

Original

SAFETY EVALUATION OF TEFLON CATHETERS IN TYPE 1 DIABETIC PATIENTS TREATED WITH CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INSULIN INFUSION (CSII) BY MEANS OF BLOOD KETONE TESTING

Introduction: Capillary blood ketone testing (β -hydroxybutyrate, BHB), together with glucose monitoring, is highly important in diabetes care, particularly in special situations (hyperglycemic decompensation, ketosis, intercurrent illnesses or pregnancy) and in patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). The aim of the present study was to assess the safety of 3 Teflon catheters of different sizes by means of capillary blood ketone testing in type 1 diabetic patients under CSII therapy.

Patients and methods: Six patients with type 1 diabetes (diabetes duration: 21.6 ± 7.4 years) under CSII (for 3.1 ± 1.3 years) took part voluntarily in a randomized, sequential and cross-over study designed to evaluate 3 Teflon catheters (Soft-Set® 9 mm, Quick-Set® 9 mm, and Quick-Set® 6 mm) for short periods of 4 days. Pre- and postprandial capillary blood glucose (CBG) and BHB (BHB for the last 2 days only or if there was unexpected hyperglycemia) were measured using Optium® meters. BHB values ≥ 0.5 mmol/l were considered indicative of ketosis.

Results: No differences were found in fasting or total CBG and BHB among the Teflon catheters tested. Three patients showed BHB values ≥ 0.5 mmol/l requiring a change of catheter. The mean BHB and CBG were significantly higher in patients with ketosis compared with those without: 0.10 ± 0.20 vs 0.01 ± 0.04 mmol/l and 173 ± 69 vs 137 ± 63 mg/dl, respectively. Furthermore, a highly significant correlation was found between mean daily CBG and BHB values ($r = 0.90$), which were even higher for BHB values ≥ 0.5 mmol/l ($r = 0.95$).

Conclusions: Short Teflon catheters (6 mm) were not associated with a higher risk of ketosis than longer catheters (9 mm). BHB values ≥ 0.5 mmol/l in the presence of unexpected hyperglycemia are indicative of ketosis and necessitate an immediate catheter change in type 1 diabetic patients under CSII therapy.

Key words: Capillary ketonemia. β -hydroxybutyrate. Continuous subcutaneous insulin infusion. Teflon catheter. Type 1 diabetes.

Evaluación de la seguridad de los catéteres de teflón en pacientes diabéticos tipo 1 tratados con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI) mediante la determinación de la cetonemia capilar

F.J. AMPUDIA-BLASCO^a, M. PARRAMÓN^b, J. GABALDÓN^a, J. SANZ^a, M. CATALÁ^a Y R. CARMENA^a

^aUnidad de Referencia de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España.

^bAsuntos Científicos. Abbott Diabetes Care.

Introducción: La monitorización de la cetonemia capilar (β -hidroxibutirato [BHB]), junto con la glucemia, es de gran importancia en la diabetes mellitus, en particular en situaciones especiales (descompensación hiperglucémica, situaciones de cetosis, enfermedades intercurrentes, embarazo) o en pacientes tratados con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI). El objetivo de este estudio fue evaluar la seguridad de 3 catéteres de teflón de diferente longitud mediante la determinación de la cetonemia capilar en pacientes diabéticos tipo 1 en terapia con ISCI.

Pacientes y métodos: Seis pacientes con diabetes tipo 1 (duración $21,6 \pm 7,4$ años), en tratamiento con ISCI (desde $3,1 \pm 1,3$ años) aceptaron voluntariamente participar en un estudio aleatorizado, secuencial y con diseño cruzado, donde se evaluaron 3 catéteres de teflón (Soft-Set® 9 mm, Quick-Set® 9 mm, y Quick-Set® 6 mm) por períodos de 4 días. Se registraron la glucemia capilar pre y posprandial, y el BHB (BHB sólo los últimos 2 días o en casos de hiperglucemia no esperada) utilizando medidores Optium®. Se consideraron indicativos de cetosis valores de BHB $\geq 0,5$ mmol/l.

