

Il ruolo del microinfusore



Giorgio Grassi
giorgio.grassi@gmail.com

S.C.D.U. Endocrinologia Diabetologia e Metabolismo, Dipartimento di Medicina Interna, Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino

Parole chiave: Terapia insulinica, CSII
Key words: Insulin therapy, CSII

Il Giornale di AMD, 2012;15; S3: 10-14

Riassunto

Il microinfusore per insulina nasce nel 1976 e da allora ad oggi si sviluppa prendendo un posto importante nella terapia del diabete e passando attraverso una costante innovazione tecnologica. Nel diabete tipo 1 esistono precise indicazioni per l'utilizzo e una ampia letteratura a sostegno della sua efficacia, in particolare in caso di rischio ipoglicemico elevato e con particolare effetto positivo sulla variabilità glicemica. Nell'importante porzione di diabetici tipo 2 in terapia insulinica alcuni studi hanno valutato il possibile ruolo del microinfusore. In questi pazienti la CSII rappresenta una modalità di terapia non inferiore alla MDI, ben accettata dai pazienti negli studi ma di costo più elevato. Non esistono, per il diabete tipo 2, elementi chiari per individuare le caratteristiche di idoneità del paziente e trarre dall'insuccesso degli schemi abituali di trattamento una indicazione alla scelta della CSII.

Summary

The insulin pump begins its history in 1976 by taking an important place in the treatment of diabetes and passing through constant technological innovation. In type 1 diabetes there are specific indications for use and a extensive literature to support its efficacy, especially in case of high risk of hypoglycemia and bringing a significant positive effect on glycemic variability. In the important portion of insulin treated type 2 diabetic patients, different studies have evaluated the possible role of insulin pump. In these patients CSII is not less than MDI, well accepted by patients in the studies but of higher cost. Do not exist, for type 2 diabetes, clear elements to identify the characteristics of the patient's eligibility and to draw from the failure of habitual patterns of treatment an indication to the choice of CSII.

Introduzione

Nel 1976 nascevano i primi prototipi di microinfusore o pompa per l'infusione sottocutanea di insulina (CSII) grazie a Pickup e Keen⁽¹⁾. Le dimensioni si sono progressivamente ridotte e le funzioni nel tempo sono aumentate integrandosi ora con i sistemi per il monitoraggio glicemico continuo (CGM) nella "sensor Augmented Therapy" (SAP)⁽²⁾.

L'erogazione di insulina avviene nel tessuto sottocutaneo applicando l'agocannula nelle sedi abituali di somministrazione dell'insulina e l'insulina utilizzata è ora sostanzialmente insulina ad azione ultrarapida⁽³⁾.

Il microinfusore eroga insulina per soddisfare il fabbisogno basale e prandiale, la programmazione permette di avere differenti profili basali, mentre l'erogazione prandiale è possibile con modi differenti simulando la risposta insulinica al diverso carico glucidico dei pasti.

Gli attuali microinfusori si sono arricchiti di funzioni avanzata particolarmente idonee ad una gestione intensiva della terapia insulinica permettendo il calcolo assistito del bolo insulinico, l'insulina attiva residua dal precedente bolo, l'integrazione con il glucometro o con i sistemi di monitoraggio glicemico continuo. Inoltre è sempre presente la possibilità di interfacciare la pompa con un software per l'analisi dei dati di erogazioni in locale o in remoto⁽⁴⁾.

La tecnologia avanza ed ora è disponibile almeno un modello di pompa con il sistema di erogazione/reservoir direttamente aderente alla cute con integrato il set di infusione per un portabilità maggiore "Patch Pump". Abbiamo a disposizione anche sistemi dotati di telecomando e sistemi che integrano nel glucometro il controllo della pompa e pompe con un archivio alimenti direttamente disponibile sul display per il calcolo del bolo.

Esistono anche modelli di microinfusore, in genere "Patch Pump" semplificati, pensati per una gestione base idonea al diabete tipo 2 con basale unica disegnati per il diabete di tipo 2, in grado di erogare una sola velocità basale o il solo bolo preprandiale con controllo semplificato, sebbene anche le pompe più avanzate possano avere un utilizzo "base" ma sicuramente con un costo più elevato.

