если корректирующий болюс не смог снизить уровень гликемии в течение 2 часов после его введения, особенно при наличии кетоза, необходимо **немедленно ввести корректирующую дозу инсулина** с помощью шприц-ручки или шприца и поменять инфузионный набор (Е). Это является наиболее важным, так как большинство эпизодов ДКА у пользователей инсулиновых помп, предотвращены только с помощью такого простого измерения гликемии. Анализ на кетоны необходим в случае длительного периода гипергликемии, недомогания, тошноты/рвоты (Е). Для предотвращения

метаболических нарушений наиболее подходящим является анализ крови на кетоны (исследование на β-гидроксибутират). Если этот анализ недоступен, достаточно исследования на кетоны в моче (исследование на ацетоацетат) (С: 88).

### Мониторинг пациентов на терапии ППИИ

**Рекомендации.** После начала терапии ППИИ необходим частый контакт с командой специалистов по лечению диабета для оценки и оптимизации терапии ППИИ (Е). Плановые амбулаторные визиты должны включать следующее:

1. Оценка гликемического контроля (А1С, показатели гликемии и эпизоды гипогликемии)
2. Прибавка в весе
3. Среднесуточная доза инсулина (за 7 дней) – сравнение с весом
4. Среднесуточная доза базального инсулина (должна быть 0,2–0,4 МЕ/час для детей младшего возраста; 0,4–0,6 МЕ/час для детей в препубертате и 0,8–1,2 МЕ/час для подростков)
5. Соотношение инсулин-углеводы
6. Корректирующая доза и целевые уровни гликемии
7. Среднее количество болюсов в день (для оценки пропущенных болюсов)
8. Соотношение базального и болюсного инсулина
9. Постпрандиальные показатели гликемии и показатели гликемии ночью
10. Насколько введённые в калькулятор болюса показатели углеводов соответствуют возрасту ребёнка?

### Прекращение терапии ППИИ

**Рекомендации.** О временном или постоянном прекращении терапии ППИИ необходимо подумать при следующих обстоятельствах (Е):

1. Желание ребёнка вернуться на терапию инъекциями инсулина
2. Состояния, которые могут поставить ребёнка в ситуацию риска
  - Повторный ДКА вследствие неправильного использования инсулиновой помпы
  - Неэффективное использование инсулиновой помпы (например, повторяющиеся пропущенные болюсы, неадекватное количество исследований глюкозы крови или смен инфузионного набора)
  - Намеренная передозировка инсулина для вызова гипогликемии
  - Повторные инфекции места инфузии

### Экономическая эффективность

На сегодняшний день не существует опубликованных сравнительных данных по анализу экономической эффективности и экономических преимуществ терапии ППИИ и терапии МПИИ у детей с сахарным диабетом 1 типа. Такого рода исследования необходимы. Исследования, проведённые у взрослых пациентов,

учитывали расходы на инсулиновые помпы, инфузионные наборы, батарейки и картриджи с инсулином и сравнивались с лечением инсулином (флаконы или картриджи) и шприцами, используемыми при терапии МИИ. В большинстве стран цена на инсулиновую помпу и связанные с ней расходные материалы выше чем стоимость терапии МИИ. Кроме того, команда по лечению диабета должна ожидать дополнительных личных расходов за потраченное время на обучение, тренинг и последующую поддержку пользователей инсулиновых помп.