Resultados: No se observaron diferencias en la glucemia y la cetonemia, basal y total, entre los diferentes tipos de catéter. Tres pacientes presentaron algún valor de cetonemia $\geq 0,5$ mmol/l, lo que obligó al cambio de catéter. La cetonemia capilar y la glucemia media fueron significativamente más elevadas en los pacientes con cetosis frente a los que no la presentaron: $0,10 \pm 0,20$ frente a $0,01 \pm 0,04$ mmol/l, y 173 ± 69 frente a 137 ± 63 mg/dl, respectivamente. Asimismo, pudo demostrarse una elevada correlación entre la glucemia y la cetonemia media diarias ($r = 0,90$), que fue incluso mayor en los casos de cetonemia $\geq 0,5$ mmol/l ($r = 0,95$).

Los resultados de este trabajo fueron presentados parcialmente en el XV Congreso de la Sociedad Valenciana de Endocrinología, Diabetes y Nutrición (Valencia, noviembre 2003) y en el XVII Congreso de la Sociedad Española de Diabetes (Valencia, mayo 2004).

Correspondencia: Dr. F.J. Ampudia-Blasco.
Unidad de Referencia de Diabetes. Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Clínico Universitario.
Avda. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia. España.
Correo electrónico: Francisco.J.Ampudia@uv.es

Recibido el 2-3-2005; aceptado para su publicación el 25-7-2005.

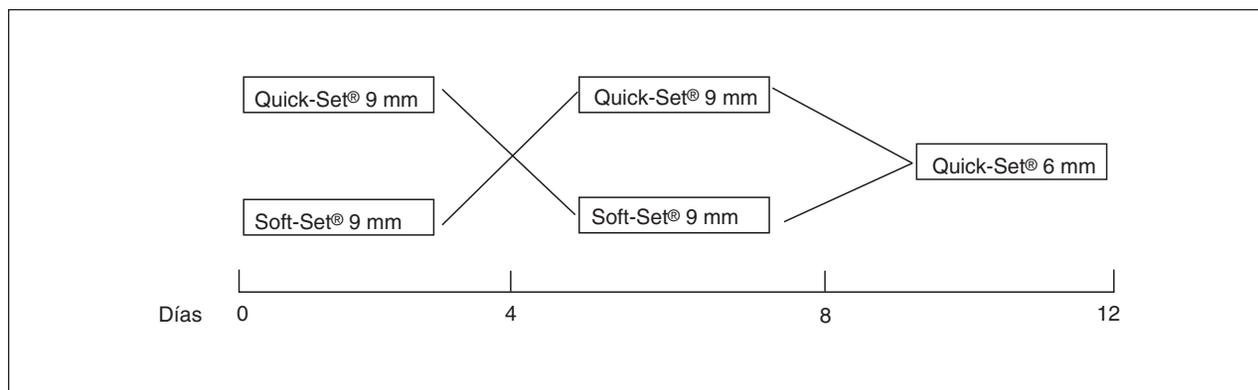


Fig. 1. Diseño experimental del estudio. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a uno de los catéteres de teflón de 9 mm durante los primeros 4 días para, posteriormente, cambiar al otro tipo de catéter de teflón de 9 mm en el siguiente período. En los últimos 4 días, todos ellos usaron el catéter de teflón de 6 mm. El tiempo total de observación para cada paciente fue de 12 días.

Conclusiones: Los catéteres de teflón de menor longitud (6 mm) no se asocian a un mayor riesgo de cetosis que los catéteres más largos (9 mm). En caso de hiperglucemia, los valores de BHB $\geq 0,5$ mmol/l son indicativos de cetosis y exigen un cambio inmediato del catéter en los pacientes tratados con ISCI.

Palabras clave: Cetonemia capilar. β -hidroxibutirato. Infusión subcutánea continua de insulina. Catéter de teflón. Diabetes tipo 1.

