

Diabete e Tecnologia

TERAPIA CON MICROINFUSORE: PRESENTE E FUTURO

Andrea Scaramuzza

**Ambulatorio di Diabetologia – Clinica Pediatrica
Ospedale “Luigi Sacco” - Milano**

Date e dati

Prima di addentrarci nel tema della relazione eccovi di seguito alcune date e dati su cui riflettere.

Ecco le date:

- ✓ 22 gennaio 1922: prima iniezione di insulina ad un essere umano (Leonard Thompson, 14 anni, canadese, ricoverato in fin di vita all'Ospedale di Toronto) [1].
- ✓ Fine anni '60: compaiono i primi modelli di infusore per insulina “portatile”.
- ✓ Metà – fine anni '70: compaiono i primi lavori in letteratura sulla terapia con infusione continua di insulina a domicilio [2-4].
- ✓ Settembre 1993: vengono pubblicati sul New England Journal of Medicine i risultati dello studio DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), che per la prima volta dimostrano l'efficacia di un rigoroso controllo glicometabolico [5].
- ✓ Fine anni '90: la tecnologia permette di costruire microinfusori più sofisticati e di dimensioni e peso ridotti.
- ✓ 2003: compaiono le smart pumps, microinfusori con funzioni “evolute”, quali i boli speciali e il calcolatore di boli.
- ✓ 2006: arrivano sul mercato i microinfusori real time, che abbinati ad un sensore continuo per la glicemia permettono di monitorare in continuo, e in tempo reale i valori glicemici.
- ✓

Ecco i dati:

- Una ricerca su PubMed (archivio sul web degli articoli scientifici comparsi su riviste recensite) effettuata il 30 aprile 2006 ha dato i seguenti risultati:
- CSII (Continuous Subcutaneous Insulin Infusion): 528 lavori, che diventano 162 quando viene inserito il limite dell'età 0-18 anni. I primi lavori risalgono al 1979.
- CSII e meta-analisi: 6 lavori (2 effettivamente rivolti all'analisi dei lavori sull'efficacia dei microinfusori, 4 sull'efficacia degli analoghi rapidi confrontati all'insulina regolare sia con CSII che con terapia intensiva).
- CSII e qualità della vita: 43 lavori (che diventano solo 3 se si inserisce quale parola chiave QoL).
- CSII e impatto economico: 16 lavori.

- Se si chiede di individuare solo gli studi controllati e randomizzati si passa da 528 a 108 lavori, che si riducono a 36 in età pediatrica (0-18 anni).
- Se le parole chiave al posto di CSII sono Insulin pump therapy: 1131 lavori, che diventano 168 quando viene inserito il limite dell'età 0-18 anni. I primi lavori risalgono al 1971.
- Insulin pump therapy e meta-analisi: 4 lavori (3 effettivamente rivolti all'analisi dei lavori sull'efficacia dei microinfusori, 1 sull'efficacia degli analoghi rapidi confrontati all'insulina regolare sia con CSII che con terapia intensiva).
- Insulin pump therapy e qualità della vita: 60 lavori (che si riducono a 1 se si inserisce quale parola chiave QoL).
- Insulin pump therapy e impatto economico: 46 lavori.
- Se si chiede di individuare solo gli studi controllati e randomizzati si passa da 1131 a 168 lavori, che si riducono a 25 in età pediatrica (0-18 anni).
- Più difficoltosa è la valutazione dell'impatto della terapia con microinfusore sulle complicanze; ad oggi solo 1 lavoro pubblicato nel 1993 su Lancet [6] ha fatto una valutazione dell'impatto di tale terapia sulla prevenzione delle complicanze.

Il microinfusore

Il microinfusore è un piccolo computer, di forma generalmente rettangolare, munito di una siringa che si carica con insulina ultra-rapida. Le dimensioni degli ultimi modelli sono estremamente ridotte (come quelle di un pacchetto di fazzoletti), sonocolorati e leggeri (circa 100 grammi).

Alcuni modelli si possono controllare con un telecomando e permettono di essere programmati senza necessità di estrarre il microinfusore dalla custodia o dai vestiti.