Два метаанализа у взрослых пациентов (A: 89; B: 2) на терапии ППИИ обнаружили достоверное снижение средней показателя A1C по сравнению с теми, кто лечился МИИ. Используя снижение показателя A1C на 0,5% у пациентов с ППИИ. Scuffham *et al.* (90) сконструировали модель Markov для оценки стоимости и результатов лечения ППИИ по сравнению с МИИ. Основным параметром результата такого лечения было количество лет с приемлемым качеством жизни (quality-adjusted life years (QALYs)). Используя симуляцию Monte Carlo для 10 000 гипотетических пациентов с более чем 8 годами месячных циклов (предположительное время жизни инсулиновой помпы), средний пациент, использующий ППИИ мог рассчитывать на дополнительные 0,48 ± 0,2 QALYs по сравнению с пациентами на МИИ с повышением стоимости на £11,461 ± 3,656 (22,800 ± 7,200\$) на каждый QALY. Используя модель диабета Центра по Исследованию Результатов (Center for Outcomes Research, Basel, Switzerland) для описания распространённости и прогрессирования диабетических осложнений, Roze *et al.* (C: 91) выявили, что лечение ППИИ ассоциировалось улучшением показателя количества лет с приемлемым качеством жизни на 0,76 ± 0,19 лет по сравнению с теми, кто лечился МИИ, с повышением стоимости на \$25,648 (51 000\$ U.S.) на дополнительный QALY. Однако, необходимо отметить, что исследования, включённые в данный метаанализ для вычисления экономической эффективности, были опубликованы несколько лет назад до выведения на рынок современных инсулиновых помп и, что более важно, данные модели никогда не валидировались по отношению к реальным, продолжительным, проспективным, контролируемым исследованиям. Таким образом, ценность этих моделей остаётся под вопросом. Более того, более современные исследования показывают, что терапия ППИИ ассоциируется с меньшим количеством эпизодов гипогликемии (A: 89; C: 92–94). Даже если приведённые выше модели и являются точными, то, что экономически эффективно для взрослых пациентов, может не быть экономически эффективным для детей в связи с дополнительными вмешательствами, необходимыми для детей и их семей.

Необходимо учитывать следующие показатели при оценке экономических преимуществ ППИИ: острые осложнения, например, частота тяжёлых гипогликемий и ДКА (включая госпи-

тализацию и скорую помощь [C: 58]); поздние осложнения как микро- так и макрососудистые (исследование макрососудистых осложнений EDIC [B: 95]); прямые расходы на расходные материалы; не прямые расходы, связанные с потерей доходов родителей; расходы других людей, которые осуществляют присмотр и помощь и расходы на членов диабетологической команды.

**Выводы.** На сегодняшний день недостаточно данных для окончательного вывода о экономической эффективности терапии ППИИ у педиатрических пациентов.

## Выводы

На сегодняшний день существует только очень небольшое количество продолжительных исследований по применению инсулиновых помп у детей и подростков, и почти все эти исследования являются наблюдательными.

Подавляющее большинство этих исследований, данные о которых приводились в этом консенсусе, включали в себя многодисциплинарную команду обученных специалистов, что обычно недоступно в общей практике педиатров или в практике детских эндокринологов, не связанных с научными институтами. Данный факт может служить предупреждением при назначении терапии ППИИ. Тем не менее, основываясь на существующих доказательствах и опыте членов экспертной панели, терапия ППИИ может быть подходящей для детей и молодых людей всех возрастов с той необходимой поддержкой, которую может оказать персонал. Терапия ППИИ у детей и подростков может ассоциироваться с улучшением гликемического контроля и качества жизни (QOL). Данная терапия представляет собой не больший а, может быть, и меньший риск по сравнению с лечением МИИ. Минимизация рисков применения ППИИ подразумевает собой то же, что способствует безопасности всех пациентов с сахарным диабетом 1 типа, включая должное обучение, частый мониторинг глюкозы крови, внимание к диете и физическим нагрузкам и поддержание контактов с диабетологической командой. Дополнительное снижение риска может быть возможно с применением современных сенсоров постоянного мониторинга глюкозы, и, почти наверняка, будет снижаться и дальше по мере развития этой технологии и возможного развития систем введения инсулина по типу «замкнутой петли».

**Благодарности** — ESPE, LWPES и ISPAD выражают благодарность за поддержку в проведении встречи компаниям Medtronic Minimed, Animas Corporation, Novo Nordisk A/S, Abbott Diabetes Care, Eli Lilly & Company, Amylin Pharmaceuticals Inc., Roche Diagnostics GmbH, Sooil Development Co. Ltd и Smith Medical Deutschland GmbH.

