

Σύγχρονα σχήματα και μέθοδοι ινσουλινοθεραπείας

Περίληψη

Δημήτριος Θ. Καραμήτσος

Την τελευταία δεκαετία αυξήθηκε ο αριθμός των ασθενών που υποβάλλονται σε ινσουλινοθεραπεία με αντλίες συνεχούς χορήγησης ινσουλίνης και με σχήματα εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας πολλαπλών ενέσεων (ΕΠΙ). Στην παρούσα εργασία γίνεται ανασκόπηση των παραπάνω μεθόδων, συζητούνται τα πλεονεκτήματά τους και γίνεται σύγκριση μεταξύ τους. Η αγωγή με αντλία θεωρείται μία κατ' εξαίρεση μέθοδος ινσουλινοθεραπείας. Η ΕΠΙ με τη χρήση διαφόρων μικροσυσκευών θεωρείται εφαρμόσιμη πρακτική μέθοδος που προσφέρει καλύτερη ρύθμιση από τα κλασικά σχήματα δύο ενέσεων. Η εκπαίδευση των ασθενών και ο τακτικός αυτοέλεγχος του σακχάρου συμβάλλει στην καλύτερη ρύθμιση.

Από το 1922 που άρχισε να εφαρμόζεται η ινσουλινοθεραπεία έχουν δοκιμαστεί μέχρι σήμερα διάφορα σχήματα και μέθοδοι ινσουλινοθεραπείας. Αρχικά η ινσουλίνη κυκλοφόρησε σε μία μόνο μορφή που είχε διάρκεια δράσης 6-8 ώρες, πράγμα που υποχρέωνε να χορηγείται σε 2-3 δόσεις το 24ωρο. Τα πρώτα εκείνα σκευάσματα ινσουλίνης ήταν ζωϊκής προέλευσης και επιπλέον είχαν ξένες προσμίξεις με αποτέλεσμα να είναι σε σημαντικό βαθμό ανοσογόνα¹. Τα αντισώματα που παράγονταν δέσμευαν και παρέτειναν τη δράση της ινσουλίνης οπότε ήταν δυνατό να ελέγχεται ο διαβήτης με δύο ενέσεις το 24ωρο, ιδίως σε λαούς που το μεσημβρινό τους γεύμα είναι παραδοσιακά ελαφρό². Το 1936 παρασκευάστηκε η πρωταμινική ψευδαργυρούχος ινσουλίνη (Protamin Zinc Insulin) και εκτός από τη μεμονωμένη χορήγησή της άρχισε να ενίεται μαζί με την βραδινή ταχείας δράσης ινσουλίνη. Αποτελέσματα του μικτού αυτού σχήματος ήταν η βελτίωση της ρύθμισης αλλά και συχνές υπογλυκαιμίες. Το 1953 κυκλοφόρησε η ινσουλίνη Lente ως μίγμα 30% εναιωρήματος χοίρειας ψευδαργυρούχου ινσουλίνης (Semilente) και 70% εναιωρήματος βόρειας ψευδαργυρούχου κρυσταλλικής ινσουλίνης (Ultralente). Το 1959 άρχισε η χρήση της ισόφανικής ινσουλίνης που είναι πρωταμινική ψευδαργυρούχος ινσουλίνη χωρίς περίσσεια πρωταμίνης (Neutral Protamine Hagedorn Insulin, NPH). Το 1966 δημοσιεύτηκαν από τους Oakley και συν. παρατηρήσεις από τη χρήση μίγματος δύο ινσουλινών σε δύο ενέσεις το 24ωρο (Double Mixture Regimen, DMR)³. Οι συγγραφείς υποστήριξαν ότι έτσι ρυθμίζονται και οι

πιο δυσρhythμιστοι διαβητικοί.

Πράγματι το σχήμα αυτό εφαρμόστηκε από τότε με επιτυχία και σήμερα θεωρείται ένα εύχρηστο και δοκιμασμένο σχήμα θεραπείας ιδιαίτερα για τους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου I. Πάντοτε όμως υπάρχουν περιπτώσεις που το σχήμα δύο ενέσεων μίγματος ινσουλινών δεν είναι απόλυτα ικανοποιητικό.