Il microinfusore viene generalmente indossato legato alla cintura o posizionato in tasca, consentendo così l'infusione di insulina nell'addome tramite il set d'infusione. Programmando il dispositivo, esso è in grado di rilasciare nell'arco delle 24 ore, in modo automatico, piccole quantità di insulina per soddisfare le esigenze metaboliche a digiuno.

In corrispondenza dei pasti il microinfusore, su richiesta del paziente, rilascia una maggiore quantità di insulina (dose bolo) per far fronte alle esigenze alimentari, variabile anche in base al tipo di pasto.

I modelli più evoluti possono rilasciare la dose bolo non solo in modalità "semplice", ma anche nelle modalità così dette a "onda quadra" (la dose viene infusa in un arco di tempo predeterminato) e "onda doppia" (la dose bolo può essere divisa in due parti di percentuale variabile, di cui la prima viene infusa come bolo semplice e la seconda in un arco di tempo predeterminato).

Alcuni modelli di microinfusore, poi, hanno una funzione speciale che si chiama "calcolatore di boli", grazie alla quale una volta impostati parametri quali la sensibilità insulinica e il rapporto CHO:insulina (diversi e specifici per ciascun paziente) il microinfusore stabilisce la dose più indicata da infondere in quel preciso momento, dati il valore di glicemia attuale e la dose di carboidrati che si andrà ad assumere.

Situazione attuale

Quale è l'attuale diffusione della terapia con microinfusore?

Non esistono dati precisi, ed è possibile solo fare delle stime basandosi sui dati di vendita delle aziende produttrici.

Da questi dati si desume che alla fine del 2005 gli utilizzatori di microinfusore in Italia erano il 3.5% dei circa 150.000 pazienti affetti da diabete di tipo (pari a 5250 pazienti); tale percentuale è in aumento rispetto al 2004 quando il dato si attestava intorno al 1.4-1.8%.

In Europa i pazienti che utilizzano la terapia con microinfusore sono il 4.5-5%, con punte del 15-18% in Germania e 8-10% in Svezia.

Negli Stati Uniti i pazienti in terapia con CSII sono il 16-18%.

Di sicuro c'è che, dopo la pubblicazione dei risultati del DCTT [5], si è assistito ad un ritorno all'uso della terapia con CSII e ad un aumento della sua diffusione, anche, o forse soprattutto, in età pediatrica.

La terapia con microinfusore funziona?

Basta una veloce scorsa ad alcuni degli ultimi articoli pubblicati sull'argomento per rispondere affermativamente [7-10].

Anche nel caso ci si voglia affidare all'evidence based che si può desumere dai lavori di meta-analisi, la risposta non cambia.

Pickup e coll. [11] hanno condotto una meta-analisi includendo 12 studi randomizzati e controllati, pubblicati fra il 1982 e il 2000, per un totale di 301 pazienti in terapia con CSII e 299 con MDI (Multiple Daily Injections). Sia la concentrazione media di glucosio (differenza della media standard 0.56, pari a 18 mg/dl) che l'emoglobina glicata (differenza della media standard 0.44, pari a 0.51%) erano inferiori nei pazienti in terapia con CSII rispetto a quelli in terapia con MDI. Il miglior controllo, inoltre, era raggiunto pur riducendo il fabbisogno insulinico del 14% in media, pari a 7.58 U/die. Gli autori sostengono che nonostante la differenza fra CSII e MDI sia modesta, ciò possa essere sufficiente a ridurre il rischio di complicanze microvascolari.

Weissberg-Benchell e coll. [12] hanno condotto una meta-analisi includendo 52 studi, pubblicati fra il 1979 e il 2001, per un totale di 1547 pazienti. I risultati hanno evidenziato come la terapia con CSII sia associata ad un miglioramento significativo del controllo glicemico (valutato sia come emoglobina glicata che come valori glicemici medi), con un miglioramento più marcato in coloro che utilizzavano il microinfusore da più di un anno. Si è, inoltre, osservata una riduzione significativa del fabbisogno insulinico, sia pure a scapito di un modesto incremento ponderale (anche se su questo punto gli autori raccomandano cautela in quanto solo il 21% degli studi esaminati prendeva in considerazione il peso). Rispetto alle possibili complicazioni dovute alla terapia con CSII, si è osservata una riduzione delle ipoglicemie sia moderate che gravi e un modesto aumento degli episodi di chetoacidosi (osservazione limitata però agli studi pubblicati prima del 1993).

