

Ενημερωτικά άρθρα

Ενδείξεις ινσουλινοθεραπείας

Περίληψη

Κ. Βολιώτης

Το άρθρο αυτό αναφέρεται στις σπουδαιότερες ενδείξεις χορήγησης της ινσουλίνης. Εκτός από τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου I (IDDM), τα διαβητικά κώματα και τον σακχαρώδη διαβήτη της κύησης όπου η ινσουλινοθεραπεία έχει πρωτεύουσα θέση, στον διαβητικό τύπου II (NIDDM) οι κύριες ενδείξεις εφαρμογής ενός θεραπευτικού σχήματος ινσουλίνης είναι οι καταστάσεις ψυχοσωματικού stress, η δευτεροπαθής αποτυχία των σουλφονουριδίων και ορισμένες χρόνιες επιπλοκές. Συμπεραίνεται πως η θεραπεία με ινσουλίνη έχει θέση όχι μόνο για την επιβίωση του διαβητικού αλλά και για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του.

Τα αποτελέσματα της χρήσης της ινσουλίνης στη διάρκεια των 60 ετών από την ανακάλυψη της έχουν βελτιώσει τόσο τη μακροχρόνια εξέλιξη του σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ), ώστε δικαία αποτελεί σήμερα ένα από τα σπουδαιότερα μέσα θεραπείας του. Το κείμενο που ακολουθεί αναφέρεται στις πιο συνηθισμένες καταστάσεις στις οποίες υπάρχει απόλυτη ή σχετικά απόλυτη ένδειξη χορήγησής της.

Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I (Insulin dependent diabetes mellitus, IDDM)

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I αποτελεί το 10% περίπου του διαγνωσμένου διαβητικού πληθυσμού, παρατηρείται συνήθως σε νεαρά άτομα κάτω των 25-30 ετών, αλλά είναι δυνατόν να παρατηρηθεί ως κλινική κατάσταση σε οποιαδήποτε ηλικία. Υπάρχουν διαβητικοί μεγάλης ηλικίας που πρωτοεμφανίζουν τη νόσο με χαρακτηριστικά γνωρίσματα ινσουλινοεξάρτησης.

Ιδιαίτερη περίπτωση ΣΔ σε άτομα νεαρής ηλικίας αποτελεί ο διαβήτης τύπου MODY (Maturity Onset Diabetes of the Youth). Στα άτομα αυτά δεν απαιτείται από τη αρχή ινσουλινοθεραπεία^{1,2}.

Αν και από κλινικής πλευράς η έλλειψη ινσουλίνης είναι σχεδόν πάντα φανερή στον τύπο I, από καθαρά εργαστηριακής η μέτρηση του πεπτιδίου C αποτελεί ίσως το μόνο αξιόπιστο κριτήριο διάκρισης του IDDM από τον NIDDM. Συνήθως οι διαβητικοί τύπου II έχουν βασική τιμή (τιμή νηστείας) πεπτιδίου C

πλάσματος ανώτερη από τα 0.38 nmol/L και μετά από ένεση 1 mg γλουκαγόνου ανώτερη από τα 0.72 nmol/L. Τιμές νηστείας πεπτιδίου C μικρότερες των 0.20 nmol/L και μετά από ένεση γλουκαγόνου μικρότερες από 0.32 nmol/L χαρακτηρίζουν τους διαβητικούς τύπου I^{3,4}.

Στην κλινική πράξη σπάνια χρειάζεται εργαστηριακή επιβεβαίωση, με τον προσδιορισμό του πεπτιδίου C, για τη διάκριση του τύπου I από τον τύπο II ΣΔ γιατί ένα απλό κλινικοεργαστηριακό χαρακτηριστικό που διακρίνει αμέσως τον τύπο I είναι η ύπαρξη κέτωσης ή κετοξέωσης. Χαρακτηριστικά οι διαβητικοί τύπου II φυσιολογικά δεν παρουσιάζουν κέτωση.

Περίοδος ύφεσης του ΣΔ ή μήνας του μέλιτος.

