

Medical Sciences 2021 Vol. 9 (3), p. 106-114

| | | |
|---|--|---|
| <p>e-ISSN: 2345-0592 Online issue Indexed in <i>Index Copernicus</i></p> | <p>Medical Sciences</p> <p>Official website: www.medicosciences.com</p> |  |
|---|--|---|

Insulin pump therapy for type 1 diabetes mellitus treatment.

Advantages and disadvantages

Ligita Bespalovaitė¹, Giedrius Putriūnas¹, Vaida Vaitiekūnaitė¹

¹Lithuanian University of Health Sciences, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

Abstract

Diabetes is an emerging health problem, both in developing and developed countries and has an enormous economic and social impact. Type 1 diabetes is a disease in which autoimmune destruction of pancreatic β -cells leads to insulin deficiency. Controlling blood glucose with an acceptable range is a major goal of therapy. Despite advances in injection equipment and modern insulin formulations with favourable pharmacokinetic profiles, there remain limitations in the flexibility and responsiveness of injected insulin. Some patients can make appropriate adjustments to their dose of rapid-acting insulin. However, adjustments are usually constrained by the increments in the dose of insulin that are able to be administered and the patient's ability to perform calculations to account for meals and to correct for glucose concentrations outside a healthy range. These constraints are particularly apparent in people with type 1 diabetes as insulin requirements can vary significantly and rapidly. Insulin pumps have been developed to address these shortcomings. Insulin pump therapy, also known as continuous subcutaneous insulin infusion, is an important and evolving form of insulin delivery, which is mainly used for people with type 1 diabetes. However, even with modern insulin pumps, errors of insulin infusion can occur due to pump failure, insulin infusion set blockage, infusion site problems, insulin stability issues, user error, or a combination of these. Meta-analyses and randomised controlled trials have reported improvements in glycaemic control using insulin pump therapy compared to multiple daily injections. These include reductions in blood glucose, reduced hypoglycaemia, lower glycated haemoglobin (HbA1c), lower insulin requirements, and improved quality of life. The greatest motivating factor for people with type 1 diabetes to use an insulin pump is to improve their diabetes control. There are numerous benefits in using insulin pump therapy rather than multiple daily injections. However, it is important to recognise that there may also be some disadvantages. Users are therefore exposed to significant and potentially fatal hazards: interruption of insulin infusion can result in hyperglycemia and ketoacidosis; conversely, delivery of excessive insulin can cause severe hypoglycemia.

Keywords: diabetes mellitus, type 1, insulin pump therapy, treatment.

Insulino pompos terapija pirmo tipo cukrinio diabeto gydymui.

Privalumai ir trūkumai

Ligita Bespalovaitė¹, Giedrius Putriūnas¹, Vaida Vaitiekūnaitė¹

¹Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, medicinos fakultetas, Kaunas, Lietuva