Retnakaran e coll. [13] hanno invece preso in considerazione tre studi che hanno valutato l'efficacia degli analoghi rapidi dell'insulina (lyspro e aspart) sul controllo glicemico in pazienti in terapia con CSII e MDI. Dai dati esaminati relativi a 139 pazienti è emerso come il controllo glicemico fosse migliore in coloro che erano in terapia con CSII. Il miglioramento è stato tanto più evidente quanto più elevata era l'emoglobina glicata di base.

La terapia con microinfusore va bene per tutti?

La terapia con CSII si sta imponendo probabilmente come gold standard terapeutico, ma ciò non significa automaticamente che vada bene per tutti i pazienti. Limitandoci all'età pediatrica possiamo dire che non esistono al momento in Italia linee-guida condivise a tale proposito. E nel resto del mondo? Le esperienze sono variegate; si va dal Canada dove la sola età pediatrica è già di per sé criterio di inclusione, agli Stati Uniti o alcuni Paesi europei dove l'uso della terapia con CSII è raccomandata in quei pazienti altamente motivati, che abbiano la necessità di mantenere il loro controllo glicemico entro range ben definiti, che siano disponibili ad un intenso monitoraggio glicemico, che siano disposti ad essere adeguatamente istruiti e a mantenere un costante aggiornamento.

Il nostro parere, che si basa sull'esperienza maturata in questi ultimi anni, è che la terapia con CSII debba essere proposta a tutti, ma deve essere “scelta” dal paziente. La scelta deve essere comunque motivata dal desiderio di raggiungere un buon compenso glicemico, dal desiderio di impegnarsi sia per quanto riguarda un adeguato monitoraggio glicemico, che per gli aspetti educazionali e di aggiornamento. Possono essere fattori di scelta un cattivo controllo glicemico “resistente” agli altri regimi terapeutici, la presenza di numerosi episodi glicemici, anche gravi.

La motivazione resta comunque il fattore determinante. Infatti, non è sufficiente intraprendere la terapia con CSII per assistere ad un miglioramento del controllo glicemico. La “partecipazione” del paziente alla terapia resta fondamentale.

Burdick e coll. [14] del Barbara Davis Center di Denver (Colorado) hanno condotto uno studio per valutare quali possono essere le possibili cause di mancato miglioramento del controllo glicemico in 48 adolescenti in terapia con CSII. Al termine dello studio è emerso che la dimenticanza dei boli preprandiali sembra esserne la causa principale.

Come è la qualità di vita dei pazienti in terapia con microinfusore?

Pochi sono i dati disponibili in letteratura. Un lavoro appena pubblicato su Diabetic Medicine [15] si è proposto di valutare il controllo glicemico e la qualità della vita in un ampio gruppo di pazienti adulti in terapia con CSII confrontati a pazienti in terapia con MDI. Lo studio è stato condotto in 5 Nazioni europee, fra cui l'Italia, (11 centri coinvolti) su 272 pazienti. Dopo 6 mesi di osservazione i pazienti in terapia con CSII hanno mostrato un miglior controllo metabolico (HbA1c 7.45 vs 7.67%, $p < 0.001$) e un minor numero di episodi ipoglicemici. Per quanto riguarda la qualità della vita sono stati somministrati 3 diversi questionari; dalla loro elaborazione è emerso come la qualità della vita percepita dai pazienti in terapia con CSII fosse più elevata rispetto a coloro in terapia con MDI.

Per quanto riguarda l'età pediatrica, vi sono solo sporadiche esperienze da cui emerge la percezione di una migliore qualità di vita, soprattutto nei bambini molto piccoli [16]; Fox e coll. dopo aver assegnato 26 bambini di età compresa fra 1 e 3 anni ai due tipi di terapia (CSII o MDI) hanno valutato le modificazioni di emoglobina glicata, media dei valori glicemici, frequenza delle ipoglicemie e la qualità di vita dopo 6 mesi di trattamento. Undici soggetti in ciascun gruppo hanno terminato lo studio.

