

QUALI PASSI ABBIAMO GIÀ PERCORSO E QUALI ANCORA DOBBIAMO PERCORRERE NEL CAMMINO VERSO IL PANCREAS ARTIFICIALE?

P. DI BARTOLO

Unità Operativa di Diabetologia, Dipartimento di Medicina, Presidio Ospedaliero di Ravenna, AUSL Provincia di Ravenna

Oggi, grazie a interventi di educazione terapeutica sempre più mirati (1, 2) e alla disponibilità di strumenti terapeutici sempre più raffinati (3-7), molti pazienti riescono a gestire la terapia insulinica con grande abilità ed efficacia (1, 2). Pare, però, molto difficile se non improbabile mantenere per tutta la vita la capacità di interagire costantemente con le proprie glicemie, con il cibo e con le situazioni intercorrenti della vita, prendendo decisioni appropriate sulla modalità e sulla quantità d'insulina da somministrare. In altre parole, l'abilità di farsi carico del proprio diabete, una volta acquisita, è difficile da mantenere nel tempo e per questo, nell'attesa di una soluzione biologica "definitiva", si è sempre cercato e si continuerà a ricercare una soluzione "meccanica".

Il pancreas artificiale. La definizione più semplice e immediata di pancreas artificiale (PA) è stata data dal Dr. David C. Klonoff, del Diabetes Technology & Therapeutics Research Institute di San Mateo in California. "Il pancreas artificiale è un *device*, portatile, costituito e contenente solo materiali sintetici, in grado di sostituire la funzione endocrina del pancreas rilevando in continuo la concentrazione ematica del glucosio e, quindi, determinando e infondendo la quantità di insulina necessaria".

Un *device* con queste caratteristiche era già stato descritto dal prof. Shikiri agli inizi degli anni '80, quando un computer collegato a una pompa in grado di infondere sia insulina, sia glucagone, e a un sensore del glucosio inserito nel sottocute, si dimostrò in grado di controllare le escursioni glicemiche (8, 9). Quello che allora appariva come fantascientifico, grazie agli importanti passi fatti nel cammino verso il PA, oggi pare infine realizzabile. Sono ora, infatti, realmente disponibili i tre elementi necessari per assemblare un PA: microinfusore, sensore del glucosio, algoritmo matematico di controllo.

1° passo: passaggio dal microinfusore al microinfusore intelligente. La somministrazione continua d'insulina sottocutanea (*continuous subcutaneous infusion of insulin*, CSII) è attualmente il modo più

semplice ed efficace per mimare la funzione beta-cellulare. La CSII è oggi l'opzione terapeutica che meglio ci consente di ottimizzare il controllo metabolico (10-12) pur garantendo flessibilità e qualità nello stile di vita (13). I pazienti, per godere al meglio delle potenzialità della CSII, devono effettuare un intenso autocontrollo glicemico domiciliare e applicare algoritmi che correggendo l'infusione d'insulina permettono di raggiungere gli obiettivi glicemici prestabiliti.

Per facilitare quest'approccio le aziende, impegnate nella produzione e nello sviluppo di pompe per l'infusione sottocutanea d'insulina, hanno immesso in commercio le cosiddette *Smart Pumps*. Questi microinfusori sono dotati di una funzione di supporto decisionale per il paziente. Tale funzione permette al paziente di ricevere, al momento della somministrazione del bolo o supplemento insulinico, un consiglio razionale, sulla quantità d'insulina necessaria al raggiungimento dell'obiettivo glicemico. Per ottenere tale suggerimento il paziente deve fornire all'infusore l'informazione relativa al valore glicemico riscontrato all'autocontrollo, al momento della somministrazione del bolo, e al quantitativo di carboidrati che si desidera introdurre con l'eventuale pasto. Il diabetologo deve programmare l'infusore, specificando, nelle diverse fasce orarie giornaliere, gli obiettivi glicemici, il fattore di sensibilità insulinico (di quanto una unità di insulina modifica la glicemia) e il rapporto insulina/carboidrati.