Σύντομα μετά την έναρξη της ινσουλινοθεραπείας παρατηρείται σε πολλούς ασθενείς με ΣΔ τύπου I παροδική βελτίωση της λειτουργικότητας των β-κυττάρων και αύξηση της έκκρισης ινсуλίνης νηστείας ή μετά από ερέθισμα γλυκόζης. Κλινικό αποτέλεσμα της βελτιωμένης λειτουργικής κατάστασης των β-κυττάρων είναι η ύφεση του ΣΔ που μπορεί να ρυθμίζεται πλέον μόνο με διαίτα ή και με δισκία. Η ύφεση της νόσου ή «μήνας του μέλιτος» μπορεί χρονικά να διαρκέσει ως και ένα έτος, συνήθως όμως δε ξεπερνά τους τρεις μήνες^{5,6}. Στο χρονικό αυτό διάστημα συνιστάται σχεδόν απόλυτα η χρήση της ινсуλίνης έστω και σε πολύ μικρές δόσεις π.χ. 5-6 U/24ωρο. Η σκοπιμότητα της χρήσης της ινсуλίνης είναι διπλή. α) Ο διαβητικός συνεχίζει να προσαρμόζεται ψυχολογικά στη νόσο και να αποδέχεται τη χρόνια μελλοντική χρήση της ινсуλίνης και β) Έχει αποδειχθεί πως τα άτομα που έκαναν χρήση της ινсуλίνης στην περίοδο της ύφεσης, έστω και σε ελάχιστη δόση, παρουσιάζουν βελτιωμένη βασική έκκριση ινсуλίνης σε σχέση με αυτούς που είχαν διακόψει προσωρινά την ινсуλίνη⁶.

Εγκυμοσύνη και σακχαρώδης διαβήτης

Για την καλύτερη έκβαση της κύησης σε γυναίκες που εμφάνισαν διαβήτη κύησης η ινσουλινοθεραπεία επιβάλλεται, αν δεν επιτυγχάνονται απόλυτα φυσιολογικές τιμές σακχάρου νηστείας και μεταγενεματικές μόνο με τη διαίτα. Είναι γνωστό πως η μητρική υπεργλυκαιμία και οι ακόλουθες εμβρυϊκή υπεργλυκαιμία και υπερινсуλιναιμία, ευθύνονται για την αυξημένη συχνότητα των δυσπλασιών στο έμβρυο και την ελαττωμένη βι-

ωσιμότητα του εμβρύου και του νεογνού. Ακόμα, η αυξημένη συχνότητα των δυσπλασιών στο έμβρυο συνδέεται απόλυτα με την υπεργλυκαιμία των πρώτων εβδομάδων της εγκυμοσύνης που είναι η περίοδος της οργανογένεσης⁷.

Σήμερα στις γνωστές διαβητικές γυναίκες συνιστάται απόλυτα η σύλληψη να γίνεται μετά από προγραμματισμό και με προϋπόθεση τιμές γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης φυσιολογικές ή πολύ κοντά στα φυσιολογικά όρια^{8,9}.

Η σπάνια περίπτωση της εμφάνισης ΣΔ τύπου I στη διάρκεια της εγκυμοσύνης απαιτεί, όπως είναι φυσικό, την άμεση χρήση της ινсуλίνης.

Γενικά όταν η ινсуλινοθεραπεία επιβάλλεται, το θεραπευτικό σχήμα που θα εφαρμοστεί, αντλία ινсуλίνης, πολλαπλές ενέσεις ταχείας δράσης ημερησίως ή συνδυασμός ινсуλίνης ταχείας δράσης με μέσης ή βραδείας δράσης, εξαρτάται από τη δυσκολία ρύθμισης της γλυκαιμίας.

Η θεραπεία με δισκία στη διάρκεια της εγκυμοσύνης απαγορεύεται από τον κίνδυνο της τερατογόνου δράσης των ουσιών αυτών^{10,11}.

Διαβητικά κόμματα

α) Διαβητική κετοξέωση

Η ινсуλίνη που χρησιμοποιείται στη θεραπευτική αντιμετώπιση της διαβητικής κετοξέωσης είναι μόνο η ταχείας δράσης. Η ενυδάτωση του αρρώστου και η ρύθμιση των ηλεκτρολυτών αποτελούν τα δύο άλλα βασικά και αναπόσπαστα μέσα της θεραπευτικής αγωγής που θα κρατήσουν στη ζωή τον πάσχοντα διαβητικό.