Santrauka

Diabetas yra didėjanti sveikatos sistemos problema tiek besivystančiose, tiek ir išsivysčiusiose šalyse bei turi didžiulį ekonominį ir socialinį poveikį. 1 tipo cukrinis diabetas yra liga, kai kasos β ląstelių autoimuninis sunaikinimas sukelia insulino trūkumą. Gliukozės kiekio kraujyje kontroliavimas tinkamose ribose yra pagrindinis gydymo tikslas. Nepaisant padarytos pažangos atliekant insulino injekcijas ir naudojant šiuolaikines insulino pompas, pasižyminčias gerais farmakokinetikos profiliais, insulino injekcijų lankstumas ir reaktyvumas išlieka riboti. Kai kurie pacientai gali tinkamai koreguoti greito veikimo insulino dozę, tačiau koregavimą paprastai riboja insulino dozės, kurias galima vartoti, padidėjimas dėl įvairių priežasčių. Paciento galimybės atlikti skaičiavimus bei pakeitimus yra labai svarbios, reikia atsižvelgti į maistą ir koreguojamą gliukozės koncentraciją, kuomet gliukozės kiekis kraujyje yra smarkiai nukrypęs nuo siektinos ribos. Šie apribojimai ypač akivaizdūs žmonėms, sergantiems 1 tipo cukriniu diabetu, nes insulino poreikis jiems gali smarkiai ir greitai skirtis. Šiems trūkumus bandant pašalinti buvo sukurtos insulino pompos. Insulino pompos terapija, taip pat žinoma kaip nuolatinė poodinė insulino infuzija, yra svarbi ir besivystanti insulino tiekimo forma, kuri daugiausia naudojama žmonėms, sergantiems 1 tipo cukriniu diabetu. Tačiau net ir naudojant šiuolaikines insulino pompas, insulino infuzijos paklaidos gali atsirasti dėl pačios insulino pompos gedimo, insulino infuzijos sistemos mechaninio blokavimo, kateterio įdėjimo vietos problemų, insulino pasisavinimo problemų, pompos vartotojo klaidų ar įvairių galimų derinių. Metaanalizės ir atsitiktinių imčių kontroliuojami tyrimai parodė, kad pagerėja glikemijos kontrolė naudojant insulino pompos terapiją, palyginti su daugkartinėmis injekcijomis kasdien. Tai apima gliukozės kiekio kraujyje sumažėjimą, sumažėjusią hipoglikemiją, mažesnę gliukoto hemoglobino (HbA1c) kiekį, mažesnę insulino poreikį ir pagerėjusią gyvenimo kokybę. Didžiausias motyvuojantis veiksnys žmonėms, sergantiems 1 tipo cukriniu diabetu, naudoti insulino pompą yra pagerinti diabeto kontrolę. Yra daugybė naudos naudojant insulino pompos terapiją, o ne kelias injekcijas kasdien. Tačiau svarbu pripažinti, kad gali būti ir tam tikrų trūkumų. Todėl vartotojams insulino pompos gali kilti didelis ir potencialiai mirtinas pavojus: nutraukus insulino infuziją, gali pasireikšti hiperglikemija ir ketoacidozė; atvirkščiai, per didelis insulino kiekis gali sukelti sunkią hipoglikemiją.

Raktažodžiai: cukrinis diabetas, pirmas tipas, insulino pompos terapija, gydymas.

Ivadas

Cukrinis diabetas yra didelė visuomenės problema, kuri visame pasaulyje artėja prie epidemijos. Visame pasaulyje lėtinių, neužkrečiamų ligų paplitimas didėja nerimą keliančiu greičiu. Diabetu sergančių žmonių skaičiaus siejamas su nutukimu ir nesveiko gyvenimo būdo paplitimu. Naujausi skaičiavimai rodo, pasaulyje yra apie 415 milijonai diabetu sergančių žmonių, tikimasi, kad iki 2040 metų jis padidės iki 642 milijonų.[1] Diabetas sukelia daugelio sistemų komplikacijas, kuomet pažeidžia smulkiąsias kraujagysles ir sukelia komplikacijas, tokias kaip: retinopatiją, nefropatiją ir neuropatiją. Bei taip pat ir makrovaskulines komplikacijas, tokias kaip išeminė širdies liga, insultas ir periferinių kraujagyslių ligos.[2] Žmonių ankstyvas sergamumas, mirtingumas, sumažėjusi gyvenimo trukmė, didelės finansinės išlaidos gydymui, tai priežastys, kodėl cukrinis diabetas svarbi ir aktuali problema visuomenės sveikatos sistemai. Dauguma nacionalinių ir tarptautinių sveikatos įstaigų ir diabeto asociacijų išpėjimų yra pagrįsti gyvenimo būdo pokyčiais ir streso mažinimu, kurie gali užkirsti kelią diabetui.[3]

Etiologija

Pirmo tipo cukrinio diabeto etiologija yra vis dar nežinoma, manoma, kad yra genetinis polinkis, turintis tvirtą ryšį su specifiniais HLA aleliais, ypač DRB103-DQB10201 ir DRB 10401 – DQB10302H.[4] Rizika susirgti pirmo tipo cukriniu diabetu be šeiminės istorijos yra maždaug 0,4 procentai, tuo tarpu sergančios motinos turi riziką, kad jų vaikai sirgs nuo 1 iki 4 procentų, o sergančio tėvo nuo 3 iki 8 procentų. Jei abu tėvai yra sergantys pirmo tipo cukriniu diabetu, tuomet rizika išauga iki 30 procentų.[5] Monozigotiniams dvyniams rizika susirgti pirmo tipo diabetu per pirmus dešimt metų po dvyniui nustatytos diagnozės yra 30 procentų, o

susirgti viso gyvenimo metu yra apie 65 procentai.[6]

