



*Dr. Şükrü Hatun**, Dr. Filiz Çizmecioğlu****

Diyabet dünyasında bir dönüm noktası olarak kabul edilen Diyabet Kontrolü ve Komplikasyonları (DCCT) Araştırması'nın yayımlanmasının üzerinden geçen 10 yıl içinde, Tip 1 diyabetin önlenmesiyle ilgili bir başarı sağlanamamasına karşın, uzun dönemli tedavide önemli anlayış değişiklikleri ve insülin tedavisini daha fizyolojik hale getiren teknolojik ilerlemeler olmuştur. DCCT, yaşları 13-39 yıl arasındaki 1441 gönüllü Tip 1 diyabetli hastanın ortalama 6.6 yıl izlemine dayanan ve metabolik kontrolün uzun dönemli komplikasyonlar üzerine etkisini incelemeyi amaçlayan bir çalışmadır. Araştırma sonuçları, bütün araştırma grubunu ve araştırma grubu içindeki 195 adolesanı kapsayacak biçimde ayrı ayrı yayımlanmıştır (1,2).

Araştırma kapsamındaki adolesan hastaların sonuçları erişkin grupla benzerdir ve HbA1c'deki % 1.70 puanlık bir iyileşmenin retinopati gelişme riskini %53, retinopatinin ilerlemesini %70, mikroalbuminuri gelişmesini %55 azalttığı gösterilmiştir. DCCT grubundaki adolesan ve erişkinlerin daha sonraki izlemleri, sıkı metabolik kontrolün mikrovasküler komplikasyonların önlenmesi ve ilerlemesi üzerindeki olumlu etkisinin sürdüğünü kesin olarak göstermiş, bu nedenle de bütün Tip 1 diyabetlilere olanaklı olan en kısa sürede yoğun tedavi başlanması ve HbA1c'nin %7 ya da altında tutulması önerilmiştir (3,4).

DCCT sonuçlarının yayımlanmasından sonraki yıllarda yoğun tedavinin hangi yaşta başlayarak uygulanacağı ve DCCT'deki başarıların rutin diyabet bakımına nasıl yansıtılacağı tartışmaları sürmüştür. DCCT, bazen yanlış anlaşıldığı üzere, çoklu doz insülin tedavisinin mikrovasküler komplikasyonları azalttığını kanıtlayan bir araştırma değildir. DCCT, araştırma koşullarında bir araya gelmiş, motivasyonu yüksek, gönüllü hastalarla uygulanan yoğun diyabet tedavisinin başarılı olduğunu göstermiştir (5). Bu nedenle, DCCT'den alınacak en önemli ders, hastanın kendisinin de içinde olduğu diyabet tedavi ekibinin

diyabet bakımında en önemli role sahip olduğudur.

Sık kan şekeri izlemi ve düzenli HbA1c ölçümleri yapılması, bu bilgilerin hasta ve/ya da aileleri ile paylaşılması ve tedavi stratejilerinin buna göre değiştirilmesi metabolik kontrolün iyileştirilmesi için önemli bir olanaktır. DCCT sonrasındaki tartışmalarda "normale yakın metabolik kontrol" hedefinin hangi yaş grubu için geçerli olduğu önemli soru olarak yer almaktadır. DCCT'ye adolesan hastalarla ilgili en önemli katkısı sağlayan Alan Drash bu konuda; "Yaşına bakılmaksızın bütün hastalara iyi metabolik kontrol sağlamak doğru bir yaklaşım olmakla birlikte, normale yakın metabolik kontrol spesifik hedefi, şimdilik adolesan ve sonrası hasta grupları için geçerli olmalıdır" biçiminde görüş belirtmektedir(5). Sıkı metabolik kontrolü sınırlandıran en önemli etmen hipoglisemidir ve DCCT adolesan grubunda üç kat daha fazla hipoglisemi görülmüştür (2). Bu nedenle Amerikan Diyabet Birliği (ADA), sıkı metabolik kontrolün iki yaşından küçük çocuklar için kontraendike olduğunu, okul öncesi dönemde çok ihtiyatla kullanılmasını önermektedir.