Utilizzo della CSII nel diabete tipo 1

Le principali indicazioni sono riconosciute da diversi documenti internazionali^(1,4-6):

- Mancato raggiungimento del buon controllo glicemico con terapia multi iniettiva;

- Variabilità glicemica significativa;
- Ipoglicemia frequente o severa;
- Indicazione a terapia più intensiva per la presenza di complicanze micro-vascolari;
- Dawn-phenomenon o iperglicemia al risveglio sebbene ora meglio controllata dagli analoghi basali

La CSII richiede per il successo esperienza e disponibilità di tempo e risorse da parte del team curante e da parte del paziente motivazione, atteggiamento attivo nella gestione della terapia. In mancanza di questi elementi l'elevato costo di questa modalità di terapia non può ottenere il risultato atteso.

I potenziali vantaggi della CSII per il diabete tipo 1 si possono riassumere in una riduzione della variabilità glicemica con contenimento (non eliminazione) del rischio ipoglicemico a fronte di un livello più basso di emoglobina glicata e per il paziente maggior flessibilità nella gestione dell'intreccio quotidianità e terapia insulinica.

Nel tempo numerosi studi hanno confrontato l'efficacia della CSII verso la terapia multiiniettiva (MDI) nel diabete tipo 1 e diverse metaanalisi hanno confermato l'efficacia con il limite principale che gli studi confrontavano principalmente CSII (con analogo ma anche insulina regolare) con MDI con NPH e quindi non con l'attuale standard di utilizzo degli analoghi basali.

Le evidenze derivanti dalle metaanalisi possono essere efficacemente sintetizzate dalla revisione sistematica Chocrane pubblicata nel 2010⁽⁷⁾, sono stati analizzati 23 RCT nel tipo 1 (976 pazienti coinvolti) pubblicati entro luglio 2009 ed i principali risultati presentati sono stati: Maggior riduzione nella glicata (-0,3%), riduzione delle ipoglicemie severe e migliorata qualità di vita senza differenze in termini di peso corporeo o per quanto riguarda le ipoglicemie non severe.

Quando si è ricercato il confronto CSII verso MDI con analoghi rapidi e lenti la CSII ha mostrato pari efficacia⁽⁸⁾ ma in pazienti "non selezionati" e questo risultato si affianca a quanto detto dall'Health technology assessment che vedeva un vantaggio nella CSII sempre e solo per il DMT1 quando venivano utilizzati nell'analisi anche gli studi osservazionali ovvero quelli dove i pazienti non venivano randomizzati ma selezionati per la CSII⁽⁹⁾. Inoltre uno studio italiano recente metteva in evidenza come la CSII riduceva in modo significativo oltre alla glicemia media proprio la variabilità glicemica⁽¹⁰⁾.

Risultati ancora più interessanti emergono ora con l'utilizzo di sistemi integrati microinfusore e sensore per il glucosio interstiziale. Lo studio Star 3⁽¹¹⁾ ha messo a confronto la SAP e la terapia con MDI, nei diabetici di tipo 1, i pazienti sono stati randomizzati a terapia con microinfusore più sensore o a proseguire la MDI. Dopo 1 anno di terapia la riduzione della glicata risultava significativamente maggiore con il sistema integrato rispetto alla MDI (-0.8 rispetto a -0.2%, $P < 0.001$) senza osservare una maggior frequenza di ipoglicemie severe. Come già emerso in diversi studi è l'uso continuativo (il 70% del tempo) e l'educazione ed esperienza del paziente a

fare la differenza tra terapia insulinica guidata dall'autocontrollo glicemico capillare o guidata dal CGM⁽¹²⁾.

Il ruolo del microinfusore appare quindi per il diabetico tipo 1 quello di uno strumento in grado di valorizzare la terapia insulinica sfruttando le caratteristiche degli analoghi insulinici ad assorbimento rapido ma sulla base di indicazioni precise e di una esperta selezione dei pazienti.

