

UTILIZZO DELLA VIA INTRAPERITONEALE DI SOMMINISTRAZIONE DELL'INSULINA: PREGI, DIFETTI E INDICAZIONI.

di Giancarlo Tonolo

Direttore SC Diabetologia ASSL Olbia-ATS Sardegna

Il diabete di tipo 1 è causato dalla distruzione autoimmune delle cellule beta nelle isole pancreatiche di Langerhans. La conseguente perdita di massa delle cellule beta porta all'insufficienza di insulina e all'iperglicemia che richiede un trattamento per tutta la vita con insulina. L'iperglicemia è associata a complicanze microvascolari quali retinopatia, nefropatia e neuropatia e malattia macrovascolare (patologie cardiovascolari, cerebrovascolari e arteriose periferiche). Il trattamento intensivo con insulina, mirando ad ottenere concentrazioni di glucosio circolanti normali o pressoché normali, riduce il rischio delle complicanze micro- e macrovascolari nel tempo ma al costo di un aumentato rischio di ipoglicemia, che può essere grave con, nei casi estremi, coma e morte.

L'insulina viene denaturata e inattivata in ambiente acido e pertanto non può essere somministrato per via orale per via del passaggio gastrico a pH acido, ma può essere somministrata solo per via parenterale. Può essere somministrato per via intravenosa, sottocutanea, intramuscolare e intraperitoneale e la via più comunemente di auto-somministrazione è la via sottocutanea. Differenti regimi di insulina possono essere utilizzati secondo le preferenze personali per coniugare stile di vita, dieta, attività e impiego. Questi regimi possono includere insulina ad azione prolungata per fornire una concentrazione basale di insulina circolante e insulina ad azione rapida per poter utilizzare e metabolizzare i carboidrati ingeriti. Rispetto ai regimi di iniezione multipla di insulina sottocutanea (MDI), che è la via di utilizzo dell'insulina più comune, l'infusione continua sottocutanea di insulina con degli appositi apparati chiamati microinfusori (CSII) consente alle

persone con diabete di tipo 1 di ottenere un HbA1c inferiore con una riduzione associata della frequenza e della gravità dell'ipoglicemia. Attualmente abbinando questi sistemi di infusione ai sensori per il monitoraggio del glucosio sottocutaneo (CGM) si ottiene un ancor migliore controllo dei valori glicemici con riduzione della variabilità glicemica, particolarmente quando questi due sistemi CSII e CGM vengono tra loro abbinati. Questo rende il CSII il trattamento di scelta per le persone che non sono in grado di raggiungere la glicemia target senza la presenza di ipoglicemia. Tuttavia, mentre un HbA1c ottimizzato senza ipoglicemia è l'obiettivo della gestione del glucosio del diabete di tipo 1, non è sempre possibile ottenere questo risultato utilizzando un regime di somministrazione di insulina sottocutanea più intenso. L'Infusione intraperitoneale continua di insulina è una via che si avvicina molto alla via fisiologia di secrezione insulinica nel soggetto non diabetico. In effetti nelle persone senza diabete, l'insulina secreta dal pancreas entra direttamente nella circolazione venosa portale e ha la sua prima azione sul fegato. Ciò è di fondamentale importanza per l'omeostasi del glucosio, mantenendo un adeguato equilibrio tra conservazione del glicogeno, glicogenolisi e gluconeogenesi. La prima fase della secrezione di insulina osservata in risposta ad un carico di glucosio orale ha l'importante effetto di disattivare la gluconeogenesi epatica (produzione endogena di glucosio da parte del fegato), funzione che è attiva nello stato di digiuno per mantenere i valori di glucosio circolante nella norma, prevenendo la formazione di elevate concentrazioni di glucosio post-prandiale. Nel diabete di tipo 1 questa prima fase della secrezione di insulina nella circolazione portale viene persa e si genera l'iperglicemia post-prandiale, in particolare dopo la prima colazione quando le concentrazioni di ormoni contro-regolatori sono più elevate. L'erogazione di insulina sottocutanea, come detto la via più comune di somministrazione di insulina nel diabete, causa elevate concentrazioni circolanti periferiche di insulina, ma non porta ad una efficace alta concentrazione nel circolo portale, e quindi al fegato, nel momento dell'assorbimento dei nutrienti con il pasto, come si osserva con la secrezione pancreatica. Le strategie per superare questo includono anticipare l'insulina prandiale 15 minuti prima di un pasto e, per le persone che usano l'infusione continua di insulina sottocutanea CSSI, a volte l'utilizzo del "superbolo", dove l'insulina prandiale viene associata ad un aumento della infusione di insulina basale nelle due ore dopo il pasto. La somministrazione di insulina attraverso la via intraperitoneale (IP) attenua il ritardo di assorbimento sottocutaneo e assicura che l'insulina venga erogata alla circolazione portale attraverso i capillari del peritoneo viscerale. L'insulina somministrata attraverso la via IP è rilevabile all'interno del sistema portale entro 1 minuto dalla somministrazione e l'azione