INTRODUCCIÓN

La terapia con infusión continua subcutánea de insulina (ISCI), como modalidad de tratamiento intensivo de la diabetes tipo 1, puede considerarse una alternativa a la terapia con múltiples dosis de insulina (MDI) en los pacientes que no consiguen alcanzar los objetivos terapéuticos¹. La ISCI combina de forma independiente una liberación basal continua de insulina con la administración de bolos adicionales de insulina, antes de las comidas y en respuesta a valores elevados de glucemia². Esta forma de administración dual de la insulina permite conseguir una mayor flexibilidad para el paciente diabético³.

La terapia con ISCI presenta, sin embargo, algunos problemas. La ausencia de un depósito de insulina subcutáneo en la terapia con ISCI puede predisponer a la cetosis y/o cetoacidosis en la diabetes tipo 1². En estos pacientes, la interrupción del suministro de insulina conduce en tan sólo unas horas a la hiperglucemia y a la cetosis⁴. En especial, el cambio de catéter, realizado periódicamente cada 3 días por los propios pacientes, o la disfunción del catéter, por su utilización durante más tiempo del indicado (> 3 días), suponen situaciones de riesgo de cetosis. En caso de deficiencia absoluta/relativa de insulina, la determinación de los cuerpos cetónicos se convierte en una señal de alerta fundamental ante una situación potencialmente grave.

En los pacientes con ISCI, la determinación de la cetonemia capilar presenta muchas ventajas frente a la cetonuria en la valoración de la situación de cetosis. En un estudio reciente, Guerci et al⁵ demostraron que en caso de hiperglucemia (> 250 mg/dl) la cetonemia capilar es más sensible que la cetonuria en la detección de la cetosis y permite un diagnóstico más temprano de la situación de cetosis, así como un mejor seguimiento de su resolución. Por este motivo, durante el proceso de adiestramiento, se recomienda que los pacientes sean instruidos específicamente en la detección y la corrección tanto de la hiperglucemia como de la cetosis⁶.

La introducción de catéteres de teflón en los últimos años ha mejorado la adaptación de los pacientes a la terapia con ICSI, y en la práctica han sustituido a los catéteres de acero de mayor rigidez. Los catéteres de teflón, de una longitud variable entre 6 y 9 mm, son indoloros debido a su gran flexibilidad. Sin embargo, algunos pacientes seguidos en nuestro centro refieren ocasionalmente hiperglucemia y cetosis leve con los catéteres de menor longitud (6 mm) después de 3 días de utilización. Por este motivo, el presente estudio fue diseñado para evaluar la seguridad de catéteres de teflón de diferente longitud, en condiciones de utilización de 4 días, analizando la glucemia y la cetonemia capilar (β -hidroxibutirato [BHB]).

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Se ha estudiado a 6 pacientes con diabetes tipo 1 (4 mujeres, de $34,2 \pm 4,8$ años de edad, con un índice de masa corporal [IMC] de $24,5 \pm 2,5$ kg/m², y con una duración de la diabetes de $21,6 \pm 7,4$ años), en tratamiento con ISCI (duración, $3,1 \pm 1,3$ años) utilizando infusoras Minimed® (Medtronic MiniMed, Northridge, Estados Unidos). Todos ellos utilizaban insulina lispro (LP, Humalog®, Eli Lilly and Company, Indianápolis, Estados Unidos). Los pacientes fueron captados ambulatoriamente en la unidad de diabetes de nuestro hospital y todos aceptaron de forma voluntaria

TABLA 1. Glucemia y cetonemia capilar diaria y en ayunas con los diferentes tipos de catéter de teflón

	Glucemia diaria (mg/dl)	BHB diaria (mmol/l)	Glucemia en ayunas (mg/dl)	BHB en ayunas (mmol/l)
Soft-Set® 9 mm	158 ± 65	0,10 ± 0,24	161 ± 68	0,02 ± 0,05
Quick-Set® 9 mm	162 ± 78	0,10 ± 0,12	156 ± 67	0,02 ± 0,05
Quick-Set® 6 mm	154 ± 62	0,03 ± 0,07	154 ± 62	0,01 ± 0,03

Los datos se expresan con la media ± desviación estándar. Las glucemias y cetonemias (diaria y en ayunas) no fueron significativamente diferentes entre los 3 tipos de catéter utilizando el análisis de la varianza. BHB: β-hidroxibutirato.

participar en el estudio. Este estudio fue diseñado y realizado siguiendo los principios de la Declaración de Helsinki y aprobado por el comité ético local.