Από την ανά ώρα ενδομυϊκή χορήγηση της ινсуλίνης, η συνεχής ενδοφλέβια με τη χρήση αντλίας έγχυσης ή η χρησιμοποίηση διαλυμάτων φυσιολογικού ορού (250 ή 500 ml) με την πρόσθηκη ανάλογης ποσότητας ταχείας δράσης ινсуλίνης, δίνουν καλύτερα αποτελέσματα. Ο ρυθμός έγχυσης της ινсуλίνης υπολογίζεται με βάση 0.01 U/kg Β.Σ./ώρα και φυσικά αυξάνει ή ελαττώνεται ανάλογα με τις τιμές του σακχάρου¹².

Ας αναφερθεί πως η αρχική τιμή του σακχάρου αίματος δεν αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο κετοξέωσης.

β) Υπερωσμωτικό μη κετονικό υπεργλυκαιμικό κόμμα

Η έλλειψη κέτωσης και η σοβαρή υπεργλυκαιμία με τιμές σακχάρου >600 mg% χαρακτη-

ρίζουν αυτό το κώμα. Οι πάσχοντες είναι διαβητικοί τύπου II, ο ΣΔ χρονολογείται από σχετικά μακρό χρονικό διάστημα και συνήθως υπάρχει κάποιος βαθμός νεφρικής ανεπάρκειας. Ενώ τις περισσότερες φορές ως εκλυτικό αίτιο δρα κάποιο εμπύρετο νόσημα ή άλλο έντονο σωματικό stress, μερικές φορές υπερωσμωτικό κώμα παρουσιάζουν διαβητικοί που δε γνωρίζουν την ύπαρξη του διαβήτη τους και που αντιμετώπιζαν την έντονη δίψα των προηγούμενων ημερών καταναλώνοντας μεγάλες ποσότητες αναψυκτικών.

Στη θεραπευτική αντιμετώπιση χρησιμοποιείται πάντα ταχείας δράσης ινσουλίνη σε συνολικές δόσεις συνήθως μικρότερες από εκείνες που χορηγούνται στη θεραπεία της διαβητικής κετοξέωσης.

γ) Γαλακτική οξέωση

Σε κώμα από γαλακτικό οξύ, που μπορεί να συμβεί σε ασθενείς που παίρνουν διγουανίδες, η χρήση της ινσουλίνης περιορίζεται φυσικά μόνο όταν υπάρχουν υψηλές τιμές σακχάρου που μπορούν να προκαλέσουν αφυδάτωση και απώλεια ηλεκτρολυτών. Συνήθως χορηγείται ενδοφλεβίως γλυκόζη και μικρές δόσεις ινσουλίνης ταχείας δράσης παράλληλα με διττανθρακικά.

Ενδείξεις ινσουλινοθεραπείας στον σακχαρώδη διαβήτη τύπου II

Αν και ο ΣΔ τύπου II ρυθμίζεται, τουλάχιστον τα πρώτα χρόνια από τη διάγνωσή του, με διαίτα ή και δισκία, υπάρχουν καταστάσεις που οι NIDDM διαβητικοί είναι απαραίτητο να κάνουν χρήση ινσουλίνης είτε προσωρινά είτε μόνιμα ή αν εμφανίσουν κέτωση ανεξάρτητα από την αιτιολογία της. Κάθε διαβητικός τύπου II με κέτωση επιβάλλεται να θεραπεύεται με ινσουλίνη άσχετα αν η θεραπεία αυτή μπορεί να είναι προσωρινή.

Είναι γνωστό πως στους διαβητικούς τύπου II, η βασική όπως και η μετά από ερέθισμα γλυκόζης έκκριση ινσουλίνης ποικίλλει σημαντικά, όπως σημαντικές διαφορές παρατηρούνται και στην ευαισθησία των υποδοχέων της ινσουλίνης στους ιστούς. Ακόμα, η ανεπαρκής σχετικά έκκριση ινσουλίνης σε σχέση με το βιολογικό της αποτέλεσμα, όπως και η αντίσταση των περιφερικών ιστών στην ινσουλίνη π.χ. σε παχυσαρκία, είναι χαρακτηριστικά του ΣΔ τύπου II που μπορούν να τροποποιηθούν στη διάρκεια της μακρό-

χρονης φυσικής διαδρομής του ΣΔ ή στη διάρκεια διαφόρων παρεπιπτουσών παθολογικών καταστάσεων¹³. Επομένως, η ινσουλινοθεραπεία σε διαβητικούς τύπου II έχει ένδειξη εφαρμογής σε πολλές καταστάσεις. Αναφέρονται οι σπουδαιότερες.