di picco viene raggiunta dopo solo 15 minuti. Anche utilizzando le insuline ad azione rapida di ultima generazione, l'inizio dell'azione di un bolo sottocutaneo è di circa 15 minuti dopo la somministrazione e il picco di concentrazione viene raggiunto dopo 60-85 dalla somministrazione. La proporzione di insulina IP che viene assorbita dal sistema portale epatico è sconosciuta, anche se prove indirette suggeriscono che è considerevole nel diabete di tipo 1. I dati di studi su animali con insulina IP e SC dimostrano che i livelli di insulina periferica sono del 68% più alti con la via SC, sebbene il fabbisogno totale di insulina sia lo stesso per entrambe le vie IP e SC. Inoltre, il livello di glucosio epatico è del 45% superiore con l'insulina SC, mentre, per un livello simile di controllo glicemico, la via IP raggiunge concentrazioni insuliniche periferiche simili a quelle osservate negli animali non diabetici. Oltre alla somministrazione diretta di insulina portale e alla riduzione delle concentrazioni circolanti di insulina periferica, l'insulina IP è anche associata a un ripristino della secrezione di glucagone in risposta all'ipoglicemia. Il meccanismo per questo non è chiaro, ma può essere, in parte, attribuibile a concentrazioni di insulina più basse che agiscono localmente sulla cellula alfa.

Quattro studi randomizzati controllati hanno valutato l'effetto della somministrazione di insulina intraperitoneale (CIPII) rispetto all'insulina sottocutanea continua (CSII) o ad un regime di iniezione sottocutanea a dose multipla (MDI). Tre di questi studi hanno confrontato un sistema di pompa IP impiantato (Medtronic, vedi figura 1) contro l'insulina sottocutanea e uno studio ha confrontato un catetere IP impiantato (Diaport, Roche Diabetes, vedi figura 2). Oltre a questi studi randomizzati sono stati riportati diversi studi osservazionali con entrambe le tecnologie. Queste pubblicazioni mostrano in genere miglioramenti simili per quanto riguarda l'HbA1c con somministrazione continua di insulina sottocutanea e IP e una tendenza verso una minore incidenza di ipoglicemia con l'insulina IP. In uno studio l'incidenza di ipoglicemia grave era significativamente inferiore con il catetere IP rispetto alla CSII. Tuttavia, tutti gli studi erano in piccole popolazioni e non erano in grado di dimostrare variazioni nei tassi di ipoglicemia. Diverse risposte sono state osservate in altre vie metaboliche con la somministrazione di insulina per via IP rispetto alla somministrazione. Questi sono principalmente correlati alle maggiori concentrazioni di insulina portale e alle concentrazioni periferiche inferiori. L'insulina IP in diversi studi è stata osservata aumentare IGF-1 (ormone della crescita) biologicamente attivo sia aumentando l'IGF-1 stesso sia riducendo le concentrazioni di IGFBP-125-28. La disregolazione dell'asse dell'ormone della crescita è stata descritta nel diabete di

tipo 1 e potrebbe avere un ruolo nelle complicanze macrovascolari. Pertanto, questa potenziale normalizzazione dell'asse ormonale con insulina IP potrebbe avere un impatto significativo sulle complicanze del diabete, ma allo stato attuale non è stato ancora chiaramente dimostrato.