## Участники форума по консенсусу

Совторами в создании данного консенсуса были:

Holley Allen (Springfield, MA), Shin Amemiya (Saitama, Japan), Bruce Buckingham (Stanford, CA), Fergus Cameron (Parkville, Victoria, Australia), Francesco Chiarelli (Chiety, Italy), Nathaniel Clark (Alexandria, VA), Carine de Beaufort (Luxembourg), Dorothee Deiss (Berlin, Germany), Knut Dahl-Joergensen (Oslo, Norway), Larry Fox (Jacksonville, FL), Ragnar Hanas (Uddevalla, Sweden), Przemyslaw Jarosz-Chobot (Katowice, Poland), Lori Laffel (Boston, MA), Margaret Lawson (Ottawa, Ontario, Canada), Johnny Ludvigsson (Linköping, Sweden), Michel Polak (Paris, France), Kenneth Robertson (Glasgow, U.K.), Shlomit Shalitin (Petah Tikva, Israel), William Tamborlane (New Haven, CT), и Joseph Wolfsdorf (Boston, MA).

## Ссылки:

1. Boland EA, Grey M, Oesterle A, Fredrickson L, Tamborlane WV: Continuous subcutaneous insulin infusion: a new way to lower risk of severe hypoglycemia, improve metabolic control, and enhance coping in adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22:1779–1784, 1999
2. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, Seshadri R: Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* 26:1079–1087, 2003
3. Hanaire-Broutin H, Melki V, Bessieres-Lacombe S, Tauber JP: Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens using insulin lispro in type 1 diabetic patients on intensified treatment: a randomized study: the Study Group for the Development of Pump Therapy in Diabetes. *Diabetes Care* 23:1232–1235, 2000
4. 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* 107:351–356, 2001
5. Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T: Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and DIABETES CARE, VOLUME 30, NUMBER 6, JUNE 2007 1659 adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26:1142–1146, 2003
6. Sulli N, Shashaj B: Continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with diabetes mellitus: decreased HbA1c with low risk of hypoglycemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 16:393–399, 2003
7. Willi SM, Planton J, Egede L, Schwarz S: Benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 143:796–801, 2003
8. Liberatore R Jr, Perlman K, Buccino J, Artilis-Sisk A, Daneman D: Continuous subcutaneous insulin infusion pump treatment in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17:223–226, 2004
9. Mack-Fogg JE, Orłowski CC, Jospe N: Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers and children with type 1 diabetes