DCCT sonrası gösterilen çabalara karşın özellikle adolesanlarda sıkı metabolik kontrole ile ilgili güçlükler sürmektedir. Japonya, 18 Avrupa ülkesi ve Kuzey Amerika'daki 22 pediatri kliniğinde izlenen 2873 çocuğu kapsayan bir araştırmada, ortalama HbA1c %9 dolayında bulunmuş (6), geçen üç yıl içinde çoklu doz insülin kullanan oranı %42'den %71'e çıkmasına karşın HbA1c ortalamasında bir iyileşme olmamıştır (7). Metabolik kontrolde tatminkar bir iyileşme olmaması bir çok etmene bağlı olmakla birlikte en önemlisi, insülin tedavisinin henüz fizyolojik olmamasıdır. Özellikle NPH'nin pik etkisi nedeniyle bütün güne yayılan ve günlük gereksinimin en az %50'si miktarında bazal insülin sağlanamamakta; yine aynı nedenle gece hipoglisemi sıklığı artmakta ve pubertede "dawn fenomeni" ile baş edilememektedir (8). Fizyolojik olmayan bazal insülin tedavisi nedeniyle, bolus insülin gereksinimi artmakta,

* Bu yazı 17-18 Şubat 2003 tarihinde İngiltere'de "Bournemouth Diabetes & Endocrine Centre" da yapılan "Pump Therapy" kursu ışığında hazırlanmıştır.

** Prof.; Kocaeli Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. AD, Endokrinoloji ve Diyabet BD, Kocaeli

*** Kocaeli Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. AD, Endokrinoloji ve Diyabet BD, Kocaeli

hızlı ve yavaş etkili insülin analogu kombinasyonlarına karşın bu sorun tam olarak çözülememektedir. Son yıllarda "Continuous Glucose Monitoring System" ile yapılan ölçümlerde iki ve çoklu doz doz insülin kullanan hastalarda özellikle gece asemptomatik hipoglisemi sıklığının % 10 dolayında olduğuna dikkat çekilmektedir (9). Bu sorunlar nedeniyle, son yıllarda yoğun diyabet tedavisinin bir parçası olarak "sürekli deri altı insülin infüzyonu" (pompa) tedavisi, hem metabolik kontrolün iyileştirilmesi hem de hipoglisemi sıklığının azaltılması için önemli bir seçenek olarak tartışılmaktadır.

İnsülin Pompa Tedavisinin Temel Özellikleri:

"Sürekli deri altı insülin infüzyonu"

(Continuous subcutaneous insulin infusion; CSII) olarak bilinen, ancak pratikte "insülin pompa tedavisi" olarak anılan yöntem, ilk kez 1970'li yılların ortalarında Harry Keen ve arkadaşları tarafından kullanılmaya başlanmış ve geçen 25 yılda Tip 1 diyabet tedavisinin önemli bir bileşeni durumuna gelmiştir (10). Günümüzde 300.000'in üzerindeki Tip 1 diyabetli insülin pompası kullanmaktadır (bunların çoğunluğu ABD'dedir). İnsülin pompa tedavisinin temeli; bir taşınabilir elektromekanik pompa aracılığıyla, deri altına sürekli insülin vermeye dayanmaktadır. Pompalarda hızlı etkili insülin analogları kullanılması ve karın bölgesine yerleştirilen infüzyon setlerinin üç günde bir değiştirilmesi önerilmektedir (11). Günümüzde pompaların avuç içine sığacak kadar küçük modelleri üretilmiştir. Pompa ile önceden belirlenmiş hızlarda 24 saat boyunca insülin infüze edilebilmekte (bazal hız), bunun yanı sıra yemek zamanlarında "bolus" insülin verilebilmektedir. Pompa ile farklı seçenekler kullanılarak (normal bolus, geciktirilmiş bolus, bölünmüş bolus, çift dalga bolus gibi) bolus insülin verilebilmektedir. Çoklu doz insülin tedavisi ile karşılaştırıldığında, insülin pompa tedavisi ile daha iyi insülin farmokokinetiği, daha az değişken insülin emilimi, daha iyi "dawn" fenomeni kontrolü, daha az gece hipoglisemisi ve daha az egzersize bağlı hipoglisemi olacağı üzerinde durulmaktadır (12). İnsülin pompa tedavisinin asıl üstünlüğü, bazal insülin hızının kişiye göre ayarlanması ve hipoglisemi riski olmadan bazal miktarın, toplam miktarın %50'sine kadar artırılabilmesidir.