Rispetto all'insulina SC, l'insulina IP riduce anche la produzione di globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) di circa il 20% (con un maggiore effetto osservato nelle donne), portando a concentrazioni più elevate di ormoni sessuali liberi e ha un effetto sul metabolismo dei lipidi inibendo produzione di lipoproteine epatiche a bassissima densità (VLDL) e attivazione della lipasi epatica. Alcuni studi hanno suggerito che l'insulina IP è associata ad un aumento della concentrazione di trigliceridi rispetto all'insulina SC con una riduzione di colesterolo HDL ("colesterolo buono"). D'altra parte i livelli elevati di HDL osservati con la somministrazione di insulina sottocutanea sono un paradosso poiché il diabete di tipo 1 è associato a un eccesso di rischio cardiovascolare nonostante le concentrazioni apparentemente favorevoli di HDL. La normalizzazione dei profili lipidici osservati con l'insulina intraperitoneale potrebbe avere dei risvolti sul rischio cardiovascolare anche se sono necessari ulteriori studi per chiarire questo punto.

Qualità della vita

In tutti gli studi su persone che hanno iniziato l'insulina IP, sono stati notati miglioramenti nella qualità della vita auto-riferita, qualità della vita specifica del diabete, soddisfazione del trattamento o preoccupazione del diabete, suggerendo un impatto positivo dell'insulina IP sulle persone con diabete di tipo 1 che utilizzavano in precedenza la CSII. Va notato che questi miglioramenti sono stati osservati in studi randomizzati e osservazionali, suggerendo un effetto che va oltre quello della scelta del paziente.

Tecnologia

Per la somministrazione di insulina per via peritoneale normalmente si utilizzano delle pompe (CIPII) e attualmente due sono le vie utilizzate: le pompe impiantabili e la creazione di una porta a livello addominale per avere l'accesso in peritoneo.

Le pompe intraperitoneali impiantate (fig. 1) sono impiantate nella fascia profonda sovrastante il muscolo retto dell'addome con un catetere che si estende nello spazio peritoneale. Contengono un

serbatoio che può essere riempito per via transcutanea con insulina U400 (la normale insulina utilizzata per la via sottocutanea è la U100, quindi è una insulina 4 volte più concentrata) e la pompa può essere programmata con un telecomando wireless. Lo svantaggio più grosso di questo sistema è che per riempire il serbatoio della pompa di insulina bisogna andare in un centro specializzato perché non è fattibile autonomamente da parte del paziente. Nonostante la procedura si effettui senza anestesia e duri pochi minuti, è sicuramente una limitazione.

Al contrario, il sistema Diaport (fig 2) consiste in un catetere intraperitoneale a permanenza collegato a una porta (port) impiantata nella parete addominale anteriore. Una pompa per infusione di insulina standard si collega alla porta e funziona come per infusione continua di insulina sottocutanea. L'insulina utilizzata è una U100 che non è in commercio in Italia ed è sostanzialmente una insulina umana in una sospensione che ne riduce la precipitazione.

I dispositivi con pompa per insulina IP impiantati e i cateteri insulinici IP insulinici richiedono una procedura chirurgica per l'inserimento con rischi associati di anestesia generale, sanguinamento, infezione e disagio. Una volta in uso, le complicanze più comuni dell'infusione intraperitoneale continua di insulina sono l'occlusione del catetere (con i sistemi di pompe impiantabili si risolvono con il lavaggio del catetere, con il sistema DiaPort con la sostituzione del catetere, procedure ambedue un po' laboriose ma che non richiedono di anestetizzare il paziente). Con il sistema DiaPort un'altra complicanza può essere l'infezione nella sede di inserzione del port che rimane in contatto con l'ambiente esterno.

Quindi, per quanto la somministrazione di insulina per via intraperitoneale abbia dei vantaggi sia sul compenso glicemico, che sulla riduzione delle ipoglicemie, che sulla qualità della vita, i sistemi attualmente a disposizione per la somministrazione, limitano l'utilizzo a categorie ben precise di pazienti.