Métodos

El seguimiento de los pacientes fue ambulatorio y en condiciones de vida habituales. Se evaluaron 3 tipos diferentes de catéter de teflón (Soft-Set® 9 mm, Quick-Set® 9 mm, y Quick-Set® 6 mm, Medtronic MiniMed, Northridge, Estados Unidos) en períodos de 4 días, siguiendo un diseño cruzado, de forma aleatorizada y secuencial (fig. 1). Los pacientes registraron a diario la glucemia capilar ≥ 4 veces/día (pre y posprandial, 2 h) junto a la cetonemia capilar (BHB, preprandial, sólo en los últimos 2 días). Ambos parámetros fueron analizados con medidores Optium® (MediSense, Abbott Laboratories, Abingdon, Reino Unido). La oxidación de BHB produce una corriente eléctrica, cuya magnitud es proporcional a la concentración de BHB en sangre. La señal es cuantificada en el medidor por técnicas amperométricas. El rango de detección es de 0-6 mmol/l y el tiempo de lectura es de 30 s. Fueron considerados significativos de cetosis valores de BHB ≥ 0,5 mmol/l, de cetosis establecida valores de BHB ≥ 1,0 mmol/l y de riesgo de cetoacidosis valores de BHB ≥ 3,0 mmol/l. No se llevó a cabo la determinación de la cetonuria por varios motivos: a) en caso de hiperglucemia con cetosis, la elevación de la cetonuria es más tardía que el incremento de la cetonemia capilar; b) sólo puede realizarse de forma ambulatoria mediante método semicuantitativo de menor precisión; c) la técnica resulta más embarazosa para el paciente, y d) la cetonuria no es de uso habitual para el seguimiento de los pacientes con ISCI en nuestro centro.

Estadística

Los datos se expresan como la media ± desviación estándar (DE) y se analizaron de manera ciega mediante el programa SPSS 11.5. La comparación de las medias se realizó mediante el análisis de la varianza (ANOVA) de un factor. La correlación entre glucemias y cetonemias se llevó a cabo mediante regresión lineal. Los datos se representaron utilizando el programa SigmaPlot 8.0.

RESULTADOS

La glucemia media durante el estudio fue de 159 ± 69 mg/dl (n = 192). No se observaron diferencias significativas en la glucemia basal y en la glucemia media diaria entre los catéteres de menor y mayor longitud (6 y 9 mm, respectivamente). De forma similar, los valores de BHB diaria y en ayunas fueron comparables entre los 3 tipos de catéteres evaluados, con independencia de su longitud (tabla 1).

Debe destacarse que los valores de BHB aumentaron de forma progresiva del tercer al cuarto día de uso de los catéteres. Durante el tercer día los valores de BHB fueron < 0,5 mmol/l, y se elevaron después sólo en algunos casos. La mitad de los pacientes estudiados presentaron algún valor de BHB ≥ 0,50 mmol/l (n = 3; BHB, 0,90 ± 0,20 mmol/l) con hiperglucemia asociada (288 ± 93 mg/dl). Estos episodios de cetosis los resolvieron los propios pacientes mediante el cambio de