1. Stress

Η απάντηση του οργανισμού, στο stress χαρακτηρίζεται από την έκλυση των ορμονών του stress - καταχολαμίνες, κορτιζόνη, γλυκοκορτικοειδή, αυξητική ορμόνη - που αποσκοπεί όχι μόνο στην αιμοδυναμική ρύθμιση αλλά και στην απελευθέρωση «καυσίμων» σακχάρου και λιπαρών οξέων, ώστε ο οργανισμός να μπορεί να ανταποκριθεί στις αυξημένες μεταβολικές ανάγκες. Στον άρρωστο διαβητικό τα σχετικά με την υπεργλυκαιμία μειωμένα ποσά ινσουλίνης που κυκλοφορούν αδυνατούν να συμβάλλουν καθοριστικά στην κατανάλωση της γλυκόζης στους ιστούς, με τελικό αποτέλεσμα να ακολουθεί η από την καύση των λιπαρών οξέων παραγωγή αυξημένων ποσών κετονικών σωμάτων^{14,15}.

Παρατηρείται λοιπόν το φαινόμενο, μια φυσιολογική απάντηση του οργανισμού να έχει στους διαβητικούς ως αποτέλεσμα, την πλήρη απορρύθμιση του μεταβολισμού με τελικό πιθανό αποτέλεσμα την κετοξέωση ή το υπερωσμωτικό κώμα. Αν η δυνατότητα για ενδογενή παραγωγή ινσουλίνης είναι ικανοποιητική σπάνια δημιουργείται πραγματική κετοξέωση.

Όλες οι καταστάσεις που προκαλούν σοβαρό ψυχοσωματικό Stress είναι αιτίες έντονης απορρύθμισης του ΣΔ και αποτελούν την πιο συννηθισμένη αιτία χορήγησης ινσουλίνης στους διαβητικούς τύπου II. Ως παραδείγματα καταστάσεων εντόνου stress μπορούν να αναφερθούν τα τραύματα, οι εγχειρήσεις, οι σοβαρές εμπύρετες λοιμώξεις, φλεγμονές που απαιτούν χειρουργική αντιμετώπιση, το έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι εμβολές, τα εγκεφαλικά επεισόδια.

2. Δευτεροπαθής αποτοχία των αντιδιαβητικών δισκίων σουλφονουρίας

Όπως είναι γνωστό βασική προϋπόθεση θεραπείας του ΣΔ με σουλφονουρίες αποτελεί η δυνατότητα των β-κυττάρων του παγκρέατος να εκκρίνουν ινσουλίνη μετά από το ερέθισμα της αντιδιαβητικής ουσίας.

Έχει παρατηρηθεί πως κάθε χρόνο 5-10% των διαβητικών που είναι σε θεραπεία με σουλφονουρίες εμφανίζει ανεπάρκεια δράσης των

ουσιών αυτών στην έκκριση της ινσουλίνης. Μετά από 10 περίπου χρόνια χρήσης, μόνο το 50% εξακολουθεί να ελέγχει ικανοποιητικά το σάκχαρο, ενώ μετά από 15-20 χρόνια η αποτυχία στη θεραπεία παρατηρείται σχεδόν στο σύνολο των διαβητικών^{16,17}. Το φαινόμενο αυτό είναι γνωστό ως δευτερογενής ή υστερογενής αποτυχία των αντιδιαβητικών δισκίων τύπου σουλφονουριδίων.