Indicazioni per la terapia insulinica IP si basano su dati che dimostrano un beneficio per le persone con diabete di tipo 1 in cui l'insulina sottocutanea ha fallito a causa di problemi con l'assorbimento. Ciò può essere dovuto a una condizione identificabile come lipoatrofia, allergia cutanea all'insulina o componenti di CSII, reazione cutanea o lipoipertrofia e può manifestarsi come "insulino-resistenza sottocutanea", definita come insulina sottocutanea: rapporto di dose di insulina per via endovenosa

di 3: 1 o maggiore. Le persone con recidiva di ipoglicemia grave possono avere una riduzione della frequenza degli eventi, come mostrato in uno studio randomizzato controllato di 60 persone con diabete di tipo 1 su 12 mesi. I partecipanti con frequente ipoglicemia su CSII sono stati randomizzati a CSII o insulina IP continua e, mentre la frequenza di qualsiasi ipoglicemia era la stessa tra i due gruppi (IP 118.2 (SD 82.6) eventi / anno paziente, CSII 115.8 (SD 75.7) $p = 0.910$), l'incidenza di ipoglicemia grave con insulina IP era la metà di quella osservata nel gruppo CSII (IP 34,8 eventi / 100 anni paziente, CSII 86,1, $p = 0,013$).

Controindicazioni

L'infusione intraperitoneale di insulina non è compatibile con la terapia di dialisi peritoneale. Un'incidenza aumentata di positività dell'anticorpo anti-insulina nel siero è stata riportata con l'insulina IP, ma nessuna conseguenza metabolica è stata riportata come conseguenza di questo e non è chiaro se la positività dell'anticorpo sia una controindicazione relativa alla terapia insulinica IP.

La terapia infusionale continua con insulina intraperitoneale può essere indicata nelle persone con diabete di tipo 1 che presentino problemi significativi con la somministrazione di insulina sottocutanea, ipoglicemia o iperglicemia. Le modalità di trattamento alternative per questo gruppo comprendono la terapia con pompa potenziata dal sensore con sospensione del glucosio bassa, terapia insulinica endovenosa continua, trapianto di cellule insulari e trapianto di pancreas. La terapia insulinica endovenosa continua richiede un accesso endovenoso a lungo termine con il rischio associato di sepsi e trombosi e richiede un'educazione, un supporto e un contributo professionale di assistenza sanitaria significativi. Può essere, tuttavia, una modalità di gestione del glucosio efficace.

Il trapianto di cellule insulari è associato a un miglioramento del controllo glicemico e ad una riduzione dell'ipoglicemia grave, con secrezione di insulina conservata per diversi anni. Richiede però di reperire più pancreas per ciascun destinatario e non sempre è così efficace da portare all'indipendenza completa dall'insulina esogena. Il trapianto di isole è limitato alle persone con un fabbisogno di insulina inferiore a 0,7 unità / kg / die, richiede una immunosoppressione continua, l'intervento ha un rischio operativo significativo e un grande impatto economico. In comune con il trapianto di pancreas, ma molto più semplice dal punto di vista operativo, il trapianto di cellule insulari richiede la terapia immunosoppressiva con i rischi associati di infezione opportunistica. La

somministrazione di insulina per la via intraperitoneale può essere quindi una via alternativa alla somministrazione per via sottocutanea nei casi in cui esistano ostacoli all'assorbimento a livello cutaneo. Benché l'infusione di insulina per via intraperitoneale sia un sistema più fisiologico di somministrazione con l'assorbimento dell'insulina che avviene più velocemente e costantemente, con miglioramento del quadro metabolico e della variabilità glicemica, rispetto alla via cutanea, rimane ancora oggi una tecnica poco conosciuta e poco utilizzata. Questo soprattutto perché si tratta di una tecnica invasiva che va riservata a casi ben precisi, con precise indicazioni e controindicazioni.