Non si sono osservate variazioni né per quanto riguarda l'emoglobina glicata, né per i valori medi di glicemia né per la frequenza degli episodi ipoglicemici; i pazienti in trattamento con CSII hanno mostrato, invece, un significativo miglioramento della qualità di vita rispetto ai bimbi trattati con MDI. Mancano però del tutto studi randomizzati controllati in età scolare o durante l'adolescenza.

Quale è l'impatto economico della terapia con microinfusore?

E' difficile rispondere a questa domanda. Non esistono dati in letteratura che si riferiscano alla situazione italiana. E' facile comunque immaginare come il costo della terapia con CSII sia più elevato di quella iniettiva. Il vero problema, però, è quello di capire se questo costo aggiuntivo adesso, sia in grado di determinare o meno un rilevante risparmio futuro in termini di prevenzione delle complicanze a lungo termine, di minor ospedalizzazione e di un minor numero di giorni lavorativi persi all'anno.

Pochi comunque sono i dati in letteratura relativi anche ad altri Paesi. Roze e coll. [17] hanno recentemente pubblicato i risultati di uno studio complesso che si è prefisso lo scopo di valutare i costi a lungo termine e soprattutto i risultati della terapia con CSII rispetto a quella con MDI nel Regno Unito. Il loro è stato uno studio di simulazione utilizzando il modello di Markov/Monte Carlo. La terapia con CSII era associata ad un miglioramento nella qualità di vita attesa (QALE – Quality Adjusted Life Expectancy) se confrontata con la terapia con MDI (12.03 ± 0.15 vs 11.27 ± 0.14 anni). Ciò portava ad un aumento dei costi stimati di circa 20.000 sterline (80.511 ± 1257 vs $61,104 \pm 1249$ sterline), con un incremento del rapporto costi/benefici di 25.648 sterline per anno di vita attesa (QALY – Quality-Adjusted Life Year) nel trattamento con CSII rispetto a quello con MDI. Questo porta gli autori a concludere che il miglioramento glicemico associato alla terapia con CSII rispetto a quella con MDI comporta un miglioramento del QALY dovuto ad una ridotta incidenza di complicanze legate al diabete, al costo di 25.648 sterline per QALY guadagnato, che secondo gli attuali standard britannici rappresenta un buon investimento.

Colquitt e coll. [18] hanno condotto un'ampia analisi per valutare l'impatto clinico e il rapporto costi/benefici della terapia con CSII rispetto a quella con MDI. A proposito dei costi, gli autori concludono che il costo aggiuntivo della terapia con CSII rispetto a quella con MDI dipende molto dal tipo di microinfusore utilizzato e dalla sua "vita" media e si passa da 1.091 sterline/anno per i modelli più economici assumendone una "vita" media di 8 anni, a 1.680 sterline/anno per i modelli più sofisticati, con una "vita" media di soli 4 anni. Il costo maggiore comunque è da ascrivere al materiale consumabile (set di infusione, ecc.) e non al microinfusore stesso. Gli autori, però, non riescono a valutare se questo costo aggiuntivo sia a lungo termine un risparmio (meno complicanze croniche, meno eventi acuti che comportano una ospedalizzazione, ecc.) e propongono di intraprendere studi appositamente disegnati a tale scopo.

La nostra esperienza

Attualmente nel nostro centro seguiamo 43 pazienti (47% dei pazienti in cura) in terapia con CSII di età compresa fra 4 e 20 anni e con durata di malattia compresa fra 1 e 19 anni.

Utilizzano la terapia con CSII da 1.1 anni (range 3 mesi-8 anni). Solo un paziente ha abbandonato la terapia dopo circa 1 mese per incompatibilità con il suo stile di vita e per mancata accettazione del microinfusore. Un altro paziente (non compreso nei 43) ha dovuto abbandonare la terapia con CSII quando era ancora nel periodo di prova in quanto incompatibile con lo sport praticato (rugby a livello agonistico).