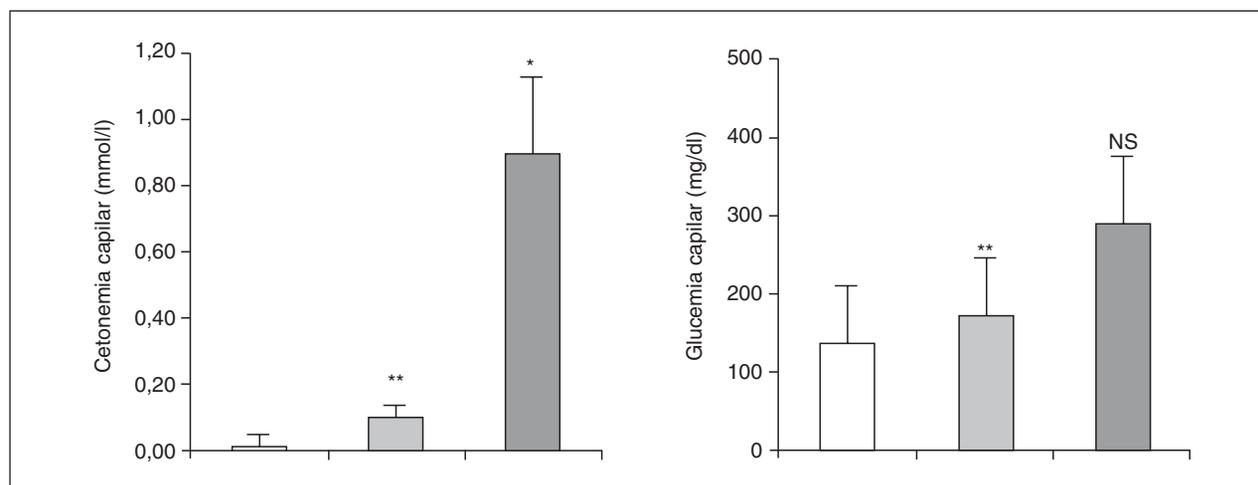


Fig. 2. Cetonemia capilar (BHB) y glucemia capilar en relación con la presencia de cetosis. □ Pacientes sin cetosis, ■ con alguna cetosis (BHB > 0,5 mmol/l) y ■ datos puntuales de situaciones con cetosis (BHB > 0,5 mmol/l). La significación estadística se ha calculado frente al grupo que no tuvo ninguna cetosis: *p < 0,05; **p < 0,001. NS: no significativo.

catéter y la administración de dosis suplementarias de insulina de acción rápida, la ingesta abundante de líquidos y una dieta apropiada para estas situaciones (dieta de cetosis).

Utilizando los resultados de cetonemia capilar se estratificó a la población en 2 subgrupos: pacientes con cetosis (con algún valor de BHB $\geq 0,50$ mmol/l) y sin cetosis (ningún valor de BHB $\geq 0,50$ mmol/l). Tanto los valores de BHB como la glucemia capilar fueron significativamente más elevados en los pacientes con cetosis frente a los que no experimentaron ninguna cetosis (fig. 2). Tomando en consideración sólo las situaciones de cetosis ($n = 3$), las importantes diferencias observadas en la cetonemia capilar no alcanzaron significación estadística debido al pequeño tamaño muestral (pacientes sin cetosis frente a situaciones de cetosis, 0,90 frente a 0,01 mmol/l). Sin embargo, pudo demostrarse una elevada correlación entre la glucemia media y la cetonemia capilar media ($r = 0,90$; $p < 0,005$), que fue incluso mayor en los casos de valores de BHB $\geq 0,50$ mmol/l ($r = 0,95$; $p < 0,05$). Finalmente, los valores de BHB $< 0,50$ mmol/l (entre 0,20-0,40 mmol/l), aunque se asociaron a glucemias en progresivo ascenso, en ningún caso los valores máximos fueron mayores de 250 mg/dl.

DISCUSIÓN

En los últimos años, la introducción de catéteres de teflón, de gran flexibilidad y potencialmente indolores, ha mejorado la adaptación de los pacientes a la terapia con ISCI. Diversos problemas técnicos asociados al empleo de infusores de insulina pueden ocasionar un fallo en el suministro de insulina y predisponer al paciente a situaciones de cetosis: desconexiones prolongadas, oclusiones del catéter por torsión de éste en el momento de la inserción y, más raramente, oclusiones de catéter por precipitación de la insulina en el extremo del mismo o fallo mecánico en la liberación de insulina por el infusor. El presente estudio fue diseñado para evaluar la seguridad de catéteres de teflón de diferente longitud, en condiciones de utilización de 4 días. Nuestros datos confirman que los catéteres de teflón de menor longitud (6 mm) son seguros y no se asocian a un mayor riesgo de cetosis que los catéteres más largos (9 mm). Aunque el tamaño de la muestra es pequeño, el diseño de este trabajo es original y no se han encontrado en la bibliografía otras referencias que aborden el tema de la seguridad de los catéteres de teflón.