INDICAZIONI ALL'UTILIZZO DEL SISTEMA DI INFUSIONE DI INSULINA INTRAPERITONEALE:

- frequenti e gravi episodi di ipoglicemia con l'utilizzo della insulina sottocutanea
- mancato riconoscimento della ipoglicemia
- insulino resistenza sottocutanea
- non raggiungimento dei target glicemici se non a spese di incremento di episodi ipoglicemici
- quantità elevata di insulina da utilizzare in casi di forte insulino-resistenza
- lipoatrofia
- lipoipertrofia non gestibile con la rotazione dei siti di iniezione
- disturbi della cute interferenti con l'assorbimento della insulina
- diabete molto instabile (brittle diabetes) durante la infusione di insulina sottocute

CONTROINDICAZIONI ALLA INFUSIONE DI INSULINA INTRAPERITONEALE

- presenza di alto titolo di anticorpi anti insulina (controindicazione relativa)
- scarsa compliance alla terapia
- disturbi psichiatrici (controindicazione all'utilizzo della pompa)
- disturbi gastrointestinali come aderenze peritoneali etc
- controindicazioni all'utilizzo di pompe esterne per infusione di insulina sottocutanea (solo per diaport)

In precedenza abbiamo avuto l'opportunità di testare le pompe impiantabili della Medtronic, ma a quell'epoca la mancanza di insuline concentrate aveva portato problemi relativi alla frequente

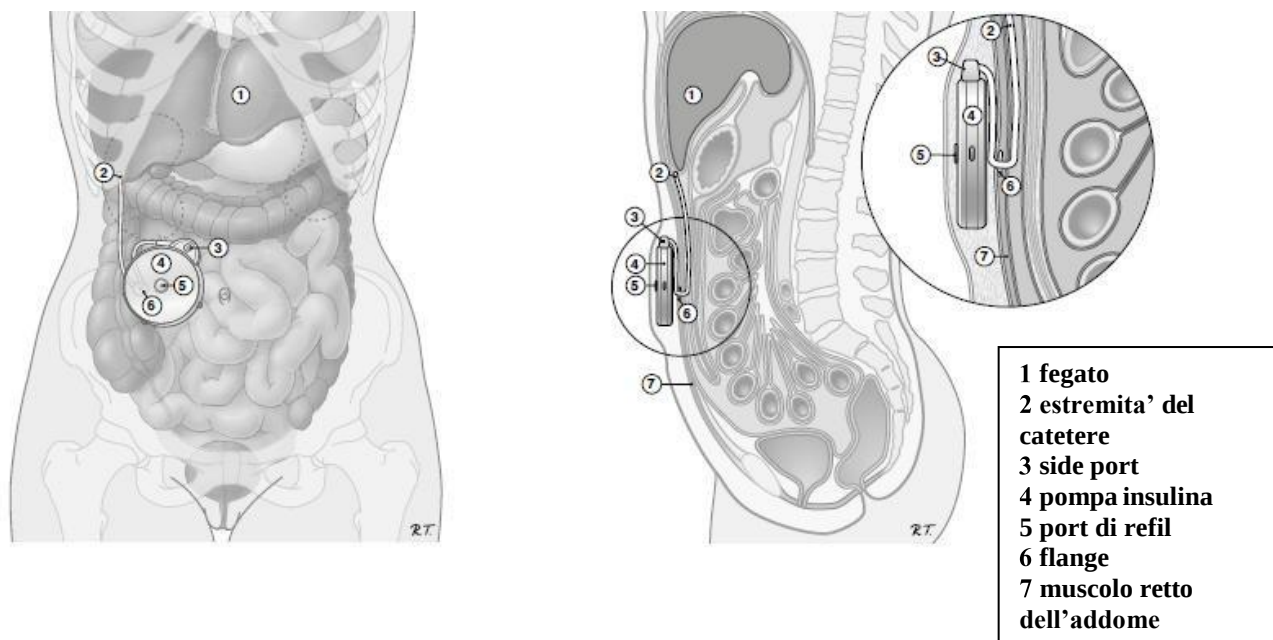
occlusione del catetere. Nel nostro centro negli ultimi 4 anni abbiamo impiantato il sistema Diaport in 6 pazienti, in tre il sistema è stato interrotto momentaneamente per ripresa della funzione di assorbimento cutaneo della insulina (1 paziente) e per infezione sottocutanea (2 pazienti) con programmazione di reinserimento del sistema nei prossimi mesi. Al momento abbiamo sostituito un catetere per occlusione dopo un anno di terapia e altri due dopo due anni di terapia.