Rizikos grupėse pastebima, kad virusai ar kiti aplinkos veiksniai sukelia autoimuninių beta ląstelių sunaikinimą.[7] Nustatyta, kad pirmo tipo cukrinis diabetas išsivystė vaikams gimusiems, tuomet motina nėštumo metu sirgo Koksaki virusine infekcija ar kita enterovirusine infekcija. Taip pat aplinkos toksinai turi savo vaidmenį ir higienos hipotezė rodo, kad geresnės sanitarinės sąlygos yra susijusios su dažnesniu autoimuninių ligų išsivystymu. Mitybos veiksniai taip pat turi įtakos ligos išsivystymui. Tyrimė dalyvavę dalyviai, turintys mažos ar vidutinės rizikos HLA-DR genotipus ir padidintą salelių autoimuniškumą, vartojantys karvės pieno baltymus turėjo reikšmingai padidėjusią riziką. O tiriamieji, kuriems būdingas didelės rizikos genotipas – neturėjo reikšmingai padidėjusios rizikos.[6]

Epidemiologija

Pirmo tipo cukrinis diabetas yra viena dažniausių lėtinių vaikų ligų, tačiau ji gali prasidėti bet kuriame amžiuje. Pirmasis tipas sudaro 5-10 procentų diabetu sergančių žmonių. Dažniausias vaikų amžius kuomet susergama yra nuo 4 iki 6 metų ir ankstyvame brendime (nuo 10 iki 14 metų).[8] Visame pasaulyje taip pat pastebimas didelis geografinis sergamumo skirtumas. Dažniausiai registruojami atvejai yra Suomijoje ir kitose Šiaurės Europos valstybėse, o jų rodikliai yra maždaug 400 kartų didesni nei Kinijoje ir Venesueloje, kur yra mažiausias sergamumas.[9]

Patofiziologija

Pirmo tipo cukrinis diabetas vystosi sukeldamas imuninės sistemos reakciją prieš beta ląstelių antigenus ir inicijuodamas priešūždegiminius atsakus. Po to, antigeną pristatančios ląstelės imuninei sistemai pateikia beta ląstelių antigenus,

dėl neefektyvaus imunologinių reakcijų reguliavimo atsiranda lėtinis imunologinis atsakas, dėl kurio beta ląstelės sunaikinamos. Beta ląstelių mirtis dėl virusų ar fiziologinių mechanizmų sukelia antigenų išsiskyrimą ir imuninį atsaką prieš kitas beta ląsteles. Paprastai dendritinės ląstelės pasisavina šiuos antigenus ir pateikia juos T ląstelėms, kurios šiuo atveju atlieka labai svarbų vaidmenį.[10] Autoimuninis atsakas yra įmanomas tuo atveju, jei autoreaktyvios T ląstelės išvengė neigiamos užkrūčio liaukos atrankos. Autoreaktyvio T ląstelės, suaktyvintos dendritinių ląstelių, stimuliuoja autoreaktyvias citotoksines T ir B ląsteles. Galiausiai beta ląstelių naikinimo efektorinis mechanizmas reikalauja kolektyvinio dendritinių ląstelių, makrofagų, T, B ir natūralių žudikių ląstelių bendradarbiavimo.[11]

Klinika

Cukrinio diabeto požymis - aukštas gliukozės kiekis kraujyje (hiperglikemija). 1 tipo cukrinio diabeto simptomai yra: labai didelis šlapimo išsiskyrimas (poliurija), troškulys (polidipsija), nuolatinis alkis, svorio kritimas, regos pokyčiai ir nuovargis. Minėtieji simptomai dažniausiai atsiranda staiga [12]. Taip pat pacientams dažnai pasireiškia ir ketoacidozės klinika: pykinimas, vėmimas, pilvo skausmai, šių pacientų objektyviai matoma būklė yra sausos gleivinės, blogas odos turgoras, acetono kvapas iš burnos, tachikardija, galima ortostatinė hipotenzija, Kussmaul kvėpavimas. Nekontroliuojama hiperglikemija sukelia labai rimtų problemų.[13]

Diagnostika

Cukrinio diabeto diagnozė patvirtinama vadovaujantis Pasaulio Sveikatos Organizacijos ekspertų rekomendacijomis. Cukrinis diabetas diagnozuojamas atliekant gliukemijos tyrimus veninėje kraujo plazmoje:

- Esant CD būdingiems simptomams (Lentelė 1) ir bent vienam hiperglikemijos rodikliui, atliekant gliukozės tolerancijos mėginį (Lentelė 2).
- Vieno mėnesio laikotarpiu atlikus bent du tyrimus, tačiau ne tą pačią dieną, ir nustačius didesnę negu 7,0 mmol/l gliukemiją nevalgius, nors CD būdingų simptomų gali ir nebūti.