- mellitus is safe and effective. *Pediatr Diabetes* 6:17–21, 2005
10. Weinzimer SA, Ahern JH, Doyle EA, Vincent MR, Dziura J, Steffen AT, Tamborlane WV: Persistence of benefits of continuous subcutaneous insulin infusion in very young children with type 1 diabetes: a follow-up report. *Pediatrics* 114:1601–1605, 2004
  11. Tubiana-Rufi N, de Lonlay P, Bloch J, Czernichow P: Remission of severe hypoglycemic incidents in young diabetic children treated with subcutaneous infusion. *Arch Pediatr* 3:969–976, 1996
  12. Litton J, Rice A, Friedman N, Oden J, Lee MM, Freemark M: Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 141: 490–495, 2002
  13. Shehadeh N, Battelino T, Galatzer A, Naveh T, Hadash A, de Vries L, Phillip M: Insulin pump therapy for 1–6 year old children with type 1 diabetes. *Isr Med Assoc J* 6:284–286, 2004
  14. Battelino T, Ursic-Bratina N, Bratanic N, Zerjav-Tansek M, Avbelj M, Krzisnik C: The use of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) as the treatment of choice in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev* 1 (Suppl. 3):537–539, 2004
  15. Deiss D, Hartmann R, Hoeffe J, Kordonouri O: Assessment of glycemic control by continuous glucose monitoring system in 50 children with type 1 diabetes starting on insulin pump therapy. *Pediatr Diabetes* 5:117–121, 2004
  16. Saha ME, Huuppone T, Mikael K, Juuti M, Komulainen J: Continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 15:1005–1010, 2002
  17. Schiaffini R, Ciampalini P, Spera S, Cappa M, Crino A: An observational study comparing continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and insulin glargine in children with type 1 diabetes. *Diabete Metab Res Rev* 21:347–352, 2005
  18. Doyle Boland EA, Steffen AT, Tamborlane WV: Case study: contrasting challenges of insulin pump therapy in a toddler and adolescent with type 1 diabetes. *Diabetes Educ* 31:584–590, 2005
  19. Pankowska E, Skorka A, Szybowska A, Lipka M: Memory of insulin pumps and their record as a source of information about insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 7:308–314, 2005
  20. Low KG, Massa L, Lehman D, Olshan JS: Insulin pump use in young adolescents with type 1 diabetes: a descriptive study. *Pediatr Diabetes* 6:22–31, 2005
  21. Grylli V, Hafferl-Gattermayer A, Wagner G, Schober E, Karwautz A: Eating disorders and eating problems among adolescents with type 1 diabetes: exploring relationships with temperament and character. *J Pediatr Psychol* 30:197–206, 2005
  22. Grylli V, Wagner G, Hafferl-Gattermayer A, Schober E, Karwautz A: Disturbed eating attitudes, coping styles, and subjective quality of life in adolescents with type 1 diabetes. *J Psychosom Res* 59:65–72, 2005
  23. Mannucci E, Rotella F, Ricca V, Moretti S, Placidi GF, Rotella CM: Eating disorders in patients with type 1 diabetes: a meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 28:417–419, 2005
  24. Peveler RC, Bryden KS, Neil HA, Fairburn CG, Mayou RA, Dunger DB, Turner HM: The relationship of disordered eating habits and attitudes to clinical outcomes in young adult females with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 28:84–88, 2005
  25. Glaser NS, Iden SB, Green-Burgeson D, Bennett C, Hood-Johnson K, Styne DM, Goodlin-Jones B: Benefits of an insulin dosage calculation device for adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17:1641–1651, 2004
  26. Moreland EC, Tovar A, Zuehlke JB, Butler DA, Milaszewski K, Laffel LM: The impact of physiological, therapeutic and psychosocial variables on glycaemic control in youth with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17:1533–1544, 2004
  27. Tamborlane WV, Fredrickson LP, Ahern JH: Insulin pump therapy in childhood diabetes mellitus: guidelines for use. *Treat Endocrinol* 2:11–21, 2003
  28. Wood JR, Moreland EC, Volkening LK, Svoren BM, Butler DA, Laffel LMB: Durability of insulin pump use in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 29:2355–2360, 2006
  29. Diabetes Control and Complications Trial 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* 125:177–188, 1994
  30. Hanas R, Adolfsson P: Insulin pumps in pediatric routine care improve long-term metabolic control without increasing the risk of hypoglycemia. *Pediatr Diabetes* 7:25–31, 2006
  31. Nimri R, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R, Fayman G, Phillip M: Insulin pump therapy in youth with type 1 diabetes: a retrospective paired study. *Pediatrics* 117: 2126–2131, 2006
  32. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Shalitin S, Lazar L, Fayman G, Lilos P, Dickerman Z, Phillip M: Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics* 112:559–564, 2003
  33. Cohen D, Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, Fayman G, Phillip M: Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in adolescents with type I diabetes mellitus: a randomized open crossover trial. *J Pediatr Endocrinol Metab* 16:1047–1050, 2003