Η διαπίστωση της υστερογενούς αποτυχίας των δισκίων οδηγεί, όπως είναι φυσικό, στην υποχρεωτική αλλαγή της θεραπείας και στην ινσουλίνη ή στην προσθήκη ινσουλίνης στο θεραπευτικό σχήμα σουλφονουριδίων που ακολουθείται^{18,19}. Στις περιπτώσεις εκείνες που δεν μπορούμε να είμαστε βέβαιοι αν πρόκειται για υστερογενή αποτυχία, υπάρχει δυνατότητα να βοηθήσει ο προσδιορισμός του πεπτιδίου C, του οποίου τα επίπεδα υποδηλώνουν την ανάγκη ινσουλινοθεραπείας^{20,21}. Πάντως στην πράξη, ο κλινικός ιατρός, αφού αποκλείσει διάφορους διαβητογόνους παράγοντες ή καταστάσεις που έχουν ως αποτέλεσμα τις «ψευδείς αποτυχίες» των δισκίων, σπάνια θα ζητήσει τη βοήθεια του εργαστηρίου. Η διάρκεια του ΣΔ, η χρονική διάρκεια εφαρμογής της θεραπείας με τα δισκία και ο βαθμός της απίσχνασης λαμβάνονται υπόψη κατά την εκτίμηση της ανάγκης με ινσουλίνη και συσχετίζονται με χαμηλά επίπεδα πεπτιδίου C²².

3. Χρόνιες επιπλοκές του ΣΔ

Η θέση της ινσουλίνης στη θεραπευτική αντιμετώπιση των χρόνιων επιπλοκών του ΣΔ δεν έχει διευκρινιστεί τελείως, παρ' όλες τις έρευνες ιδίως των τελευταίων ετών και παραμένει ένα θέμα συνεχούς αμφισβήτησης και αντίθετων απόψεων.

Είναι φανερό πως όλες οι χρόνιες επιπλοκές επιβάλλουν την ινσουλινοθεραπεία όταν είναι αποτέλεσμα μακροχρόνιας κακής ρύθμισης του ΣΔ. Δεν είναι όμως βέβαιο πως πρέπει να αναμένεται υποστρόφη και βελτίωση όλων των επιπλοκών με την ινσουλινοθεραπεία. Από τις μικροαγγειοπάθειες η νεφροπάθεια συνήθως βελτιώνεται μόνο όταν βρίσκεται σε αρχόμενο στάδιο^{23,24}. Συχνά παρατηρείται το φαινομενικά παράδοξο φαινόμενο να επιβαρύνεται η αμφιβληστροειδοπάθεια στο χρόνο που βελτιώνεται η υπεργλυκαιμία²⁵. Γενική αντίληψη είναι πως υπάρχει κάποιο κριτικό όριο στις επιπλοκές αυτές, μετά από το οποίο η θεραπεία με ινσουλίνη δεν προσφέρει βοήθεια για βελτίωση και ο λόγος εφαρμογής της

αποσκοπεί στην πρόληψη μιας πιθανής επιδείνωσης^{26,27}.

Η διαβητική νευροπάθεια αντιπροσωπεύει το καλύτερο παράδειγμα χρόνιας επιπλοκής στην οποία ο ρόλος του μεταβολικού ελέγχου έχει αποδειχθεί και επιβάλλεται η ινσουλινοθεραπεία^{28,29}.

Τέλος, όσον αφορά τη μακροαγγειοπάθεια και αθηροσκλήρωση, οι οποίες στον διαβητικό τύπου II είναι οι πιο συνηθισμένες χρόνιες επιπλοκές, η ινσουλίνη δεν προσφέρει ειδική βοήθεια όταν έχουν εγκατασταθεί.