Prediabetes apima gliukozės toleravimo sutrikimą ir sutrikusią gliukemiją nevalgius, ir reiškia padidėjusią cukrinio diabeto riziką. Prediabetes diagnozuojamas atliekant gliukozės tolerancijos mėginį (Lentelė 2). Nustačius gliukozės toleravimo sutrikimą arba sutrikusią gliukozę nevalgius rekomenduojama gliukozės tolerancijos mėginį kartoti 1 kartą per metus.

Jeigu gaunami prieštaringi rezultatai, privaloma atlikti gliukozės tolerancijos mėginį. Jeigu po 2 val. 75 g gliukozės krūvio gliukemija yra didesnė arba lygi 11,1 mmol/l, diagnozuojamas CD. Hiperglikemija nevalgius nėra kontraindikacija atlikti gliukozės tolerancijos mėginį. Atliekant gliukozės tolerancijos mėginį vaikams, geriamosios gliukozės miltelių dozė apskaičiuojama pagal svorį – skiriama 1,75 g/kg svorio, bet ne daugiau kaip 75 g.

Gydymo efektyvumas vertinamas pagal HbA1c rodiklį, atliekant šį tyrimą ne dažniau kaip kas 3 mėnesius. [14]

Lentelė 1. Cukrinio diabeto klinikiniai simptomai [14]

| | Simptomai |
|------------------|---|
| 1 Tipo CD | <ul style="list-style-type: none"> • - troškulys (lot. polydipsia - polidipsija), • - dažnas ir gausus šlapinimasis (lot. polyuria - poliurija), • - padidėjęs noras valgyti ir gausėnis maisto suvartojimas (lot. polyfagia - polifagija), • - svorio mažėjimas, • - silpnumas, mieguistumas, • - regėjimo sutrikimai, • - dažnai nustatoma ketonurija ir (ar) ketoacidozė. |

Lentelė 2. Angliavandenių apykaitos sutrikimas, jo diagnostikos kriterijai ir glikemijos veninėje kraujo plazmoje rodikliai [15]

| Angliavandenių apykaitos sutrikimas | Nustatymo sąlygos | Glikemija (mmol/l) veninėje kraujo plazmoje |
|-------------------------------------|---|---|
| Cukrinis diabetas | Glikemija nevalgius ir (arba) po 2val. 75g. gliukozės krūvio arba abu kriterija | $\geq 7,0$ $\geq 11,1$ |
| Gliukozės tolerancijos sutrikimas | Glikemija nevalgius ir 2val. 75g. gliukozės krūvio arba abu kriterija | < 7 $\geq 7,8$ ir $< 11,1$ |
| Sutrikusi gliukozė nevalgius | Glikemija nevalgius ir 2val. 75g. gliukozės krūvio arba abu kriterija | $\geq 6,1$ ir $< 7,0$ $< 7,8$ |

Gydymas

Diagnozavus pirmo tipo cukrinį diabetą labai svarbu išlaikyti vidutinį gliukozės kiekį kuo artimesnį normai. Daugumos diabetu sergančių pacientų tikslas yra išlaikyti HbA1c $< 7,0\%$, jei tai galima pasiekti be hipoglikemijos. [16]