Tablo 1. İnsülin pompa tedavisi endikasyonları.

- Yineleyen şiddetli hipoglisemi,
- Hipoglisemi duyarsızlığı,
- Dawn fenomeni,
- Konsepsiyon öncesi,
- Gebelik,
- İnsülin alerjisi,
- İğne fobisi,
- Geleneksel tedavilerin başarısızlığı.

İnsülin pompa tedavisinin genel endikasyonları Tablo 1'de gösterilmiştir (12). Tablodan görüleceği gibi, insülin pompa tedavisi seçilmiş hastalara uygulanmalıdır ve bu tedavinin hastadan daha fazla katılım beklediği unutulmamalıdır. Motive olmayan, evde düzenli kan şekeri ölçmeyen ve dengesiz ruhsal yapısı olan kişilerin, tedavi edilmemiş şiddetli retinopatisi ve şiddetli son dönem komplikasyonları olan hastaların pompa kullanması önerilmemektedir. Pompa takılmasının bir cerrahi işlem olmadığı, pompanın suni pankreas olmadığı, hastaların diyabetlerini görmezden gelemeyecekleri, kendi kendine izlemin şart olduğu, hipogliseminin tam olarak ortadan kalkmayacağı ve pompa ile ağırlık kontrolü yapılamayacağı hastalara dikkatli bir biçimde anlatılmalıdır.

İnsülin pompa tedavisi başlanacak hastaların bu konuda deneyimli bir merkezde pompayla ilgili teknik eğitimin yanı sıra, karbonhidrat sayımı ve buna göre "bolus" miktarını belirlemeyi (yemek "bolusu"), kan şekeri yüksekliğine göre ek bolus hesaplamayı, kan şekeri dengesine ve günlük yaşamına göre bazal insülin hızı ayarlamayı, hipoglisemi ve diyabetik ketoasidoz önlenmesi için uyulacak kuralları da içeren "insülin pompa tedavisi" eğitiminden geçmesi gerekir. Çoklu doz insülin tedavisinden pompaya geçilirken aşağıdaki kurallara uyulması gerekir:

- Günlük total doz %30 azaltılır,
- Bu dozun %50'si 24 saate bölünerek bazal hız hesaplanır,
- Yüzde 50 bolus doz yemeklerdeki karbonhidrat miktarına göre bölünür,
- Yemek öncesi, yemeklerden iki saat sonra, yatmadan önce ve gece saat 03'te kan şekeri ölçülür.
- Gecenin ikinci kısmı (03.00-08.00 arası) için ikinci bazal hız belirlenebilir,
- Bolus dozları, yemekten iki saat sonraki kan şekeri ölçümlerine göre ayarlanır,
- Karbonhidrat / insülin oranını belirlemek için [= 500 / günlük insülin dozu] formülü

Kaynaklar

- 1- The Diabetes Control and Complications Trial 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.
- 2- The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complication Trial. J Pediatr 1994;125:177-188.
- 3- The DCCT/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). J Pediatr 2001;139:804-812.
- 4- Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. JAMA 2002 ;287:2563-2569
- 5- Drash A. The child, the adolescent, and the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Care 1993; 16: 1515-16
- 6- Mortensen HB, Hougaard P for the Hvidovre Study Group on Childhood Diabetes. Dabetologia 1996; 39(suppl1): A28

7- Holl RW, Swift PG, Mortensen HB, Lynggaard H, Hougaard P, Aanstoot HJ, Chiarelli F, Daneman D, Danne T, Dorchy H, Garandeau P, Greene S, Hoey HM, Kaprio EA, Kocova M, Martul P, Matsuura N, Robertson KJ, Schoenle EJ, Sovik O, Tsou RM, Vanelli M, Aman J. Insulin injection regimens and metabolic control in an international survey of adolescents with type 1 diabetes over 3 years: results from the Hvidovre study group. Eur J Pediatr 2003 ;162(1):22-9

8- Tamborlane WV, Ahern J. Implication and results of the diabetes control and complication trial. Ped Clin Nort Am 1997; 44: 285-298

9- Amin R, Ross K, Acerini CL, Edge JA, Warner J, Dunger DB. Hypoglycemia Prevalence in Prepubertal Children With Type 1 Diabetes on Standard Insulin Regimen: Use of Continuous Glucose Monitoring System. Diabetes Care 2003; 26:662-667.

10- Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KGM. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. BMJ 1978;1:204-207.

11- American Diabetes Association Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. Diabetes Care 2003;26:S125.

12- Lenhard MJ, Reeves GD: Continuous subcutaneous insulin infusion: a comprehensive review of insulin pump therapy. Arch Intern Med 2001; 161:2293-2300.

13- 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 2002;25:593-598.

14- Pickup J, Mattock M, Kerry S. Glycaemic control with continuous subcutaneous insulin infusion compared with intensive insulin injections in patients with type 1 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ 2002; 324: 705-708.

15- Hanas R. Selection for and initiation of continuous subcutaneous insulin infusion. Proceedings from a workshop. Horm Res 2002;57 Suppl 1:101-104.

16- Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care 2003;26:1142-1146.

kullanılır. Çıkan sayı o kişi için bir ünite insülinin kaç gram karbonhidratı dengeleyebileceğini gösterir.

- Kan şekeri yüksekliklerinde düzeltme dozunu hesaplamak için [= 1500 / günlük insülin dozu] (hızlı etkili insülin için [= 1800 / insülin dozu]) formülü kullanılır. Çıkan sayı o kişi için bir ünite insülinin kaç mg kan glikozunu düşüreceğini gösterir.

İnsülin pompa tedavisinin yararları

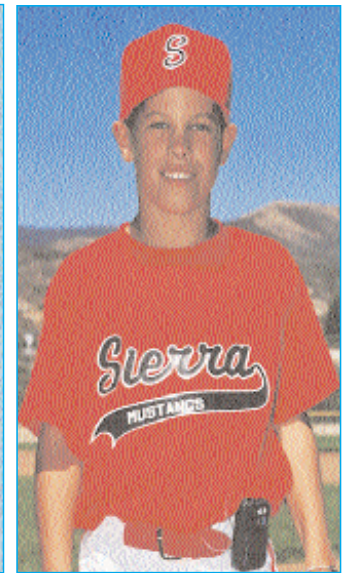
İnsülin pompa tedavisinin yaygınlaşması ve giderek bir "pompa tedavi pazarı" oluşması ile birlikte, bu tedavinin çoklu doz insülin tedavisine üstünlüğü ve dolayısıyla tıbbi endikasyonları tartışılmaya başlandı. Bu konuda en yetkili kişilerden olan Dr. John Pickup ve Dr. Harry Keen yakın zamanda 25 yıllık deneyimleri ışığında ve kanıta dayalı olarak insülin pompa tedavisinin yararlarını tartışan bir makale yayımladılar (13). Konuyu büyük ölçüde aydınlatan bu makalenin temel görüşleri aşağıda özetlenmiştir:

1. İnsülin pompa tedavisi Tip 1 diyabetlilerde sıkı glisemik kontrol amacıyla seçilmektedir. İnsülin pompa tedavisini çoklu doz insülin tedavisi ile karşılaştıran çalışmaların bir kısmı, ortalama kan şekeri ve HbA1c'nin benzer olduğunu, bir kısmı ise pompa kullananlarda hafif ölçüde HbA1c iyileşmesi sağlandığını göstermektedir. Bu konuyla ilgili 12 randomize çalışmanın meta analizi, insülin pompa tedavisinin HbA1c'de %0.5 iyileşme sağladığını ve bu gruptaki hastaların günlük insülin dozlarının %14 azaldığını göstermiştir (14).

2. Buna karşılık, birçok çalışma insülin pompa tedavisinin hipoglisemi sıklığını %50-80 oranında azalttığını göstermektedir. Bazı çalışmalar kısa etkili insülin analogları kullanılmasının daha az hipoglisemiye neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Pompa tedavisi sırasında deri altında çok az depo insülin olduğundan, insülin infüzyonunun hatayla kesildiği durumlarda, daha sık ketoasidoz oluşacağı düşünülmeye karşın, bu bakımdan çoklu doz insülin tedavisi ile bir fark bulunamamıştır.