Tutti i pazienti hanno mostrato un miglioramento del controllo glicemico dopo l'inizio della terapia con microinfusore (8.1 ± 1.4 vs 7.1 ± 0.9 -dopo 6 mesi- vs 7.5 ± 1.3 -dopo 12 mesi- vs 6.9 ± 1.2 -dopo 18 mesi, $p < 0.001$).

Il problema principale per un controllo glicemico non del tutto soddisfacente è la dimenticanza dei boli, mentre un miglior controllo glicemico è correlato al numero dei boli fatti, come già evidenziato da uno studio multicentrico i cui dati sono stati recentemente pubblicati [19].

Prospettive future

La terapia con CSII per mezzo di un microinfusore rappresenta, come abbiamo visto, un mezzo sofisticato per la somministrazione di insulina ad una persona con diabete mellito. Una infusione basale adeguata e i boli preprandiali sono il presupposto per il successo della terapia. Di solito, sia l'infusione basale che i boli preprandiali vengono stabiliti dopo l'attenta valutazione di un frequente monitoraggio glicemico (5-10 glicemie/die). La possibilità di abbinare la terapia con CSII ad un monitoraggio glicemico in continuo (che significa 288 glicemie nelle 24 h) potrebbe rappresentare una svolta nella terapia del diabete [20].

A tale proposito è da poco disponibile nel nostro Paese Paradigm® Real Time (PRT) di Medtronic Minimed, un nuovo sistema che prevede l'abbinamento di un microinfusore (Paradigm® 522/722) con un sensore glicemico, che trasmette le glicemie "in tempo reale" direttamente al microinfusore.

E' in atto attualmente la cosiddetta "User Evaluation", vale a dire quella fase di valutazione del prodotto, già regolarmente registrato sia negli Stati Uniti che in Europa, da parte di alcuni dei Centri italiani di diabetologia pediatrica e degli adulti. I primi risultati sono davvero incoraggianti. Nel nostro Centro abbiamo iniziato l'uso di PRT in 3 pazienti. G.T., 9 anni, dopo 3 mesi di terapia con PRT è passato da un'emoglobina glicata di 8.1% a 7.1%; D.M., 11 anni, dopo 3 mesi di terapia con PRT è passato da un'emoglobina glicata di 7.6% a 6%; M.P., 14 anni, in terapia con PRT da 1 mese di terapia con PRT è passata da un'emoglobina glicata di 8.6% a 7.9%.

Il sistema PRT sarà regolarmente disponibile a partire dalla seconda metà del 2006.

E', inoltre, in fase avanzata di studio un software sofisticato per la gestione della terapia e l'analisi dei dati glicemici, passo fondamentale questo per arrivare alla chiusura dell'ansa (che significherà pancreas artificiale esterno).

Animas (negli Stati Uniti la seconda azienda produttrice di microinfusori) ha sviluppato un nuovo modello, IR1250i, già in commercio negli Stati Uniti, e fra breve disponibile anche sul mercato italiano. Questo microinfusore mantiene alcune caratteristiche innovative già presenti nel modello precedente, quali la possibilità di incrementare la dose di insulina basale di 0.025 U e l'impermeabilità certificata, aggiungendone di nuove quali la possibilità di disporre di un database con il contenuto in carboidrati dei vari alimenti (il modello che verrà commercializzato in Europa prevede l'aggiornamento direttamente del database da parte del paziente, che potrà inserire gli alimenti a lui più graditi e di cui fa maggiore consumo).

Animas, poi, dopo aver acquisito Cygnus (azienda produttrice del GlucoWatch) ne sta sviluppando la terza versione, che dovrebbe essere abbinata al microinfusore, permettendo così il monitoraggio in continuo della glicemia, in modo semi-invasivo. Non si conoscono però al momento previsioni sulla commercializzazione di questo prodotto.

Roche, che con il microinfusore Spirit ha sicuramente fatto un passo in avanti nella propria tecnologia di infusione, commercializzerà entro la seconda metà del 2006 uno strumento, Accu-Check Pocket Compass, che promette di essere molto interessante nell'aiutare il paziente nella gestione del diabete. Tale strumento permetterà di importare i dati dagli strumenti per la glicemia così come i dati dai microinfusori Accu-Chek, fornendo poi una vasta gamma di grafici per una più facile comprensione e visualizzazione di tutte le informazioni riferite alla terapia. In base a questi dati potrà anche ricevere il suggerimento del bolo più adatto ad ogni situazione.