La determinación de la cetonemia capilar ha demostrado ser de gran utilidad en la práctica clínica, tanto en la cetoacidosis diabética como en el seguimiento ambulatorio de pacientes con diabetes⁸. La American Diabetes Association (ADA) sugiere que la determinación cuantitativa de la cetonemia capilar es la opción que utilizar en la monitorización de la respuesta frente a la cetosis o la cetoacidosis⁹. Debe sospecharse una si-

tuación de cetosis si los valores de BHB son $\geq 0,5$ mmol/l, e incluso es recomendable repetir una nueva determinación de cetonemia capilar 1 h después. En este caso, si el valor de BHB es > 1 mmol/l el diagnóstico se considera confirmado, y sin demora debe iniciarse el tratamiento apropiado para evitar su progresión¹⁰. En nuestro estudio, valores de BHB $\geq 0,50$ mmol/l se acompañaron de la presencia de hiperglucemia importante (> 250 mg/dl). En estos pacientes, pudo demostrarse una elevada correlación entre la glucemia media y la cetonemia capilar media ($r = 0,90$), que fue incluso mayor ($r = 0,95$) en los casos de valores de BHB $\geq 0,50$ mmol/l. Por tanto, en caso de hiperglucemia (> 250 mg/dl), la gravedad de la situación clínica y el protocolo de actuación pueden categorizarse en relación con los valores de cetonemia capilar⁷.

En comparación con las MDI, el tratamiento con ISCI se ha asociado a un mayor riesgo de cetoacidosis diabética en la diabetes tipo 1¹¹. La interrupción deliberada del suministro de insulina en la ISCI produce hiperglucemia, elevación de BHB y de ácidos grasos libres, junto con una disminución brusca de los valores circulantes de insulina plasmática^{12,13}. En los pacientes con ISCI, la determinación de la cetonemia capilar presenta muchas ventajas frente a la cetonuria en la valoración de la situación de cetosis. En un estudio reciente, Guerci et al⁵ demostraron que, en caso de hiperglucemia (> 250 mg/dl), la cetonemia capilar es más sensible que la cetonuria en la detección de la cetosis (80,4 frente al 63%, respectivamente), permite un diagnóstico más temprano de la situación de cetosis (más de 60 min antes) y posibilita un mejor seguimiento de la resolución de la cetosis, que se detecta antes con la determinación cuantitativa de BHB que con la cetonuria (87 frente a 113 min). Por estos motivos, en el presente trabajo no se determinó la cetonuria como método para la detección de cetosis producida por interrupción en el suministro de insulina.

Los pacientes en tratamiento con ISCI deben recibir un adiestramiento específico en la prevención y el tratamiento de la cetosis. Este adiestramiento debe incluir una monitorización frecuente de la glucemia y los cuerpos cetónicos, la administración de dosis suplementarias de insulina de acción rápida, la ingesta abundante de líquidos y una dieta apropiada para estas situaciones (dieta de cetosis)⁷. En particular, el momento del cambio del catéter, que el paciente debe hacer periódicamente cada 3-4 días, es una situación especial de riesgo. En caso de una inserción defectuosa del catéter se producirá una deficiencia absoluta o relativa de insulina. Esta situación producirá un aumento de los cuerpos cetónicos en el organismo. La determinación de los cuerpos cetónicos se convierte, de esta manera, en una señal de alerta fundamental ante una situación potencialmente grave⁷.