L'ipotesi che un supporto decisionale al paziente, fosse un metodo efficace per migliorare il controllo glicemico postprandiale, è stato verificato in uno studio randomizzato in *cross-over*, della durata di 4 settimane, dove 49 esperti *insulin pumpers*, sono stati randomizzati verso 2 settimane di trattamento con l'ausilio di un *bolus calculator*, o verso l'uso di una modalità di valutazione del bolo convenzionale (14). Al termine dello studio entrambe le modalità di valutazione del bolo si sono dimostrate in grado di mantenere l'escursione glicemica entro il target. L'utilizzo del *bolus calculator* ha, però, consentito di cogliere l'o-

biiettivo glicemico postprandiale con un numero significativamente inferiore di correzioni insuliniche o di supplementi di carboidrati interprandiali.

Rispetto al *bolus calculator* utilizzato nello studio sopra riportato, gran parte degli infusori oggi disponibili presentano il *bolus calculator* integrato nella pompa in grado di consigliare l'adeguato bolo insulinico in funzione, non solo del livello glicemico e del quantitativo di carboidrati introdotto con l'eventuale pasto, ma anche corretto per l'attività insulinica residua dell'ultimo bolo somministrato.

2° passo: link del microinfusore con sistemi di monitoraggio continua della glicemia. La disponibilità di sistemi per la monitoraggio continua della glicemia ha determinato una importante accelerazione verso il raggiungimento del PA.

La monitoraggio continua della glicemia è realizza-

bile attraverso la misurazione diretta continua della concentrazione del glucosio nel letto vascolare (15) oppure attraverso la misurazione del glucosio presente nei liquidi interstiziali (16-21) o attraverso l'esame degli effetti dal glucosio nei tessuti (22) (tab. I).

Come mostra la tabella I, i sistemi per la monitoraggio continua della glicemia oggi disponibili in commercio misurano continuamente la concentrazione del glucosio nei liquidi interstiziali. Tale approccio, attraverso un sensore del glucosio a forma di ago (16, 18, 19), attraverso una fibra microdialitica (17), o attraverso la iontoforesi inversa (20), rende possibile la realizzazione di un *holter* glicemico, partendo dal presupposto che la concentrazione del glucosio nei liquidi interstiziali sia sovrapponibile a quello nel versante ematico (23). Il *lag time*, affinché avvenga il bilanciamento fra i due comparti, è stato stimato

Tab. I. Caratteristiche degli attuali sistemi di monitoraggio continua del glucosio

Modalità di monitoraggio	Invasività	Durata del sensore	Visualizzazione del glucosio	Disponibilità in commercio	Allarmi ipoglicemia o iperglicemia	Sistema di previsione/prevenzione dell'ipoglicemia
Misurazione diretta intravascolare						
Sensore intravascolare a lunga durata - LTSS-VGMS (Medtronic)	Invasivo	4 anni	Real time	No	No	No
Misurazione del glucosio nei liquidi interstiziali						
Sensore del glucosio sottocutaneo	Mini invasivo					
- CGMS (Medtronic)		3 giorni	Retrospettiva	Si	No	No
- TGMS (Medtronic)		3 giorni	Real time	Stati Uniti	Si	No
- Navigator (Abbot)		3 giorni	Real time	No	Si	Si
- Dexcom (Dexcom)*		90 giorni	Real time	No	Si	No
Microdialisi:	Mini invasivo					
- Glucoday (Menarini)		2 giorni	Real time e retrospettiva	Si	No	No
Iontoforesi inversa:						
- GlucoWatch (Cygnum)	Mini invasivo	12 ore	Real time	Stati Uniti e Gran Bretagna	Si	No
Misurazione del glucosio nei tessuti o dell'effetto del glucosio nei tessuti						
Impedenza diaelettrica spettroscopica						
- Pendra (Pendragon Medical)	Non invasivo	4 anni	Real time	Alcuni Paesi CE	Si	Si