Pagrindinis ir būtinas visiems sergantiems pirmo tipo cukriniu diabetu gydymas – insulino preparatų injekcijos. Tai apima kasdienines bazinio, greito ir vidutinio veikimo insulino injekcijas arba nuolatinę poodinę insulino infuziją į poodį. [17] Norint pasiekti

optimalią glikemijos kontrolę, išvengiant hipoglikemijos ir kitų neigiamų padarinių (pvz. per didelio svorio padidėjimo ir lipodistrofijos), reikia individualizuoto insulino terapijos, papildomų gliukozės stebėjimų ir tinkamos mitybos (ypač svarbūs angliavandeniai). [18] Labai didelę reikšmę turi skaičiavimas ir insulino dozės koregavimas atsižvelgiant į suvartojamų angliavandenių kiekį, aktyvumo lygį ir gliukozės kiekį kraujyje. [19] Bazinio boliuso insulino režimai, imituojantys fiziologinę insulino sekreciją, turėtų būti pradedami iškart po diagnozės nustatymo. Pradinė bendra paros

insulino dozė paprastai priklauso nuo svorio, svyruoja nuo 0,4 iki 1,0 vieneto kilogramui kūno svorio, kaip rekomenduojama įvairiose rekomendacijose [20]. Tačiau kai kuriais atvejais, ypač naujai diagnozuotiems pacientams, reikalinga insulino dozė gali būti mažesnė dėl trumpalaikės remisijos, kuri gali pasireikšti anksti po insulino injekcijų pradžios.

Insulino pompa

Insulino terapija naudojant nuolatinę poodinę insulino infuziją yra efektyvus ir lankstus insulino tiekimo būdas, kuris gali būti susijęs su geresniu glikemijos kontroliavimu ir klinikiniais rezultatais.[21] Insulino pompos nuo jų atsiradimo sparčiai vystėsi ir dabar yra mažesnės, tikslesnės ir patikimesnės nei jų pirmtakai. Insulino pompos vis dažniau naudojamos asmenims, sergantiems visų amžiaus grupių 1 tipo cukriniu diabetu.[22] Vaikų ir suaugusiųjų, vartojančių insulino pompą, santykis skirtingose šalyse atrodo skirtingas. Daugelis insulino pompų dabar turi specialius matuoklius, skirtus gliukozės kiekio kraujyje kontrolei, kurie gali automatiškai nustatyti gliukozės kiekį kraujyje ir yra aprūpinti algoritmais, kurie siūlo boliuso dozes, atsižvelgiant į vartotojo nustatomus angliavandenių gramus ir gliukozės kiekį kraujyje.[23] Šias sistemas sudaro specialus nuolatinis gliukozės matuoklis, insulino pompa ir valdymo algoritmas, į kurį įeina „mažo gliukozės kiekio sustabdymo“ funkcija. Tokiu būdu bazinė insulino infuzija nutraukiama 2 valandoms, jei gliukozės lygis pasiekia iš anksto nustatytą vertę ir pacientas nereaguoja į hipoglikemijos simptomus.[24]

Daugelis insulino pompų siūlo įvairius programuojamus boliusus atsižvelgiant į valgymų tipą ir kiekį. Tačiau šiuos boliusus kiekvienas gamintojas įvardija skirtingai, o tai kelia iššūkių švietimui ir mokymui.[25] Vartotojas įveda apskaičiuotą angliavandenių kiekį valgio metu ir

pompa gali apskaičiuoti korekcines dozes ir valgio boliusus, atsižvelgdama į „organizme esantį insuliną“. Tai gali būti naudinga daugeliui insulino pompų naudotojų, tačiau beveik nėra tikslių įrodymų, patvirtinančių šio algoritmo visišką patikimumą.[26].

Privalumai

Dabartinio tyrimo išvados parodė, kad insulino terapija buvo susijusi su mažesniu HbA1c[27], atspindinčiu geresnę medžiagų apykaitos kontrolę palyginus su suaugusiųjų, kurie nenaudoja insulino pompos.[28] Naudojant insulino pompą tarp tiriamųjų taip pat sumažėjo hipoglikemijos atvejai.[29] Insulino pompa užtikrina insulino tiekimą, kuris geriau imituoja normalią kasos funkciją bei naudoja tik greito veikimo insuliną, sumažina gliukozės svyravimą ir su absorbcija susijusį kintamumą. Kai kuriuose pompose yra integruoti boliuso algoritmai, siūlantys boliuso dozes, atsižvelgiant į vartotojo įvertintą angliavandenių kiekį ir gliukozės kiekį kraujyje. Žmogui daugiau laisvės suteikia padidėjęs lankstumas atliekant kasdienes veiklas, pvz. atliekant mankštą, laisviau galima pasirinkti valgymo laiką, kelionių metu yra paprasčiau derinti valgymo ir kitų užsiėmimų grafiką, darbas pamainomis paprasčiau suderinamas. Gali būti integruotas sensorius su nuolatinio gliukozės stebėjimu, kad būtų galima gauti informaciją apie gliukozės kiekį realiu laiku (kuris keliolika minučių skiriasi nuo gliukozės kiekio kapiliariniame kraujyje).