CONCLUSIONI

L'utilizzo di sistemi di infusione di insulina per la via intraperitoneale è una opzione terapeutica per pazienti diabetici tipo 1 che non sono in grado di gestire ottimamente e in sicurezza la malattia diabetica con l'utilizzo della insulina sottocutanea e nei quali l'opzione del trapianto di pancreas o di isole pancreatiche non è possibile o non vantaggiosa. L'utilizzo di questo sistema in casi estremamente selezionati permette di riconquistare il controllo glicemico senza gravi episodi ipoglicemici portando anche miglioramenti a livello epatico, lipidico ed endocrino che potrebbero avere nel lungo periodo benefici. Per poter sostenere il carico clinico è però indispensabile avere un team dedicato a questi pazienti e nel nostro centro se ne occupano il Dr Ilario Carta, la sig Maura Serena Ledda e Giuliana Giorgi.

Schematizzazione dei sistemi attualmente in uso per l'infusione di insulina intraperitoneale

Figura 1 pompa impiantabile



Pompa impiantabile in situ (da Arch Surgery 2010;395:65-71)

Figura 2 sistema Accucheek DiaPort



Schema del sistema di infusione intraperitoneale DiaPort (da Garcia-Verdugo R et al J of diabetes Science and Technology, 2017;11(4):814-821)

DATI RELATIVI CASISTICA OLBIA

Caratteristiche dei 6 pazienti con impianto Diaport (I/IU = Unità' di insulina/die, Hypo = ipoglicemie severe N=NO, S=Si)

		MDI		CSII		CIPII
N	BMI	I /IU	HbA1c/ HYPO	I/IU	HbA1cHYPO	IMPLANT DATE
1	48.3	108	10.3%N	73	8.6% NO	22/09/2015
2	26.6	82	8.4% S	54	6.9% N/S	22/09/2015
3	44.4	125	9.9% N	102	8.9% N	27 /09/2016
4	20.1	60	10.4% S	45	8.6% S	27/09/2016
5	21.9	71	7,8 % S	59	7,0% S	08/06/2016
6	32.2	98	8.6% S	89	8.5% S	09/10/2018

Fabbisogno insulinico nei primi due pazienti al terzo anno di terapia con Diaport (dei 6 pazienti al momento impiantati) con nelle varie fasi di terapia insulinica (MDI,CSII e CIPII)

		MDI		MICROINFUSORE SOTTOCUTE (CSII)		MICROINFUSORE DIAPORT (CIPII)	
PAZIENTE	IMC	INSULINA UI	IPO	INSULINA UI	IPOGLICEMIE	INSULINA UI	IPOGLICEMIE
1	48.3	108	NO	73	NO	44	NO
2	26.6	82	SI	54	NO/SI	40	NO

IMC= indice di massa corporea.

Il paziente 1 ha ridotto la quantità giornaliera di insulina di circa il 40% rispetto alla terapia con microinfusore sottocutaneo (59% rispetto alla terapia tradizionale con le penne) il secondo paziente ha ridotto la quantità di insulina di circa il 26% rispetto alla terapia con microinfusore sottocutaneo (52% rispetto alla terapia con le penne) con scomparsa degli episodi di ipoglicemia.