essere di 4-10 minuti (24). Nei primi anni tale metodologia aveva generato non poca perplessità. Ciò che determinava diffidenza era la deriva del sensore, in altre parole la perdita di accuratezza che il sensore mostrava nelle ultime ore di monitoraggio, e un *lag time* non sempre prevedibile (25). L'introduzione di materiale sempre più biocompatibile (26), con la conseguente minimizzazione dell'effetto deriva, e la recente disponibilità di strumenti in grado di fornire informazioni *real time* sulla concentrazione del glucosio (19, 20, 27) ha determinato una importante modificazione dello scenario. La possibilità, infatti, di ottenere informazioni immediate sulla velocità e sulla direzione di modificazione della glicemia rende possibile la previsione dei *trend* futuri di escursione glicemica e, in particolar modo, renderà possibile l'inserimento di filtri che consentiranno la compensazione del fisiologico *lag time* (28). Una arguta similitudine proposta da Kovatchev nel 2004 (21) ci suggerisce di considerare la monitoraggio della glicemia intermittente, tramite glucometro, e la monitoraggio continua del glucosio sottocutaneo alla stregua, la prima di una fotocamera digitale dal grande potere di risoluzione e la seconda come una semplice *web cam* a modesta capacità di risoluzione. Mentre la fotocamera digitale (glucometro) fornisce immagini (dati) molto precise, sparse nel tempo con la necessità di essere utilizzata da un operatore, la *web cam* (sistemi per la monitoraggio continua del glucosio sottocutaneo) fornisce immagini poco definite, ma operando continuamente e automaticamente consente di prevedere i futuri *trend* glicemici.

Nel corso dell'ultimo meeting annuale dell'European Association for the Study of Diabetes (EASD) sono stati mostrati i risultati di uno studio monocentrico non randomizzato, durante il quale 10 bambini sono stati trattati, per 4 settimane, con un microinfusore intelligente *linkato* con un sensore del glucosio sottocutaneo in grado di trasmettere dati *real time*, attraverso onde radio, alla pompa insulinica (29). Al termine dello studio il sistema si è dimostrato in grado di fornire informazioni accurate che ben correlavano con i dati raccolti attraverso l'autocontrollo glicemico ($r = 0,89$, 96% dei dati collocati nell'area A e B della griglia di errore Clark).

3° passo: link del microinfusore con sistemi di monitoraggio continua della glicemia e inserimento di un algoritmo matematico di controllo dell'infusione insulinica (chiusura dell'ansa). Quanto descritto fino a ora rappresenta ciò che attualmente è già, o che sarà nei prossimi 12 mesi, a nostra disposizione. È importante sottolineare che in questi sistemi, oggi e nel futuro più immediato, il decisore ultimo è e resterà il paziente che dovrà con-

futare e approvare criticamente le informazioni e i consigli ottenuti dal sistema.

Sono comunque disponibili, partendo dai sistemi integrati fino a ora descritti, diversi studi realizzati aggiungendo un algoritmo matematico di controllo, in grado di elaborare le informazioni ottenute dal sensore del glucosio e modificare, quindi, l'infusione insulinica chiudendo così l'ansa (30-33).

Le possibili modalità di combinazione fra i diversi tipi di pompa per infusione continua di insulina e i differenti sistemi di monitoraggio continua della glicemia, per la realizzazione del PA, lasciano prevedere per il futuro diversi scenari (tab. II).

Un modello ideale di PA dovrebbe combinare la modalità più fisiologica di infusione insulinica, con il sistema di monitoraggio della glicemia più accurato e caratterizzato dal minor *lag time*. L'infusione insulinica che meglio consente di mimare la funzione della beta-cellula è senza ombra di dubbio l'infusione di insulina intraperitoneale (IIP) (28). I vantaggi della IIP sono da ricondurre al rilascio d'insulina direttamente nel cavo peritoneale, modalità questa che consente di raggiungere rapidamente il circolo portale e riprodurre, quindi, le condizioni di fisiologica insulinizzazione (34). Dati pubblicati nel 2004 dimostrano come il sistema di monitoraggio del glucosio caratterizzato dal più breve *lag time* sia il sistema di monitoraggio continua sottocutanea della glicemia e non la monitoraggio intravascolare del glucosio (28). Il motivo di quest'apparente contraddittoria differenza nel *lag time* fra CGSM (*continuous glucose monitoring system*) e LTSS (sensore intravascolare a lunga durata) è stato identificato nell'enorme quantitativo di glucosidasi, presente sul sensore intravascolare, necessario a garantire una lunga durata al sensore, ma responsabile del ritardo