3. İnsülin pompa tedavisinin en önemli üstünlüğü gece boyunca bazal insülin infüzyonunun ayarlanabilmesidir. Bu nedenle, gece kan şekeri kontrolü belirgin bir biçimde iyileşmekte ve "dawn" fenomenine bağlı kahvaltı öncesi kan şekeri yükseklikleri çok azalmaktadır. Bununla birlikte, şiddetli "brittle" (oynak) diyabeti olan hastalarda insülin pompa tedavisi önemli bir iyileşme sağlamamaktadır.

4. Bu görüşler çerçevesinde yazarlar pahalı olan insülin pompa tedavisinin kullanımı için kanıta dayalı yönergeler geliştirilmesi gerektiğini; geniş hasta gruplarının pompaya gereksinimi olduğu izleniminin doğru olmadığını; çoklu doz insülin tedavisi ile başarı sağlayanların pompaya gereksinimi olmadığını; 2-3 ay çoklu doz ve yeniden eğitime karşın tedavi başarısızlığı olan, sık olarak ve tahmin edilemeyen hipoglisemi yaşayan ve belirgin "dawn fenomeni" olan hastalarda insülin pompa tedavisinin kullanılmasını önermektedirler.



Değişik insülin pompaları ve insülin pompası taşıyan bir çocuk

Tablo 2. İnsülin pompa tedavisi başlama ölçütleri.**Yaş ve tıbbi gereklilikler:**

- Çocuk en azından 10 yaşında olmalı,
- 3-6 ay üç ya da daha fazla doz ile yoğun insülin tedavisi,
- 3-6 ay günde en az dört kez kan şekeri izlemi,
- Karın bölgesine enjeksiyon yapma yeteneği olmak,
- Kontroller arasında tedavi rejiminde değişiklik yapma yeteneği,
- Acil durumlarda diyabet ekibini arayabilme,
- Uygun sosyal güvence,

Psikososyal gereklilikler:

- Pompa öncesi psikolog ziyareti,
- Diyabet bakımının büyük bir kısmını kendi kendine çözebilme,

Beslenmeyle ilgili gereklilikler:

- Diyetisyen viziti,
- 3-6 ay karbonhidrat sayımı pratiği yapmış olmak.

Çocukluk çağında insülin pompa tedavisi

Çocuklarda insülin pompa tedavisi 20 yıldır kullanılmakta, son yıllarda ise başta ABD olmak üzere batı ülkelerinde yaygınlaşmaktadır. İsveç'teki diyabetli çocukların % 12'si pompa kullanmakta, ABD'de ise 1999'da 5000 çocuğun pompa kullandığı tahmin edilmektedir (15). Çocuk ve adolesanlarda yapılan çalışmaların hemen hepsi insülin pompa tedavisinin HbA1c'de iyileşme sağladığını ve şiddetli hipoglisemi sıklığını azalttığını göstermektedir (16, 19). Çocukluk çağında insülin pompa tedavisi genel olarak, bazal/bolus insülin tedavisini optimize etmek ve bu biçimde glüköz dalgalanmalarını önlemek, diyabet kontrolünü iyileştirmek ve daha iyi HbA1c düzeyleri elde etmek, şiddetli hipoglisemi ve ketoasidoz ataklarını azaltmak amacıyla tercih edilmektedir (20). İnsülin pompa tedavisi ailelerden, çocuklardan ve diyabet ekibinden ek çaba harcamasını gerektirmekte ve 3-4 gün süren "pompa okulu"nda eğitim gördükten sonra tercihen hastanede insülin pompa tedavisine başlanması önerilmektedir (15). Aileler, önce serum fizyolojik içeren pompalar takılarak deneme yapmaktadır. Çoklu dozdan insülin pompa tedavisine geçiş için daha önce anlatılan kurallar çocuklar için de geçerli kabul edilmektedir (20). Bazı merkezler Tablo 2'de belirtilen ölçütlere göre pompa tedavisine başlamaktadır (21).

Hastalar, pompa takıldıktan sonraki ilk 2-3 hafta her gün, daha sonra haftada bir kez diyabet ekibiyle görüşmekte ve üçüncü ayın sonunda HbA1c bakılarak tedavinin yararı değerlendirilmektedir.