  34. DiMeglio LA, Pottorff TM, Boyd SR, France L, Fineberg N, Eugster EA: A randomized, controlled study of insulin pump therapy in diabetic preschoolers. *J Pediatr* 145:380–384, 2004
  35. Wilson DM, Buckingham BA, Kunselman EL, Sullivan MM, Paguntalan HU, Gitelman SE: A two-center randomized controlled feasibility trial of insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Care* 28:15–19, 2005
  36. Fox LA, Buckloh LM, Smith SD, Wysocki T, Maura N: A randomized controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 28:1277–1281, 2005
  37. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JA, Vincent M, Tamborlane WV: A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 27:1554–1558, 2004
  38. Bober E, Buyukgebiz A: Hypoglycemia and its effects on the brain in children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Rev* 2:378–382, 2005
  39. Marrero DG, Guare JC, Vandagriff JL, Fineberg NS: Fear of hypoglycemia in the parents of children and adolescents with diabetes: maladaptive or healthy response? *Diabetes Educ* 23:281–286, 1997
  40. Nordfeldt S, Ludvigsson J: Fear and other disturbances of severe hypoglycaemia in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 18:83–91, 2005
  41. Hoogma RP, Hammond PJ, Gomis R, Kerr D, Bruttomesso D, Bouter KP, Wiefels KJ, de la Calle H, Schweitzer DH, Pfohl M, Torlone E, Krinelke LG, Bolli GB, on behalf of the 5-Nations Study Group: Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycaemic control and quality of life: results of the 5-nations trial. *Diabet Med* 23:141–147, 2006
  42. Ahern JA, Boland EA, Doane R, Ahern JJ, Rose P, Vincent M, Tamborlane WV: Insulin pump therapy in pediatrics: a therapeutic alternative to safely lower HbA1c levels across all age groups. *Pediatr Diabetes* 3:10–15, 2002
  43. Hirsch IB, Brownlee M: Should minimal blood glucose variability become the gold standard of glycemic control? *J Diabetes Complications* 19:178–181, 2005
  44. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL: The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 29:1486–1490, 2006
  45. Pickup JC, Kidd J, Burmiston S, Yemane N: Determinants of glycaemic control in type 1 diabetes during intensified therapy with multiple daily insulin injections or continuous subcutaneous insulin infusion: importance of blood glucose variability. *Diabete Metab Res Rev* 22:232–237, 2006
  46. Jaha GS, Karaviti LP, Anderson B, Smith EO, Donaldson S, McGirk TS, Haymond MW: 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* 7:876–884, 2005
47. Alemzadeh R, Palma-Sisto P, Parton EA, Holzum MK: Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple dose of insulin regimen display similar patterns of blood glucose excursions in pediatric type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 7:587–596, 2005
  48. Heptulla RA, Allen HF, Gross TM, Reiter EO: Continuous glucose monitoring in children with type 1 diabetes: before and after insulin pump therapy. *Pediatr Diabetes* 5:10–15, 2004
  49. Lepore G, Dodesini AR, Nosari I, Trevisan R: Effect of continuous subcutaneous insulin infusion vs multiple daily insulin injection with glargine as basal insulin: an open parallel long-term study. *Diabetes Nutr Metab* 17:84–89, 2004
  50. Weintrob N, Schechter A, Benzaquen H, Shalitin S, Lilos P, Galatzer A, Phillip M: Glycemic patterns detected by continuous subcutaneous glucose sensing in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus treated by multiple daily injections vs continuous subcutaneous insulin infusion. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158: 677–684, 2004
  51. Schaepleynck-Belicar P, Vague P, Simonin G, Lassmann-Vague V: Improved metabolic control in diabetic adolescents using the continuous glucose monitoring system (CGMS). *Diabet Metab* 29:608–612, 2003
  52. The DirecNet Study Group: Impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 147:528–534, 2005
  53. The DirecNet Study Group: The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone levels in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 29: 20–25, 2006
  54. Tansey M, Tsalikian E, Beck RW, Fiallo-Scharer R, Janz K, Fox L, Wilson D, Weinzimer S, Tamborlane W, Steffes M, Xing D, Ruedy K, the Diabetes Res in Children Network (DirecNet) Study Group: Stopping basal insulin during exercise markedly reduces the risk of hypoglycemia in children with type 1 diabetes on insulin pump therapy (Abstract). *Diabetes* 55: A240, 2006
  55. Admon G, Weinstein Y, Falk B, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R, Fayman G, Zigel L, Constantini N, Phillip M: Exercise with and without an insulin pump among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 116:e348–e355, 2005
  56. Hanas R, Ludvigsson J: Hypoglycemia and ketoacidosis with insulin pump therapy in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 7 (Suppl. 4):32–38, 2006
  57. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA, American Diabetes Association: Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 29:1150–1159, 2006