Per chi vorrebbe mettere la parola fine a questa fastidiosa malattia che è il diabete tipo 1, con una soluzione definitiva che ne permetta la guarigione, siamo forse ancora piuttosto lontani. Ma se pensiamo che solo fino a 84 anni fa l'insulina non era nemmeno stata scoperta, di acqua sotto i ponti ne è passata parecchia e di miglioramenti nella terapia ve ne sono stati innumerevoli. E ogni bambino e adolescente affetto da diabete tipo 1 può guardare al suo futuro in maniera sicuramente più rosea e col sorriso sulle labbra.

Bibliografia

1. Peterson CM. Symposium optimal insulin delivery. Introduction: history and goals of insulin treatment. *Diabetes Care* 1982; 5: 1-5.
2. Kitabchi AE, Fisher JN, et al. Evaluation of a portable insulin infusion pump for outpatient management of brittle diabetes. *Diabetes Care* 1979; 2:421-424.
3. Pickup JC, White MC, et al. Long-term continuous subcutaneous insulin infusion in diabetics at home. *Lancet* 1979; 2: 870-873.
4. Tamborlane WV, Shervin RS, et al. Reduction to normal of plasma glucose in juvenile diabetes by subcutaneous administration of insulin with a portable infusion pump. *N Engl J Med* 1979; 300: 573-578.
5. DCCT Research Group. The effect of intensive treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
6. Wang PH, Lau J, et al. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. *Lancet* 1993; 341: 1306-1309.
7. Weintrob N, Schechter A, et al. Glycemic patterns detected by continuous subcutaneous glucose sensing in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus treated by multiple daily injections vs continuous subcutaneous insulin infusion. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 677-684
8. Battelino T, Ursic-Bratina N, et al. The use of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) as the treatment of choice in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Rev* 2004; 1 (suppl 1): 537-539.
9. Graff Low K, Massa L, et al. Insulin pump use in young adolescents with type 1 diabetes: a descriptive study. *Pediatr Diabetes* 2005; 6: 22-31.

10. Colino Alcol E, Lopez Capapé M, et al. Tratamiento con infusion subcutanea continua de insulina en pacientes pediatricos con diabetes mellitus tipo 1. *An Pediatr (Barc)* 2006; 64: 21-27.
11. Pickup J, Mattock M, et al. Glycemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2002; 324: 705-708.
12. Weissberg-Benchell J, Antisdel-Lomaglio J, et al. Insulin pump therapy: a metaanalysis. *Diabetes Care* 2003; 26: 1079-1087.
13. Retnakaran R, Hotchman J, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. The impact of baseline A1c. *Diabetes Care* 2004; 27: 2590- 2596.
14. Burdick J, Chase HP, et al. Missed insulin meal boluses and elevated haemoglobin A1c levels in children receiving insulin pump therapy. *Pediatrics* 2004; 113: e221- e224.
15. Hoogma RPLM, Hammond PJ, et al. Comparison of the effects of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and NPH-based multiple daily insulin injections (MDI) on glycemic control and quality of life: results of the 5-nation trial. *Diabet Med* 2006; 23: 141-147.
16. Fox LA, Buckloh LM, et al. A randomised controlled trial of insulin pump therapy in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1277-1281.
17. Roze S, Valentine WJ, et al. Health-economic comparison of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injection for the treatment of Type 1 diabetes in the UK. *Diabetic Med* 2005; 22: 1239-1245.
18. Colquitt JL, Green C, et al. Clinical and cost-effectiveness of continuous subcutaneous insulin infusion for diabetes. *Health Technology Assessment* 2004; 8: 1-147.
19. Danne T, Battelino T, et al. A cross-sectional international survey of continuous subcutaneous insulin infusion in 377 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus from 10 counties. *Pediatric Diabet* 2005; 6: 191-198.
20. Mičák P, Fialová J, et al. A continuous glucose monitoring system (CGMS) – A promising approach for improving metabolic control in persons with type 1 diabetes mellitus treated with insulin pumps. *Biomed Papers* 2004; 148: 33-38.