Tab. II. Possibili combinazioni di sensore e pompa per infusione insulinica

	Tipo di pompa per infusione insulinica	Tipo di sensore per la monitoraggio continua della glicemia
AP esterno CSII + CGMS	Microinfusore (CSII)	Sensore sottocutaneo del glucosio (CGMS)
AP impiantabile IIP + LTSS	Pompa per infusione insulinica intraperitoneale (IIP)	Sensore intravascolare a lunga durata (LTSS)
AP ibrido 1 IIP + CGMS	Pompa per infusione insulinica intraperitoneale (IIP)	Sensore sottocutaneo del glucosio (CGMS)
AP ibrido 2 CSII + LTSS	Microinfusore (CSII)	Sensore intravascolare a lunga durata (LTSS)

che caratterizza l'LTSS rispetto a sistemi di monitoraggio sottocutanea del glucosio.

Il PA più razionale sembrerebbe quindi quello costituito da un algoritmo matematico controllore della infusione insulinica intraperitoneale di una pompa impiantabile e dal sensore del glucosio sottocutaneo (IIP + CGMS). Dati in letteratura su questa affascinante ipotesi non ne esistono, mentre sono disponibili segnalazioni di chiusura dell'ansa con sistemi totalmente impiantabili (IIP + LTSS) (33) o sistemi totalmente esterni (CSII + CGMS) (32).

Il professor Renard di Montpellier ha presentato a Monaco, nel corso del meeting 2004 della European Association for the Study of Diabetes (EASD), dati relativi alla chiusura dell'ansa per 48 ore, in 4 pazienti trattati con un "sistema impiantabile fisiologico per infusione insulinica" (iPID) (IIP + LTSS) (33). Durante la chiusura dell'ansa la percentuale più alta dei valori di glicemia superiore a 240 mg/dl si è collocata nella fase postprandiale (19,8%). Il sistema di controllo si è dimostrato in grado di mantenere la concentrazione della glicemia fra 80-240 mg/dl per l'84,1% del tempo della chiusura dell'ansa. Nella discussione di questi dati Eric Renard ha sottolineato come il numero maggiore di episodi iperglicemici si siano verificati nella fase postprandiale. La fase interprandiale appare, invece, essere clampata perfettamente dal sistema, infatti, al di fuori della fase postprandiale, la glicemia si è collocata fra 80-240 mg/dl per il 98% del tempo d'osservazione. Una diminuzione sia degli episodi iperglicemici sia di quelli ipoglicemici, è stata ottenuta aprendo l'ansa prima dei pasti, invitando il paziente a somministrarsi il bolo insulinico preprandiale abituale e richiudendo, quindi, l'ansa 2 ore dopo il pasto. Uno studio analogo è stato realizzato utilizzando un "sistema esterno fisiologico per infusione insulinica" (ePID) (CSII + CGMS). Tale sistema è stato valutato in 6 pazienti trattati con un microinfusore collegato, grazie alla tecnologia *wireless*, a un sensore del glucosio sottocutaneo e a un controllore dell'infusione insulinica, ospitato in un personal computer (32). A ognuno dei 6 pazienti sono stati inseriti, alle 17, nel sottocute, 2 sensori del glucosio. L'obiettivo glicemico durante la chiusura dell'ansa era stato definito a un livello di glicemia di 120 mg/dl. Tale obiettivo è stato raggiunto dopo 4 ore dalla chiusura dell'ansa. La glicemia media preprandiale è risultata 105 ± 9 mg/dl, mentre nella fase postprandiale la glicemia media si è assestata a 176 ± 12 mg/dl. Anche durante la chiusura dell'ansa in un PA esterno, quindi, la fase ove la glicemia appariva ottimamente clampata, dal sistema di controllo, è stata la fase interprandiale, mentre la glicemia appariva non controllata adeguatamente nelle 2 ore dopo i pasti.

Conclusioni. Quanto detto fino a ora ci lascia prevedere, per il prossimo futuro, che il pancreas artificiale sarà costituito dalla combinazione di materiali e hardware esterni e impiantabili. I primi pancreas artificiali dovranno essere sostenuti dalla programmazione manuale del bolo insulinico preprandiale e, quindi, da sistemi di supporto decisionale per la programmazione del bolo insulinico. È, inoltre, ipotizzabile che il PA sarà largamente diffuso e applicato prima che terapie biologiche "definitive" del diabete si renderanno disponibili, rivoluzionando così la terapia del diabete.