Trūkumai

Insulino pompa yra išorinis prietaisas, kuris pritvirtintas prie kūno 24 valandas per parą. Yra rizika mechaninių sutrikimų, tokių kaip infuzijos užsikimšimas ar kateterio užlinkimas, galintis sukelti diabetinę ketoacidozę, kadangi žmogus su pompa naudoja tik greito veikimo insuliną, tai

įvykus gedimui ar mechaninei kliūčiai, ketocidozė yra sunkesnė, palyginus su žmonėmis, kurie naudoja insuliną injekcijomis.[30] Kateterio vietos problemos, tokios kaip odos infekcijos ar vietinis dirginimas. Taip pat didelės išlaidos bei pacientai turi norėti ir mokėti naudotis technologijomis.[31]

Išvados

- Cukrinis diabetas yra didelė visuomenės problema, kuri visame pasaulyje artėja prie epidemijos, nors pirmo tipo cukrinis diabetas traktuojama kaip autoimuninė liga, tačiau jos susirgimų skaičius irgi nuolat auga.
- Koreguojant šią ligą svarbiausias dalykas glikemijos kontrolė, kuri turi būti artima sveiko žmogaus gliukozės kiekiui kraujyje, vengiant hiperglikemijų ir hipoglikemijų.
- Insulino preparatų vartojimas gali būti dvejopas: insulino injekcijomis arba nuolatine insulino terapija naudojant insulino pompas.
- Insulino pompos gali būti integruotos su nuolat gliukozės kiekį matuojančiais sensoriais, ši technologija padeda dar geriau kontroliuoti diabetą.
- Insulino pompa atspindi žmogaus kasos darbą, tačiau dar nėra tobula sistema ir žmogui reikia daug įdėti pastangų, kad išlaikytų gerą diabeto kontrolę.
- Ši sistema turi daug pliusų, kurie padeda geriau palaikyti diabeto kontrolę, tačiau nuolatinis aparatas, kurį žmogus turi šalia savęs turėti 24 valandas per parą turi ir minusų.

Literatūra

- [1] IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040.
- [2] The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. *Diabetes Care*. 2014; 37(1):9-16. [PubMed] [Ref list]
- [3] Screening for pulmonary tuberculosis in type 2 diabetes elderly: a cross-sectional study in a community hospital. Lin YH, Chen CP, Chen PY, Huang JC, Ho C, Weng HH, Tsai YH, Peng YS. *BMC Public Health*. 2015 Jan 8; 15(0):3.
- [4] Nadeem A, Ashraf MR, Javed M, Hussain T, Tariq MS, Babar ME. Review - MicroRNAs: A new paradigm towards mechanistic insight of diseases. *Pak J Pharm Sci*. 2018 Sep;31(5):2017-2026. [PubMed]
- [5] Basina M, Maahs DM. Age at type 1 diabetes onset: a new risk factor and call for focused treatment. *Lancet*. 2018 Aug 11;392(10146):453-454. [PubMed]
- [6] Redondo MJ, Geyer S, Steck AK, Sharp S, Wentworth JM, Weedon MN, Antinozzi P, Sosenko J, Atkinson M, Pugliese A, Oram RA., Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. A Type 1 Diabetes Genetic Risk Score Predicts Progression of Islet Autoimmunity and Development of Type 1 Diabetes in Individuals at Risk. *Diabetes Care*. 2018 Sep;41(9):1887-1894. [PMC free article] [PubMed]
- [7] Regulatory T cell dysfunction in type 1 diabetes: what's broken and how can we fix it? Hull CM, Peakman M, Tree TIM. *Diabetologia*. 2017 Oct; 60(10):1839-1850. [PubMed] [Ref list]