Συμπεράσματα

Αν εξαιρεθούν οι καταστάσεις εκείνες στις οποίες υπάρχει απόλυτη ένδειξη χορήγησης ινσουλίνης για την επιβίωση του NIDDM διαβητικού, για τις υπόλοιπες δεν υπάρχει γενική συμφωνία με ποιά μεταβολικά κριτήρια θα συσταθεί η ινσουλινοθεραπεία. Αν η μεταβολική διαταραχή είναι μεγάλου βαθμού με υψηλές τιμές σακχάρου ή κέτωση, η ινσουλινοθεραπεία επιβάλλεται. Αν προβλέπεται μακρό προσδόκιμο επιβίωσης, η απόφαση εφαρμογής ινσουλινοθεραπείας ενισχύεται. Τα υπέρ και τα κατά της σύστασης θεραπείας με ινσουλίνη θα σταθμιστούν στις περιπτώσεις εκείνες στις οποίες η μεταβολική απορρύθμιση είναι οριακή και η κλινική συμπτωματολογία της υπεργλυκαιμίας είναι μέτριας έντασης. Ακόμη, η απόφαση μας πρέπει να παίρνει σοβαρά υπόψη την ηλικία του διαβητικού και την κοινωνική του συμπεριφορά. Η μεγάλη συνήθως ηλικία των διαβητικών τύπου II, προβλήματα όρασης και κυρίως η ενδεχομένως αναγκαστικά ολοκληρωτική μεταβολή του τρόπου ζωής, καθιστούν πολλές φορές την θεραπεία με ινσουλίνη προβληματική. Τέλος, αν η εφαρμογή μακροχρόνιου θεραπευτικού σχήματος ινσουλίνης είναι υποχρεωτική, ο θεράπων ιατρός πρέπει να καθορίσει το βαθμό της ρύθμισης του ΣΔ που είναι όχι μόνο επιθυμητός αλλά και εφικτός.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας η θεραπεία του ΣΔ αποβλέπει σε τέσσερεις κύριους στόχους³⁰.

1. Στην προφύλαξη της ζωής του διαβητικού.
2. Στην ικανότητα του για φυσιολογική και κοινωνική ζωή.
3. Στην εγκατάσταση και διατήρηση ενός καλού μεταβολικού ελέγχου.
4. Στην αποφυγή των επιπλοκών του ΣΔ.

Η ινσουλίνη είναι ίσως το σπουδαιότερο μέσο στη φαρέτρα της θεραπείας του ΣΔ. Προσφέρει πολύτιμη βοήθεια αυξάνοντας την επιβίωση των διαβητικών και βελτιώνοντας παράλληλα το αίσθημα υγείας τους³¹.

Summary

Vollotis C. Indications for insulin treatment. Hellen Diabetol Chron 1990; 2: 81-86.

Type I diabetes, diabetic comas, gestational diabetes, stress as surgery, infections e.t.c. secondary failure of sulfonylureas and chronic diabetic complications, are the most common indications for insulin therapy. This article is referred to this conditions and it is concluded that insulin therapy contributes both to the survival of the diabetic and to the quality of his life.