Utilizzo della CSII nel diabete di tipo 2

La terapia insulinica rappresenta una scelta terapeutica importante e non infrequente per il diabete tipo 2, tutti gli algoritmi proposti ne prevedono l'utilizzo praticamente in ogni fase della malattia, come anche sottolineato negli Standard di Cura⁽¹³⁾. I dati Italiani indicano che meno della metà dei soggetti raggiunge l'obiettivo di glicata $< 7\%$ ⁽¹⁴⁾.

L'utilizzo della CSII è stato quindi visto come una opzione in particolare all'esordio per contrastare la gluco-tossicità⁽¹⁵⁾ in modo ottimale e poi come opzione nelle fasi di declino della secrezione insulinica associato alla elevata insulino-resistenza verso i diversi modelli di MDI.

CSII alla diagnosi del DMT2

Alla diagnosi del DMT2 la scelta della CSII in piccoli studi ha confermato come il trattamento insulinico intensivo induca un miglioramento della funzione beta-cellulare⁽¹⁶⁾ e questo effetto si osserva anche a lungo termine⁽¹⁷⁾.

Questi studi sono importanti per confermare il ruolo dell'ottimizzazione precoce dell'iperglicemia sebbene non sia ora proponibile l'opzione CSII se non eventualmente in paziente con marcata iperglicemia e segni di importante deficit insulinico alla diagnosi dove però non è al momento ipotizzabile una superiorità della CSII rispetto ad una MDI ottimizzata⁽¹⁸⁾.

CSII nella terapia del DMT2

L'utilizzo della CSII nella terapia del Diabete Tipo 2 trova riscontro in alcuni lavori ed anche in una metaanalisi.

Alcuni RCT⁽¹⁹⁻²³⁾ hanno esplorato questo aspetto, in 3 studi il confronto era con MDI che utilizzava analoghi rapidi ed NPH^(19,21,22) ed in due Analoghi rapidi e Glargine^(20,23).

In questi studi il risultato in termini di riduzione della glicata è favorevole alla CSII, i dati sono meno indicativi per quanto riguarda le ipoglicemie e il peso corporeo, mentre la variabilità glicemica analizzata in particolare nello studio più recente non è differente⁽²³⁾, la soddisfazione dei pazienti non differente tra CSII e MDI: i dati sono riassunti in tabella 1.

la meta-analisi di studi randomizzati pubblicata nel⁽²⁴⁾ concludeva affermando che l'evidenza disponibile indica

Tabella 1. Studi di confronto randomizzati CSII verso MDI nel tipo 2.

Riferimento	Durata e disegno dello studio	tipo MDI	pazienti	Risultati principali
Raskin, 2003 (19)	24 settimane, parallelo	Analogo rapido + NPH	132	Riduzione HbA1c simile con MDI e CSII 93% soggetto in CSII preferivano a prec. MDI
Herman, 2005 (20)	48 settimane, parallelo	Analogo rapido + Glargine	107	Riduzione HbA1c simile con MDI e CSII Frequenza nelle ipoglicemie severe analoga Incremento peso analogo Soddisfazione analoga con CSII e MDI
Wainstein 2005 (21)	2x18 settimane, Cross-over	insulina regolare + NPH	40	Riduzione HbA1c maggiore con CSII Meal-test AUC inferiore con CSII
Berthe, 2007 (22)	2x12 settimane, Cross-over	analogo rapido (premiscelate) + NPH	17	Riduzione HbA1c maggiore con CSII Incremento peso analogo AUC iperglicemia inferiore con CSII AUC ipoglicemia simile Soddisfazione analoga con CSII e MDI
Johnson, 2011 (23)	48 settimane, parallelo	Analogo rapido e Glargine	107	variabilità glicemia: analogo miglioramento con MDI e CSII

che non ci sono differenze tra CSII e MDI in termini di riduzione media della glicata. La meta-analisi si rifaceva ai soli quattro studi randomizzati effettuati sino a quel momento con un disegno sperimentale eterogeneo e con casistiche di piccole o medie dimensioni.