Pompa kullanan hastaların günde 4-6 kez kan şekeri ölçmeyi sürdürmeleri gerekmektedir. Pompa en fazla 60 dakika

çıkartılabilmekte, bu nedenle de hastaların pompayla birlikte yaşamayı ve uyumayı öğrenmeleri gerekmektedir. Buna karşılık, insülin pompa tedavisi daha esnek bir yaşam tarzı sağlayarak yaşam kalitesini olumlu etkilemektedir (20). On yaş öncesi, özellikle de okul öncesi çağıdaki çocuklara pompa kullanımı konusunda tartışmalar sürmektedir. Bazı araştırmalar, insülin pompa tedavisinin seçilmiş küçük çocuklarda da etkili bir seçenek olduğunu gösterirken (22), bazı yazarlar pompanın 10 yaşından sonra kullanılmasını önermektedir (21).

İnsülin pompa tedavisinin başarısı ve yaşam kalitesi üzerindeki olumlu etkisi, büyük ölçüde karbonhidrat sayımını da içeren çok iyi beslenme eğitime dayanmaktadır. Bu eğitimde; karbonhidrat içeren besinleri tanıma, ana ve ara öğünlerdeki toplam karbonhidrat miktarını hesaplama, besinlerin glisemik indekslerini, bolus insülin dozunu hesaplayabilme öğretilmelidir. İnsülin pompa tedavisi ile birlikte karbonhidrat sayımı, daha esnek bir beslenmeye olanak vermekte ve bu durumda hipoglisemiyi önlemek için ara öğün almaya, sınırlı miktarda ve belli zamanlarda yemeye, şekerli besinlerden uzak durmaya gereksinim olmamaktadır. Bu uygulamaya geçilmesi için ülkelerin beslenme tarzlarına göre hazırlanmış referans tablolarına gerek olmakta ve hastalara genellikle 15 g karbonhidrat eşdeğeri besinler öğretilmektedir. Karbonhidrat sayımına dayalı beslenme planlanmasının, diyetteki yağ miktarının önemsenmemesine yol açacağını ve dolayısıyla kardiyovasküler risk oluşturacağını, bu nedenle eğitim yönteminin önemli olduğu belirtilmektedir (23).

İnsülin pompa tedavisiyle ilgili en önemli sorun, tedavi masraflarını artırmasıdır. Klinik kullanıma giren üç adet pompanın fiyatları benzerdir ve 5000 ABD doları kadardır. Ayrıca yılda 1500 dolar kadar malzeme (set, vs) tüketilmektedir (24). Bu durumda toplam tedavi maliyeti enjektör ile dört doz tedaviye göre 2-3 kat artmaktadır.

Sonuç olarak, insülin pompa tedavisi özellikle yineleyen hipoglisemisi olan çocuklar başta olmak üzere, seçilmiş olgularda etkili bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir. Bu tedavinin hasta ve ailesinden daha fazla katılım ve daha sık kan şekeri ölçümü gerektirdiği unutulmamalıdır (413).

17- Sulli N, Shashaj B. Continuous subcutaneous insulin infusion in children and adolescents with diabetes mellitus: decreased HbA1c with low risk of hypoglycemia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003 ;16:393-399.

18- Litton J, Rice A, Friedman N, Oden J, Lee MM, Freemark M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002 ;14:490-495.

19- Saha ME, Huupone T, Mikael K, Juuti M, Komulainen J. Continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15:1005-1010.

20- Kaufman FR, Halvarson M, Carepenter S, Devoe D, Pitukcheewanont P. Insulin pump therapy in young children with diabetes. *Diabetes Spectrum* 2001;14:84-89.

21- Cogen FR, Streisand R, Sarin S. Selecting children and adolescent for insulin pump therapy: Medical and behavioral considerations. *Diabetes Spectrum* 2002;15:72-77.

22- Litton J, Rice A, Friedman N, Oden J, Lee MM, Freemark M. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2002;141:490-495.

23- Waldron S, Hanas R, Palmvig B. How do we educate young people to balance carbohydrate intake with adjustments of insulin? *Horm Res* 2002;57 Suppl 1:62-165.

24- Kanakis SJ, Watts C, Leichter SB. The business of insulin pumps in diabetes care: clinical and economic consideration. *Clinical Diabetes* 2002; 20:214-216.