- [8] Lee JJ, Thompson MJ, Usher-Smith JA, Koshiaris C, Van den Bruel A. Opportunities for earlier diagnosis of type 1 diabetes in children: A case-control study using routinely collected primary care records. *Prim Care Diabetes*. 2018 Jun;12(3):254-264. [PubMed] [Reference list]
- [9] Fazeli Farsani S, Brodovicz K, Soleymanlou N, Marquard J, Wissinger E, Maiese BA. Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): a systematic literature review. *BMJ Open*. 2017 Aug 01;7(7):e016587. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
- [10] Experiments by nature: lessons on type 1 diabetes. Battaglia M. *Tissue Antigens*. 2014 Jan; 83(1):1-9.
- [11] Wallberg M, Cooke A. Immune mechanisms in type 1 diabetes. *Trends Immunol*. 2013;34(12):583–591. [PubMed] [Google Scholar]
- [12] Bidirectional screening of tuberculosis patients for diabetes mellitus and diabetes patients for tuberculosis. Jali MV, Mahishale VK, Hiremath MB. *Diabetes Metab J*. 2013 Aug; 37(4):291-5. [PubMed] [Ref list]
- [13] Tuomilehto J. The emerging global epidemic of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep* 2013;13:795– 804.
- [14] LIETUVOS RESPUBLIKOS SVEIKATOS APSAUGOSMINISTRO ĮSAKYMAS. Dėl Cukrinio diabeto ambulatorinio gydymo kompensuojamaisiais vaistais tvarkos aprašo patvirtinimo. PATVIRTINTA Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos Ministro 2002 m. rugpjūčio 14 d. įsakymu Nr. 422.
- [15] Classification and Diagnosis of Diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016 Jan; 39 Suppl 1():S13-22.
- [16] American Diabetes Association. Glycemic Targets. *Standards of Medical Care in Diabetes—2016*. *Diabetes Care*. 2016;39(Supplement 1):S39–S46. [Google Scholar] [Ref list]
- [17] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42:S1–193.
- [18] Relative effectiveness of insulin pump treatment over multiple daily injections and structured education during flexible intensive insulin treatment for type 1 diabetes: cluster randomised trial (REPOSE). REPOSE Study Group. *BMJ*. 2017 Mar 30; 356():j1285. [PubMed] [Ref list]
- [19] National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17>. Accessed 14 Nov 2018.
- [20] Diabetes Canada. 2018 clinical practice guidelines for the prevention and management of diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):S1–325.
- [21] Grunberger G, Abelseh JM, Bailey TS, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology Insulin Pump Management Task Force. *Endocr Pract* 2014;20:463–489CrossRefPubMedGoogle Scholar
- [22] Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1240–1247CrossRefPubMedWeb of Science

- [23] Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1240–1247CrossRefPubMedWeb of Science
- [24] Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al. ; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013;369:224–232CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Scholar
- [25] Regittnig W, Urschitz M, Lehki B, et al. Absorption kinetics of insulin following subcutaneous bolus administration with different bolus durations. *Diabetes* 2013;62(Suppl. 1):A247Google Scholar
- [26] Heinemann L. Insulin pump therapy: what is the evidence for using different types of boluses for coverage of prandial insulin requirements? *J Diabetes Sci Tech* 2015;3:1490–1500CrossRefGoogle Scholar
- [27] Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes.
- Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, Boettcher C, Kapellen T, Rosenbauer J, Holl RW
- JAMA*. 2017 Oct 10; 318(14):1358-1366.
- [PubMed] [Ref list]
- [28] Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis.
- Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, Wilson LM, Haberl EB, Brick J, Bass EB, Golden SH
- Ann Intern Med*. 2012 Sep 4; 157(5):336-47.
- [29] Hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: epidemiology, pathogenesis, and prevention.
- Awoniyi O, Rehman R, Dagogo-Jack S
- Curr Diab Rep*. 2013 Oct; 13(5):669-78.
- [PubMed] [Ref list]
- [30] Association of Insulin Pump Therapy vs Insulin Injection Therapy With Severe Hypoglycemia, Ketoacidosis, and Glycemic Control Among Children, Adolescents, and Young Adults With Type 1 Diabetes.
- Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, Boettcher C, Kapellen T, Rosenbauer J, Holl RW
- JAMA*. 2017 Oct 10; 318(14):1358-1366.
- [PubMed] [Ref list]
- [31] Australian Institute of Health and Welfare. Insulin pump use in Australia. Canberra: AIHW; 2012. www.aihw.gov.au/reports/heart-stroke-vascular-disease/insulin-pump-use-in-australia/contents/table-of-contents [cited 2018 Nov 1]