INDICAZIONI ALL'UTILIZZO DEL SISTEMA ACCUCHECK DIAPORT	
Elevato fabbisogno di insulina con una marcata resistenza alla insulina (resistenza all'insulina somministrata per via sottocutanea)	
Pazienti diabetici nei quali è impossibile ottenere i livelli target di HbA1c con la terapia insulinica sottocutanea, se non a scapito di un aumento della frequenza degli episodi ipoglicemici per una estrema variabilità di assorbimento dell'insulina dal sottocute	
Disturbi cutanei che interferiscono con la somministrazione sottocutanea di insulina come lipodistrofia (lipoipertrofia oppure lipoatrofia)	
Allergie ai materiali necessari per la somministrazione sottocutanea di insulina (ad esempio acciaio, nichel oppure autoadesivi).	
Marcate oscillazioni della glicemia e del fabbisogno insulinico durante la terapia insulinica sottocutanea.	
VANTAGGI	SVANTAGGI
L'insulina viene rilasciata mediante un catetere nella cavità peritoneale e raggiunge più rapidamente il fegato, tramite il circolo portale, entrando in azione in pochi minuti.	Sussiste il rischio di infiammazione attorno al port, in particolare nel periodo immediatamente successivo all'impianto. È tuttavia possibile ridurre il rischio di infezione adottando, nel post-impianto, le precauzioni consigliate
Riduce la frequenza degli eventi ipoglicemici gravi dovuti alla variabilità di assorbimento dal sottocute.	Possono svilupparsi aderenze all'interno della parete addominale, con conseguente dolore. Può verificarsi una crescita eccessiva di tessuto sulla porzione intraperitoneale del catetere del port, frequentemente sulla punta del catetere. In questo caso, si rende talvolta necessaria la sostituzione del catetere
Poiché l'insulina viene erogata direttamente mediante il port, non vi è più la necessità di cambiare il sito di infusione ogni 2/3 giorni	Una volta posizionato nella cavità intraperitoneale, il catetere può bloccarsi (un evento noto come "occlusione")
	In caso di infezioni gravi o ricorrenti il port deve essere rimosso.

BIBLIOGRAFIA

1-Renard E, Schaepelynck-Bélicar P; EVADIAC Group

Implantable insulin pumps. A position statement about their clinical use. *Diabetes Metab.* 2007 Apr;33(2):158-66

2-Schaepelynck –Belicar P¹, Dufaitre-Patouraux L, Lassmann-Vague V.

What could be the reasons for giving up the implanted pump treatment? *Diabetes Metab.* 2005 Feb;31(1):87-9.

3-Schaepelynck Belicar P, Vague P, Lassmann-Vague V Reproducibility of plasma insulin kinetics during intraperitoneal insulin treatment by programmable pumps. *Diabetes Metab.* 2003 Sep;29(4 Pt 1):344-8

.

4-van Dijk PR, Groenier KH, DeVries JH, Gans RO, Kleefstra N, Bilo HJ, Logtenberg SJ. Continuous intraperitoneal insulin infusion versus subcutaneous insulin therapy in the treatment of type 1 diabetes: effects on glycemic variability. *Diabetes technol Ther* . 2015 Jun;17(6):379-84. -

5-van Dijk PR, Logtenberg SJ, Gans RO, Bilo HJ, Kleefstra N Intraperitoneal insulin infusion: treatment option for type 1 diabetes resulting in beneficial endocrine effects beyond glycaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2014 Oct;81(4):488-97

6-Spaan N, Teplova A, Stam G, Spaan J, Lucas C: Systematic review: continuous intraperitoneal insulin infusion with implantable insulin pumps for diabetes mellitus. *Acta Diabetologica* . 2014; 51(3) : 339-51 -

7-Renard E.M., Farret A., Lee J.J., Place J., Dassau E., Pelletier M.-J., Harvey R.A., Doyle III F.J., Zisse H. Tighter glucose control through a reduction of hyperglycaemia results from closed-loop intraperitoneal vs subcutaneous insulin delivery in type 1 diabetes *Diabetologia* (2013) 56:[Suppl1]S439 abs n°1092

8- Liebl A, Hoogma R, Renard E, Geelhoed-Duijvestijn PH, Klein E, Diglas J, Kessler L, Melki V, Diem P, Brun JM, Schaepelynck-Belicar P, Frei T; EuropeanDiaPort Study GroupCollaborators A reduction in severe hypoglycaemia in type 1 diabetes in a randomized crossover study of continuous intraperitoneal compared with subcutaneous insulin infusion Diabetes Obes metab. 2009 Nov;11(11):1001-8 -

9- Micossi P, Bosi E, Cristallo M, Monti LD, Librenti MC, Petrella G, Galimberti G, Spotti D, Giudici G, Vergani C, et al Chronic continuous intraperitoneal insulin infusion (CIPII) in type I diabetic patients non-satisfactorily responsive to continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). Acta Diabetol Lat. 1986 Apr-Jun;23(2):155-64.