Sono disponibili in letteratura diversi studi osservazionali retrospettivi in genere coinvolgenti pazienti in scadente controllo metabolico e terapia orale (confronto prima-dopo, senza gruppo di controllo)⁽²⁵⁻²⁷⁾. Questi studi open-label forniscono diverse informazioni sulla potenziale efficacia della CSII nel diabetico tipo 2, questo nonostante i limiti derivanti della mancanza di gruppo di controllo, dal disegno retrospettivo ma in genere con il vantaggio di coinvolgere pazienti "selezionati" per la CSII pur con criteri eterogenei. Un recente studio retrospettivo "Real-World" condotto negli Stati Uniti su 923 soggetti con diabete tipo 2 e passati a CSII da terapia orale o MDI mette in evidenza a 1 anno una significativa riduzione della Emoglobina Glicata con il passaggio dell'8,4% al 22,9% di soggetti con Glicata media al target (<7%), senza differenze tra inizio osservazione e follow-up nelle ipoglicemie severe⁽²⁸⁾.

L'utilizzo di schemi semplici per la CSII rappresenta un'ipotesi interessante, lo studio longitudinale a lungo termine di Labrousse-Lhermine⁽²⁹⁾ ha osservato l'andamento della glicata in cui un numero limitato⁽⁹⁾ di portatori di DMT2, i quali adottavano in associazione alla terapia orale due differenti schemi insulinici: un gruppo utilizzava basale fissa aggiustando i boli prandiali; un secondo gruppo utilizzava una basale fissa durante il giorno, poteva aggiustare la basale notturna per ottimizzare la glicemia a digiuno senza peraltro utilizzare boli ai pasti. Il risultato era positivo in tutte e due i gruppi e questo apre la strada a modelli di microinfusore "semplice" e con costi contenuti.

L'uso della terapia orale con insulino-sensibilizzanti è una scelta terapeutica spesso utilizzata per i pazienti

con DMT2 in terapia insulinica intensiva⁽³⁰⁾. Pochi studi hanno esplorato questa ipotesi con la CSII, lo studio già citato di Labrousse-Lhermine⁽²⁹⁾ e lo studio di Parkner⁽³¹⁾ che ha esplorato l'uso della CSII solo notturna per il controllo della glicemia la risveglio. I dati sono comunque non conclusivi e mancano studi controllati.

L'ipoglicemia severa ed in generale l'ipoglicemia è meno frequente nei soggetti con diabete tipo 2 sebbene rappresenti, proprio per la numerosità di questa popolazione e per le caratteristiche legate ad età e comorbilità un carico significativo⁽⁴²⁾. Gli studi randomizzati disponibili, non hanno trovato differenze significative tra CSII e MDI^(19,20) anche con l'osservazione mediante CGM⁽²²⁾ e come emergeva dallo studio mirato a valutare la variabilità, fattore intrinseco di rischio ipoglicemico⁽²³⁾.

Il fabbisogno insulinico durante CSII si comporta in modo simile alla MDI in diversi studi⁽¹⁹⁻²²⁾, i dati sul peso corporeo sono più difficili da interpretare per la durata degli studi ma nell'osservazione di Reznik in uno studio longitudinale durato sei anni è segnalato un incremento ponderale di 6 kg⁽²⁷⁾, non abbiamo al momento elementi sufficienti su questo aspetto della CSII applicata al DMT2

Sebbene la CSII sia una opzione preferita da team esperti nel suo utilizzo, questa terapia non si è dimostrata superiore alla MDI ben condotta durante la gravidanza in diabete pregravidico⁽³²⁾. Per il diabete tipo 2 in fase preconcezionale o durante la gravidanza è ragionevole considerare questa opzione in caso di insuccesso della MDI ben condotta, tenendo in considerazione che il risultato positivo in termini di controllo glicemico può accompagnarsi ad un maggior incremento ponderale⁽³³⁾.

Esistono alcune potenziali barriere alla diffusione della CSII nei diabetici di tipo 2: Età e resistenza al cambiamento radicale dello stile di vita, gestione primaria del medico di medicina generale e non da un team con le possibilità di gestione di questa modalità "tecnologica" di terapia.

La terapia con CSII si accompagna come è noto in un maggior prevalenza di problemi tecnici intrinsecamente connessi all'uso di "device", inoltre episodi di iperglicemia e reazioni cutanee sono più evidenti^(19,20).