En nuestro centro recomendamos la determinación cuantitativa de BHB frente a la determinación semicuantitativa de la cetonuria en los pacientes con ISCI. Debe destacarse que los resultados del presente traba-

jo han contribuido a que, recientemente, el Ministerio de Sanidad y Consumo haya autorizado la financiación de las tiras de BHB para pacientes con diabetes tipo 1 y terapia con ISCI (Orden del Ministerio de Sanidad y Consumo 710/2004, de 12 de marzo). La dispensación de las tiras de BHB, al igual que la del resto de material fungible para los usuarios de esta terapia, debe realizarse en los centros hospitalarios. Dentro del proceso de adiestramiento en el tratamiento con ISCI, los pacientes son instruidos específicamente en la utilización de medidor de cetonemia capilar (y de glucemia capilar) tanto en la detección como en la corrección de situaciones de hiperglucemia y cetosis. Nuestro grupo ha desarrollado algoritmos específicos para ser utilizados por los pacientes en situaciones de hiperglucemia no esperada en un control rutinario o después de un cambio de catéter⁷. Estas nuevas directrices deben de ser de utilidad tanto para pacientes en terapia con ISCI como para los profesionales sanitarios responsables, dado que permiten reforzar de forma decisiva la seguridad de esta modalidad de terapia insulínica.

En conclusión, en pacientes con diabetes tipo 1 y terapia con ISCI, los catéteres de teflón de menor longitud (6 mm) son seguros y no se asocian a un mayor riesgo de cetosis que los catéteres más largos (9 mm). En caso de hiperglucemia, valores de BHB \geq 0,5 mmol/l son indicativos de cetosis y exigen un cambio inmediato del catéter. En pacientes con diabetes tipo 1 y en tratamiento con ISCI, la determinación de la cetonemia capilar permite identificar situaciones de riesgo de cetosis o cetoacidosis y es un complemento valioso para la monitorización de la respuesta al tratamiento en estas circunstancias.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S110.

2. Ampudia FJ, Gomis Barberá R, editor. Optimización del tratamiento insulínico en la diabetes. Perspectivas actuales de la infusión subcutánea continua de insulina. 1.ª ed. Barcelona: Doyma; 2000. p. 1-29.
3. Bode BW, Steed RD, Davidson PC. Reduction in severe hypoglycemia with long-term continuous subcutaneous insulin infusion in type I diabetes. *Diabetes Care*. 1996;19:324-7.
4. Krzentowski G, Scheen A, Castillo M, Luyckx AS, Lefebvre PJ. A 6-hour nocturnal interruption of a continuous subcutaneous insulin infusion: 1. Metabolic and hormonal consequences and scheme for a prompt return to adequate control. *Diabetologia*. 1983;24:314-8.
5. Guerci B, Benichou M, Floriot M, Bohme P, Fougnot S, Franck P, et al. Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick samples during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2003;26:1137-41.
6. Martín Vaquero P, Fernández Martínez A, Pallardo LF. Bombas de insulina. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:26-30.
7. Ampudia-Blasco FJ, Parramón M. Consejos prácticos para la vida diaria con infusión subcutánea continua de insulina (ISCI): ventajas de la determinación de la cetonemia capilar. *Av Diabetol*. 2005;21:44-51.
8. Wallace TM, Meston NM, Gardner SG, Matthews DR. The hospital and home use of a 30-second hand-held blood ketone meter: guidelines for clinical practice. *Diabet Med*. 2001;18:640-5.
9. American Diabetes Association. Tests of glycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl 1:S91-3.
10. Reichel A, Rietzsch H, Kohler HJ, Heinze H, Schulze J. Clinical significance of the beta-hydroxybutyrate measurement for detection of diabetic ketoacidosis in insulin pump therapy. *Diabetes*. 2003;52:A98.
11. Egger M, Davey Smith G, Stettler C, Diem P. Risk of adverse effects of intensified treatment in insulin-dependent diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabet Med*. 1997;17:919-28.
12. Pein M, Hinselmann C, Pfützner A, Dreyer M. Catheter disconnection in type I-diabetic patients treated with CSII: comparison of insulin lispro and human regular insulin. *Diabetologia*. 1996;39:A223.
13. Guerci B, Meyer L, Salle A, Charrie A, Dousset B, Ziegler O, et al. Comparison of metabolic deterioration between insulin analog and regular insulin after a 5-hour interruption of a continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:2673-8.