Bibliografia

1. DAFNE Study Group: Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* **325** (7367), 746, 2002
2. Di Bartolo P, Accorsi P, Velussi M, Armellini M, Busetti A, Capparotto C, Di Mauro M, Galetta M, Scavini M, Vai S, Vitacolonna E, Miselli V: Il "Calcolo dei Carboidrati": un semplice ed efficace approccio dietetico a supporto della terapia insulinica. *Il Diabete* **12**, 323, 2000
3. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, Porcellati F, Bartocci L, Di Vincenzo A, Cordoni C, Costa E, Brunetti P, Bolli GB: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* **49**, 2142-2148, 2000
4. Reynolds NA, Wagstaff AJ: Insulin aspart: a review of its use in the management of type 1 or 2 diabetes mellitus. *Drugs* **64**, 1957-1974, 2004
5. Torlone E, Pampanelli S, Lalli C, Del Sindaco P, Di Vincenzo A, Rambotti AM, Modarelli F, Epifano L, Kassi G, Perriello G, Brunetti P, Bolli G: Effects of the short-acting insulin analog [Lys(B28),Pro(B29)] on postprandial blood glucose control in IDDM. *Diabetes Care* **19**, 945-952, 1996
6. Chapman TM, Perry CM: Insulin detemir: a review of its use in the management of type 1 and 2 diabetes mellitus. *Drugs* **64**, 2577-2595, 2004
7. Retnakaran R, Hochman J, DeVries JH, Hanaire-Broutin H, Heine RJ, Melki V, Zinman B: Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections: the impact of baseline A_{1c} . *Diabetes Care* **27**, 2590-2596, 2004
8. Shichiri M, Kawamori R, Yamasaki Y, Hakui N, Abe H: Wearable artificial endocrine pancreas with needle-type glucose sensor. *Lancet* **20**, 1129-1131, 1982
9. Shichiri M, Kawamori R, Hakui N, Yamasaki Y, Abe H: Closed-loop glycemetic control with a wearable artificial endocrine pancreas. Variations in daily insulin requirements to glycemetic response. *Diabetes* **33**, 1200-1202, 1984