L'erogazione continua sottocutanea di insulina con concentrazioni crescenti⁽³⁴⁾ rappresenta una risorsa alternativa alle classiche tecniche di desensibilizzazione adottata nei rari casi di allergia all'insulina è in generale la CSII è proposta i diversi protocolli di trattamento dell'allergia all'insulina^(35,36).

Il costo della CSII in pazienti con diabete tipo 1 aumenta approssimativamente del 30% il costo globale della terapia ma questa cifra si riduce sottraendo i costi legati alla riduzione delle complicanze⁽³⁷⁾ ed una recente revisione della letteratura attribuire un vantaggioso rapporto costo-efficacia per il diabete tipo 1 alla terapia con microinfusore⁽³⁸⁾. Non esistono studi che abbiano affrontato lo stesso argomento per il diabete tipo 2 e non è possibile trarre conclusioni. Una indagine retrospettiva sui dati amministrativi di compagnie assicurative americane mette a fuoco alcuni punti non conclusivi ma di interesse: dopo l'inizio della CSII l'utilizzo di farmaci ipoglicemizzanti si è ridotta del 46%, diminuivano in modo significativo i ricoveri ed i passaggi in pronto soccorso, mentre aumentavano in modo significativo le visite ambulatoriali⁽³⁹⁾.

Considerazioni sull'uso della CSII nel DMT2

La CSII alla luce degli studi disponibili rappresenta una modalità di terapia non inferiore alla MDI, ben accettata dai pazienti negli studi ma di costo più elevato. Le assai limitate esperienze ed i molti elementi fisiopatologici in gioco (insulino-resistenza, deficit-insulinico, fenotipo del paziente) non forniscono chiari elementi per individuare le caratteristiche del paziente e trarre dall'insuccesso degli schemi abituali di trattamento una indicazione alla scelta della CSII. Dall'esperienza nel DMT1 l'elevata insulino-resistenza unita allo scarso controllo glicemico potrebbe essere una ragionevole indicazione.

I colleghi Francesi nel documento pubblicato nel 2010 danno come appropriata la CSII in caso di cattivo controllo nonostante MDI, marcata insulino resistenza, il preconcipimento e la gravidanza, in caso di allergia all'insulina⁽⁴⁰⁾.

Sicuramente la tecnologia in questo caso aiuta nel fornire strumenti "semplici"⁽⁴¹⁾: erogazione basale unica, tecnologia, bolo prandiale semplificato, sebbene non esistano chiare indicazioni a sostegno della semplicità-essenzialità a parte le considerazioni economiche legate al costo. Attualmente non vi sono raccomandazioni che con assoluta chiarezza pongano la CSII come opzione terapeutica nel diabete tipo 2. Il percorso EBM deve procedere unendo prove di efficacia all'esperienza dei clinici per arrivare eventualmente a concretare una indicazione condivisa.

Conflitti di interesse. Giorgio Grassi ha condotto e conduce trial clinici per Novo Nordisk, Sanofi-Aventis è presente in Comitati-consultivi Roche, Eli Lilly, Novo Nordisk, ha partecipato come relatore a conferenze organizzate da Eli Lilly, Medtronic, Roche.