  58. Margeisdottir HD, Larsen JR, Brunborg C, Dahl-Jorgensen K: Nationwide improvement in HbA1c and complication screening in a benchmarking project in childhood diabetes (Abstract). *Pediatr Diabetes* 7 (Suppl. 5):18, 2006
  59. McMahon SK, Airey FL, Marangou DA, McElwee KJ, Carne CL, Clarey AJ, Davis EA, Jones TW: Insulin pump therapy in children and adolescents: improvements in key parameters of diabetes management including quality of life. *Diabet Med* 22:92–96, 2005
  60. Hoogma RP, Spijker AJ, van Doorn-Scheele M, van Doorn TT, Michels RP, van Doorn RG, Levi M, Hoekstra JB: Quality of life and metabolic control in patients with diabetes mellitus type 1 treated by continuous subcutaneous insulin infusion or multiple daily insulin injections. *Neth J Med* 62:383–387, 2004
  61. Kamoi K, Miyakoshi M, Maruyama R: A quality-of-life assessment of intensive insulin therapy using insulin lispro switched from short-acting insulin and measured by an ITR-QOL questionnaire: a prospective comparison of multiple daily insulin injections and continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Res Clin Pract* 64:19–25, 2004
  62. Peyrot M, Rubin RR: Validity and reliability of an instrument for assessing health-related quality of life and treatment preferences: the Insulin Delivery System Rating Questionnaire. *Diabetes Care* 28: 53–58, 2005
  63. Rudolph JW, Hirsch IB: Assessment of therapy with continuous subcutaneous insulin infusion in an academic diabetes clinic. *Endocr Pract* 8:401–405, 2002
  64. Weintrob N, Shalitin S, Phillip M: Why pumps? Continuous subcutaneous insulin infusion for children and adolescents with type 1 diabetes. *Isr Med Assoc J* 6:271–275, 2004
  65. Rizvi AA, Petry R, Arnold MB, Chakraborty M: Beneficial effects of continuous subcutaneous insulin infusion in older patients with long-standing type 1 diabetes. *Endocr Pract* 7:364–369, 2001
  66. Sullivan-Bolyai S, Knaf K, Tamborlane W, Grey M: Parents' reflections on managing their children's diabetes with insulin pumps. *J Nurs Scholars* 36:316–323, 2004
  67. Maniatis AK, Toig SR, Klingensmith GJ, Fay-Itzkowitz E, Chase HP: Life with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy: child and parental perspectives and predictors of metabolic control. *Pediatr Diabetes* 2:51–57, 2001
  68. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 139:804–812, 2001
  69. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353:2643–2653, 2005
  70. Burkart W, Hanker JP, Schneider HPG: Complications and fetal outcome in diabetic pregnancy: intensified conventional versus insulin pump therapy. *Gynecol Obstet Invest* 26:104–112, 1998
  71. Steindel BS, Roe TR, Costin G, Carlson M, Kaufman FR: Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in children and adolescents with chronic poorly controlled type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 27:199–204, 1995
  72. Pozzilli P, Crino A, Schiaffini R, Manfrini S, Fioriti E, Coppolino G, Pitocco D, Visalli N, Corbi S, Spera S, Suraci C, Cervoni M, Matteoli MC, Patera IP, Ghirlanda G, The IMDIAB Group: A 2-year pilot trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus intensive insulin therapy in patients with newly diagnosed type 1 diabetes (IMDIAB 8). *Diabetes Technol Ther* 5:965–974, 2003
  73. De Beaufort CE, Houtzagers CM, Bruining GJ, Aarsen RS, den Boer NC, Grose WF, van Strik R, de Visser JJ: Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus conventional injection therapy in newly diagnosed diabetic children: two-year follow-up of a randomized, prospective trial. *Diabet Med* 6:766–771, 1989
  74. Skogsberg L, Lindman E, Fors H, for the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: Comparison in metabolic control and quality of life of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections in children at onset of type 1 diabetes mellitus (Abstract). *Pediatr Diabetes* 7 (Suppl. 5):65, 2006
  75. Colquitt J, Royle P, Waugh N: Are analogue insulins better than soluble in continuous subcutaneous insulin infusion? Results of a meta-analysis. *Diabet Med* 20: 863–866, 2003
  76. Jorgensen D, Solbeck H, Harboe E: Dilution of Novolog (insulin aspart 100 U/ml) with NPH medium for small dose use in continuous subcutaneous insulin infusion does not affect in-vitro stability (Abstract). *Diabetes* 54 (Suppl. 1):A102, 2005
  77. Bharucha T, Brown J, McDonnell C, Gebert R, McDougall P, Cameron F, Werther G, Zacharin M: Neonatal diabetes mellitus: insulin pump as an alternative management strategy. *J Paediatr Child Health* 41:522–526, 2005
  78. Conrad SC, McGrath MT, Gitelman SE: Transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 140:235–240, 2002
  79. Danne T, Battelino T, Kordonouri O, Hanas R, Klinkert C, Ludvigsson J, Barrio R, Aebi C, Gschwend S, Mullis PE, Schumacher U, Zumsteg U, Morandi A, Rabbone I, Cherubini V, Toni S, de Beaufort C, Hindmarsh P, Sumner A, van Waarde WM, van den Berg N, Phillip M: A cross-sectional international survey of continuous subcutaneous insulin infusion in 377 children and adolescents with type 1