Βιβλιογραφία

1. *Tattersall RB.* Mild familial diabetes with dominant inheritance. *Q J Med* 1974; 43: 339-357.
2. *Tattersall RB, Fajans SS.* A difference between the inheritance of classical juvenile onset and maturity onset type diabetes of young people. *Diabetes* 1975; 24: 44.
3. *Kerr D, Tattersall RB.* Diabetes and old age. In: Alberti K.G.M.M. and Krall L.P. eds. *The diabetes Annual/4.* Amsterdam - New York - Oxford. Elsevier Science Publishers 1988: 222-234.
4. *Gjessing HJ, Matzen LE, Faber OK, Frolund A.* Fasting plasma C-peptide, glucagon stimulated plasma C-peptide and urinary C-peptide in relation to clinical type of diabetes. *Diabetologia* 1989; 32/5: 305-311.
5. *Madhok M.* Prevalence of residual B cells function and its metabolic consequence in type I diabetes. *Diabetologia* 1983; 24: 141-147.
6. *Catellier C.* Phase de rémission. In: Catellier C, Tchobrowsky G, Assal J.P. *Le Diabète Sucré.* Maloine S.A. Paris 1984: 49-50.
7. *Mills JL, Baker L, Goldman AS.* Malformations in infants of diabetic mothers occur before the seventh gestational week: Implications for treatment. *Diabetes* 1979; 28: 292-293.
8. *Stubbs SM, Doddridge MC, John PN et al.* Haemoglobin A₁ and congenital malformation. *Diabetic Med.* 1987; 4/2: 156-159.
9. *Leslie RD, Pyke DA, John PN, White JM.* Haemoglobin A₁ in diabetic pregnancy. *Lancet* 1978; 2: 958-963.
10. *Jovanovic C and Peterson C.* Management of the pregnant insulin-dependent diabetic woman. *Diabetes Care* 1980; 3: 63-68.
11. *Gable SG.* Management of the diabetes mellitus in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153/8: 824-828.
12. *Alberti KGAIM, Phil D.* Diabetic Emergencies. In: Gallo way J, Potvin J, Shuman C, eds. *Diabetes Mellitus.* Indianapolis, Indiana, Lilly Research Laboratories 1988: 254-275.
13. *De Fronzo RA, Ferannini A, Koivisto V.* New concepts in the pathogenesis and treatment of non-insulin dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1983; 74 (suppl 1A): 52-81.
14. *Axelrod J, Reisine TD.* Stress hormones. Their interaction and regulation. *Science* 1984; 224: 452-459.
15. *Shamoon H, Hendler R, Sherwin RS.* Synergistic interactions among anti-insulin hormones of stress hyperglycemia in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 1981; 1952: 1235-1242.
16. *Sonksen PH, Lowry C, Perkins JR, Lim HS.* Non-insulin dependent diabetes: 10 - year outcome in relation to initial response to diet and subsequent sulfonylurea therapy. *Diabetes Care* 1984; 7: Suppl 1: 59-66.
17. *Lehovitz H.* Clinical utility of oral hypoglycemic agents is the management of patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1983; 75: Suppl 5B: 94-99.
18. *Lins PE, et al.* Glivenclamide improves the response to insulin treatment in non-insulin-dependent diabetics with second failure to sulfonylurea therapy. *Acta Med Scand* 1988; 233/2: 171-178.
19. *Scheen AJ, Lefebvre PJ.* Insulin versus insulin plus sulfonylureas in type II diabetic patients with secondary failure to sulfonylureas. *Diabetes Res Clin Pract* 1989; 6/4: S33-S43.
20. *Cravaverza P, Radagli E, Toffoli C, Rigosa C.* Discrimination of type I from insulin-treated type II diabetic patients by C-peptide measurement. *Acta Diabetol Lat.* 1986; 23/4: 345-350.
21. *Keller V, Pasquel M, and Berger W.* C-peptide determination to predict insulin requirement. *Schweiz Med Wochenschr* 1987; 117/6: 177-182.
22. *Laakso M, Sarlund H, and Pyorala K.* Clinical characteristics in the discrimination between patients with low or high C-peptide level among middle-aged insulin-treated diabetics. *Diabetes Res* 1987; 4/2: 95-99.
23. *Bending JJ, Viberti GC, Watkins PJ, Keen H.* Intermittent clinical proteinuria and renal function in diabetes: evolution and the effect of glycaemic control. *Br Med J* 1986; 292: 83-86.
24. *Wiseman MJ, Saunders AJ, Keen H, Viberti GC.* Effect of blood glucose control on increased glomerular filtration rate and kidney size in insulin-dependent diabetes. *N Engl J Med* 1985; 312: 617-621.
25. *The Kroc Collaborative Study Group.* Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. A preliminary multicenter trial. *N Engl J Med* 1984; 311: 365-372.
26. *Raskin P, Rosenstock J.* Blood glucose control and diabetic complications. *Ann Intern Med* 1986; 105: 254-263.
27. *Suzuki K, Watanabe K, Motegi T, Kajisuma H.* High prevalence of proliferative retinopathy in diabetic patients with low pancreatic B-cell capacity. *Diabetes*

- Res Clin Pract 1989; 6/1: 45-52.
28. *Ehle AL, Raskin P.* Increased nerve conduction in diabetics after a year of improved glucoregulation. *J Neurol Sci* 1986; 74: 191-195.
29. *Porte D.* The role of metabolic control in the onset and development of diabetic neuropathy. In: Andreani D, Crepaldi G, Di Mario V, and Pozza G. eds. *Diabetic Complications: Early Diagnosis and Treatment*. Chichester, John Wiley and Sons 1988: 123-131.
30. *World Health Organization.* *Diabetes Mellitus. Report of a WHO Study Group.* Ser 727, Geneva 1985.
31. *Peacock I. and Tattersall RB.* The difficult choice of treatment for poorly-controlled maturity onset diabetics: tablets or insulin? *Br Med J* 1981; 288: 1956-1961.
-