BIBLIOGRAFIA

1. Pickup J, Keen H. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years. Evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25: 593-598, 2002.
2. Cengiz E, Sherr JL, Weinzimer SA, Tamborlane WV. New-generation diabetes management: glucose sensor-augmented insulin pump therapy. *Expert Rev Med Devices*. 8(4):449-58, 2011.
3. Bode B, W. Comparison of pharmacokinetic properties, physicochemical stability, and pump compatibility of 3 rapid-acting insulin analogues-aspart, lispro, and glulisine. *Endocrine practice* 17 (2): 271-280, 2011.
4. Pickup J. Insulin pumps. *Int J Clin Pract Suppl*.166:16-9, 2011.
5. Bruttomesso D, Costa S, Baritussio A. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) 30 years later: still the best option for insulin therapy. *Diabetes Metab Res Rev* 25(2): 99-111, 2009.
6. Grunberger G, Bailey TS, Cohen AJ, Flood TM, Handelsman Y, Hellman R, Jovanovic L, Moghissi ES, Orzack EA; AACE Insulin Pump Management Task Force. *Endocr Pract* 16(5): 747-762, 2010.
7. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010.
8. Bolli GB, Kerr D, Thomas R, Torlone E, Sola-Gazagnes A, Vitacolonna E, Selam JL, Home PD, Comparison of a Multiple Daily Injection Regimen (basal Once-Daily Glargine plus mealtime Lispro) and Continuous Subcutaneous Insulin Infusion (lispro) in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 32: 1170-1176, 2009.
9. Cummins, E., Royle, P., Snaith, A., Greene, A., Robertson, L., McIntyre, L. Waugh, N., 'Clinical effectiveness and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes: systematic review and economic evaluation.' Health technology assessment (Winchester, England) 14 (11), 2010.
10. Bruttomesso D, Crazzolara D, Maran A, Costa S, Dal Pos M, Girelli A, Lepore G, Aragona M, Iori E, Valentini U, Del Prato S, Tiengo A, Bühr A, Trevisan R, Baritussio A. In Type 1 diabetic patients with good metabolic control blood glucose variability is lower during continuous subcutaneous insulin infusion than during multiple daily injections with Glargine. *Diabetic Med* 25: 326-332, 2007.
11. Bergenstal RM, Tamborlane WV, Ahmann A, Buse JB, Dailley G, Davis SN et al. For the STAR 3 study group. Effectiveness of sensor-augmented insulin-pump therapy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 363: 311-320, 2010.
12. Raccach D, Sulmont V, Reznik Y, Guerci B, Renard E, Hanaire H, Jeandidier N, Nicolino M. Incremental Value of Continuous Glucose Monitoring When Starting Pump Therapy in Patients With Poorly Controlled Type 1 Diabetes The RealTrend study. *Diabetes Care* 32(12): 2245-2250, 2009.
13. Standard italiani per la cura del diabete mellito 2009-2010.
14. *Annali AMD*, 2011.
15. McFarlane SI, Chaiken RI, Hirsch S, et al. Near-normoglycaemic remission in African-Americans with type 2 diabetes mellitus is associated with recovery of beta cell function. *Diabet Med* 18: 10-16, 2001.