10. Zinman B: Insulin pump therapy and rapid acting insulin: what have we learned? *IJCP* **123** (suppl), 47-50, 2001
11. 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
12. Weissberg-Benchell J, Antisdell-Lomaglio J, Seshadri R: Insulin pump therapy: a meta-analysis. *Diabetes Care* **26**, 1079-1087, 2003
13. Bruttomesso D, Pianta A, Crazzolaro D, Scaldaferri E, Lora L, Guarneri G, Mongillo A, Gennaro R, Miola M, Moretti M, Confortin L, Beltramello GP, Pais M, Baritussio A, Casiglia E, Tiengo A: Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) in the Veneto region: efficacy, acceptability and quality of life. *Diabet Med* **19**, 628-634, 2002
14. Gross TM, Kayne D, King A, Rother C, Juth S: A bolus calculator is an effective means of controlling postprandial glycemia in patients on insulin pump therapy. *Diabetes Technology & Therapeutics* **5**, 365-369, 2003
15. Renard E: First implantation of a long term glucose sensor connected to insulin pumps in diabetic humans. *Diabetologia* **44** (suppl 1), 169, 2001
16. Gross TM, Bode BW, Einhorn D, Kayne DM, Reed JH, White NH, Mastrototaro J: Performance evaluation of the MiniMed continuous glucose monitoring system during patient home use. *Diabetes Technology & Therapeutics* **2**, 49-56, 2000
17. Maran A, Crepaldi C, Tiengo A, Grassi G, Vitali E, Pagano G, Bistoni S, Calabrese G, Santeusano F, Leonetti F, Ribaud M, Di Mario U, Annuzzi G, Genovese S, Riccardi G, Previti M, Cucinotta D, Giorgino F, Bellomo A, Giorgino R, Poscia A, Varalli M: Continuous subcutaneous glucose monitoring in diabetic patients: a multicenter analysis. *Diabetes Care* **25**, 347-352, 2002
18. Garg SK, Schwartz S, Edelman SV: Improved glucose excursions using an implantable real-time continuous glucose sensor in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* **27**, 734, 2004
19. Mastrototaro J: The MiniMed Continuous Glucose Monitoring System (CGMS). *J Pediatr Endocrinol Metab* **12** (suppl 3), 751-758, 1999
20. Dunn TC, Eastman RC, Tamada JA: Rates of glucose change measured by blood glucose meter and the GlucoWatch biographer during day, night, and around mealtimes. *Diabetes Care* **27**, 2161-2165, 2004
21. Kovatchev BP, Gonder-Frederick LA, Cox DJ, Clarke WL: Evaluating the accuracy of continuous glucose-monitoring sensors. Continuous glucose-error grid analysis illustrated by TheraSense Freestyle Navigator data. *Diabetes Care* **27**, 1922-1928, 2004
22. Caduff A et al: Evaluation of a non invasive, continuous glucose monitoring system in patients with diabetes: results of a glucose clamp study with hypoglycemic and hyperglycemic excursions *Diabetologia* **46** (suppl 2), 121, 2003
23. Rebrin K, Kruse-Lee C, Van Antwerp, Mastrototaro J: Dependence of the delay between blood glucose and subcutaneous glucose dynamics on insulin. European Association for the Study of Diabetes (EASD) 16th Annual International Diabetes Federation Congress July 1997
24. Boyne MS, Silver DM, Kaplan J, Saudek CD: Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes* **52**, 2790-2794, 2003
25. McGowan K, Thomas W, Moran A: Spurious reporting of nocturnal hypoglycemia by CGMS in patients with tightly controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* **26**, 553, 2003
26. Sachedina N, Pickup JC: Performance assessment of the Medtronic-MiniMed continuous glucose monitoring system and its use for measurement of glycaemic control in type 1 diabetic subjects. *Diabet Med* **20**, 1012-1015, 2003
27. Gross T: The Telemeter Glucose Monitoring System (TGMS) alerts patients to hypo- and hyperglycaemic and reduces glycaemic excursion. *Diabetologia* **46** (suppl 2), 124, 2003
28. Steil GM, Panteleon AE, Rebrin K: Closed-loop insulin delivery – the path to physiological glucose control. *Advanced Drug Delivery Reviews* **56** 125-144, 2004
29. Halvorson MJ et al: The Medtronic MiniMed Paradigm 522 continuous glucose monitoring system for patient use: real-time sensor glucose values. *Diabetes* **53** (suppl 2), 3-LB, 2004
30. Hovorka R, Chassin LJ, Wilinska ME et al: Closing the loop: the adicol experience. *Diabetes Technol Ther* **6**, 307-318, 2004
31. Canonico V, Fabietti P, Iorio M, Orsini Federici M, Timi A, Massi Benedetti M, Sarti E: Modeling and simulation of post-prandial feed back control for different size meals in type 1 diabetics. Abstract Volume of the 40th Annual Meeting 2004 EASD, A 302
32. Rebrin K, Steil GM, Panteleon AE, Hariri F, Darwin C, Saad MF: Closed loop subcutaneous insulin delivery based on subcutaneous glucose sensing in adults. Abstract Volume of the 40th Annual Meeting 2004 EASD, A 93
33. Renard E, Panteleon AE, Kolopp M, Rebrin K, Steil GM: Efficacy of closed loop control of blood glucose and characterization of delay based on an implantable IV sensor and intraperitoneal insulin pump. Abstract Volume of the 40th Annual Meeting 2004 EASD, A 92
34. Gin H, Renard E, Melki V, Boivin S, Schaepelynck-Bélicar P, Guerci B, Selam JL, Brun JM, Riveline JP, Estour B, Catargi B, and the EVADIAC Study Group: Combined improvements in implantable pump technology and insulin stability allow safe and effective long term intraperitoneal insulin delivery in type 1 diabetic patients: the EVADIAC experience. *Diabetes Metab* **29**, 602-607, 2003

Corrispondenza a: Dott. Paolo Di Bartolo, Unità Operativa di Diabetologia, Dipartimento di Medicina, Presidio Ospedaliero di Ravenna, AUSL Provincia di Ravenna, Via Fiume Montone Abbandonato 132, 48100 Ravenna

Pervenuto in Redazione l'1/2/2005 - Accettato per la pubblicazione il 25/5/2005