- diabetes mellitus from 10 countries. *Pediatr Diabetes* 6:193–198, 2005
80. Danne T, Battelino T, Jarosz-Chobot P, Kordonouri O, Pankowska E, Phillip M, the PedPump Study Group: The Ped- Pump Study: a low percentage of basal insulin and more than five daily boluses are associated with better centralized HbA1c in 1041 children on CSII from 17 countries (Abstract). *Diabetes* 54 (Suppl. 1):A453, 2005
  81. Boland E, Ahern JH, Aher JJ, Vincent MR: Pumps and kids: basal requirements for excellent metabolic control (Abstract). *Diabetes* 51 (Suppl. 2):A3, 2002
  82. Waldron S, Hanas R, Palmvig B: How do we educate young people to balance carbohydrate intake with adjustments of insulin? *Horm Res* 57 (Suppl. 1):62–65, 2002
  83. Davidson PC: *The Insulin Pump Therapy Book: Insights from the Experts*. Fredrickson L, Ed. Sylmar, CA, MiniMed Technologies, 1995
  84. Chase HP, Saib SZ, MacKenzie T, Hansen MM, Garg SK: Post-prandial glucose excursions following four methods of bolus insulin administration in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 19:317–321, 2002
  85. Rutledge KS, Chase HP, Klingensmith GJ, Walravens PA, Slover RH, Garg SK: Effectiveness of postprandial Humalog in toddlers with diabetes. *Pediatrics* 100:968–972, 1997
  86. Burdick J, Chase HP, Slover RH, Knievel K, Scrimgeour L, Maniatis AK, Klingensmith GJ: Missed insulin meal boluses and elevated hemoglobin A1c levels in children receiving insulin pump therapy. *Pediatrics* 113:e221–e224, 2004
  87. Kaufman FR, Halvorson M, Carpenter S: Use of a plastic insulin dosage guide to correct blood glucose levels out of the target range and for carbohydrate counting in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 8:1252–1257, 1999
  88. Laffel LM, Wentzell K, Loughlin C, Tovar A, Motltz K, Brink S: Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabet Med* 23:278–284, 2006
  89. 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* 324:705, 2002
  90. Scuffham P, Carr L: The cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion compared with multiple daily injections for the management of diabetes. *Diabet Med* 20:586–593, 2003
  91. Roze S, Valentine WJ, Zakrzewska KE, Palmer AJ: Health-economic comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection for the treatment of type 1 diabetes in the UK. *Diabet Med* 22:1239–12345, 2005
  92. Bode BW, Sabbah HT, Gross TM, Fredrickson LP, Davidson PC: Diabetes management in the new millennium using insulin pump therapy. *Diabete Metab Res Rev* 18 (Suppl. 1):S14–S20, 2002
  93. Linkeschova R, Raoul M, Bott U, Berger M, Spraul M: Less severe hypoglycaemia, better metabolic control, and improved quality of life in type 1 diabetes mellitus with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) therapy: an observational study of 100 consecutive patients followed for a mean of 2 years. *Diabet Med* 19:746–751, 2002
  94. DeWitt DE, Hirsch IB: Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 289:2254–2264, 2003
  95. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B, Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 353:2643–2653, 2005