16. Chen HS, Wu TE, Jap TS, Hsiao LC, Lee SH, Lin HD. Beneficial effects of insulin on glycemic control and beta-cell function in newly diagnosed type 2 diabetes with severe hyperglycemia after short-term intensive insulin therapy. *Diabetes Care* 31(10):1927-32, 2008.
17. Xu W, Li YB, Deng WP, Hao YT, Weng JP. Remission of hyperglycemia following intensive insulin therapy in newly diagnosed type 2 diabetic patients: a long-term follow-up study. *Chin Med J (Engl)* 122(21):2554-9, 2009.
18. Weng J, Li Y, Xu W, Shi L, Zhang Q, Zhu D, Hu Y, Zhou Z, Yan X, Tian H, Ran X, Luo Z, Xian J, Yan L, Li F, Zeng L, Chen Y, Yang L, Yan S, Liu J, Li M, Fu Z, Cheng H. Effect of intensive insulin therapy on beta-cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet*. 371:1753-60, 2008.
19. Raskin P, Bode BW, Marks JB, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection therapy are equally effective in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 26: 2598-2603, 2003.
20. Herman Wh, Ilag LL, Johnson SL, et al. A clinical trial of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 28: 1568-1573, 2005.
21. Wainstein J, Metzger M, Boaz M, et al. Insulin pump therapy vs multiple daily injections in obese type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 22: 1037-1046, 2005.
22. Berthe E, Lireux B, Coffin C, et al. Effectiveness of intensive insulin therapy by multiple daily injections and continuous subcutaneous insulin infusion: A comparison study in type 2 diabetes with conventional insulin regimen failure. *Horm Metab Res* 39: 224-229, 2007.
23. Johnson SL, McEwen LN, Newton CA, Martin CL, Raskin P, Halter JB, Herman WH. The impact of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injections of insulin on glucose variability in older adults with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 25(4): 211-5, 2011.
24. Monami M, Lamanna C, Marchionni N, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 117:220-222, 2009.
25. Reznik, Y., 'Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) using an external insulin pump for the treatment of type 2 diabetes.' *Diabetes & metabolism* 36 (6): 415-421: 2010.
26. Edelman S, Bode B, Bailey T, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in patients with type 2 diabetes safely improve glycaemic control using a simple insulin design regimen. *Diabetes ADA*, 2009 (abstract 428P).
27. Kesavadev J, Balakrishnan S, Ahammed S, Jothydev S. Reduction of glycosylated haemoglobin following 6 months of continuous subcutaneous insulin infusion in an Indian population with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 11: 517-521, 2009.
28. Reznik Y, Morera J, Rod A, et al. Efficacy of Continuous subcutaneous Insulin Infusion (CSII) in type 2 diabetes mellitus: A survey on a Cohort of 102 patients with prolonged follow-up. *Diabetes Technol Therap* 12: 931-936, 2010.
29. Lynch, Peter, Riedel, Aylin Altan A., Samant, Navendu, Fan, Ying, Peoples, Tim, Levinson, Jennifer Lee, Scott W., 'Improved A1C by switching to continuous subcutaneous insulin infusion from injection insulin therapy in type 2 diabetes: A retrospective claims analysis.' *Primary care diabetes*, vol. 4, no. 4, 209-214 (2010).
30. Labrousse-Lhermine F, Cazals L, Ruidavets JB, the GEDEC Study Group, Hanaire H. Long-term treatment combining continuous subcutaneous insulin infusion with oral hypoglycaemic agents is effective in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 33: 253-260, 2007.
31. Wulffelé MG, Kooy A, Leher P, Bets D, Ogterop JC, Borger van der Burg B, et al. Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 12: 2133-40, 2002.
32. Parkner T, Møller MK, Chen JW, Laursen T, Jørgensen C, Smedegaard JS, et al. Overnight CSII as supplement to oral antidiabetic drugs in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 10: 556-63, 2008.
33. Castorino K, Paband R, Zisser H, Jovanovic L. Insulin pumps in pregnancy: using technology to achieve normoglycemia in women with diabetes. *Curr Diab Rep*. Feb;12(1):53-9. 2012.
34. Simmons D, Thompson CF, Conroy C, Scott DJ. Use of insulin pumps in pregnancies complicated by type 2 diabetes and gestational diabetes in a multiethnic community. *Diabetes Care* 24: 2078-2082, 2001.
35. Matheu, Victor, Perez, Eva, Hernández, Marta, Díaz, Elisa, Darias, Ricardo, González, Abel, García, Jose C., Sánchez, Inmaculada, Feliciano, Laura, Caballero, Agueda de la Torre, Fernando, 'Insulin allergy and resistance successfully treated by desensitisation with Aspart insulin.' *Clinical and molecular allergy : CMA* 3:16, 2005.
36. Moyes V, Driver R, Croom A, et al. Insulin allergy in a patient with type 2 diabetes successfully treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 23: 204-206, 2006.
37. Radermeyer RP, Scheen AJ. Allergy reactions to insulin: Effects of continuous insulin infusion and insulin analogues. *Diabetes Metab Res Rev*, 23: 348-355, 2007.
38. 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: 1239-1245, 2005.
39. Nørgaard, Kirsten, Sohlberg, Anna Goodall, Gordan, '[Cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion therapy for type 1 diabetes].' *Ugeskrift for laeger*, 172(27): 2020-2025, 2010.
40. Lynch, Peter M., Riedel, Aylin Altan A., Samant, Navendu, Fan, Ying, Peoples, Tim, Levinson, Jennifer Lee, Scott W., 'Resource utilization with insulin pump therapy for type 2 diabetes mellitus.' *The American journal of managed care*, 16(12): 892-896, 2010.
41. Lassmann-Vague V, Clavel S, Guerci B, Hanaire H, Leroy R, Loeuille GA et al. Position Statement. When to treat a diabetic patient using an external insulin pump. *Expert consensus. Société francophone du diabète (ex ALFEDIAM)* 2009. *Diabetes Metabolism* 36: 79-85, 2010.
42. Pickup JC. Management of diabetes mellitus: is the pump mightier than the pen? *Nat Rev Endocrinol*. 8(7):425-33, 2012.
43. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 24;365(21): 2002-12, 2011.