Τα προβλήματα που μπορεί να παρουσιαστούν κατά την εφαρμογή αυτού του σχήματος είναι τα ακόλουθα:

- α) Υπογλυκαιμία το μεσημέρι.
- β) Υπεργλυκαιμία το απόγευμα.
- γ) Υπογλυκαιμία τη νύχτα⁴.

Επιπλέον υπάρχει η ανάγκη σταθερών ωρών ενέσεων και γευμάτων. Εν τω μεταξύ στη δεκαετία του 80 κυκλοφόρησαν οι ανθρώπινου τύπου ινσουλίνες, ημισυνθετικές μετά από αντικατάσταση ενός αμινοξέος της χοίρειας ινσουλίνης⁵ και βιοσυνθετικές με τη μέθοδο της αναδιάταξης του DNA κολοβακτηριδίων⁶. Οι ινσουλίνες αυτές χαρακτηρίζονταν από ταχύτερη έναρξη δράσης αλλά και μικρότερη διάρκεια⁷.

Ένα νέο πρόβλημα ανέκυψε με την παρατήρηση υψηλών τιμών γλυκόζης αίματος τις πρωινές ώρες που ακολουθούσαν χαμηλές αλλά όχι υπογλυκαιμικές τιμές στη διάρκεια των πρώτων νυχτερινών ωρών (2-4 π.μ.). Το φαινόμενο αυτό αποκλήθηκε φαινόμενο της αυγής (Dawn Phenomenon)⁸ και χρειάζεσαι αντιδιαστολή απ' το φαινόμενο Somogyi που είχε περιγραφεί καλιότερα και είναι η υπεργλυκαιμία που ακολουθεί νυχτερινή συνήθως υπογλυκαιμία⁹. Για την αντιμετώπιση του φαινομένου της αυγής προτάθηκε η διενέργεια της βραδινής ΝΡΗ ινσουλίνης πριν από τον ύπνο και όχι σε μίγμα μαζί με την ταχείας δράσης ινσουλίνη πριν από το βραδινό φαγητό¹⁰. Βέβαια έτσι αυξάνεται ο αριθμός των ενέσεων από δύο σε τρεις το 24ωρο. Σχήμα τριών επίσης ενέσεων εφαρμόζεται με την προσθήκη ενέσεως ταχείας δράσης ινσουλίνης πριν από το μεσημβρινό φαγητό. Έτσι βελτιώνονται οι υψηλές απογευματινές τιμές γλυκόζης του αίματος που σε μερικές περιπτώσεις με σχήμα δύο ενέσεων - DMR- δεν μπορούσαν να διορθωθούν με αύξηση της πρωινής ΝΡΗ δόσης ινσουλίνης γιατί κάτι τέτοιο οδηγούσε σε υπογλυκαιμία το μεσημέρι.

Σχήματα και μέθοδοι εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας

Η αντιμετώπιση του ΣΔ με φορητές αντλίες συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης

Η εισαγωγή μεθόδων αυτοελέγχου του σακχάρου του αίματος¹¹ σε συνάρτηση με την εδραιωμένη πλέον αντίληψη ότι με τις συμβατικές μεθόδους ινσουλινοθεραπείας δεν αποφεύγονται τελικά οι χρόνιες επιπλοκές του ΣΔ¹² οδήγησε στην αναζήτηση πιο αποτελεσματικών μεθόδων ινσουλινοθεραπείας που αποκλήθηκαν μέθοδοι εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας. Φυσική συνέπεια της επιτυχούς εφαρμογής χορήγησης ινσουλίνης με αντλία στην αντιμετώπιση της κέτοξέωσης¹³ ήταν να δοκιμαστεί η αντλία ινσουλίνης και για καθημερινή ρύθμιση. Δοκιμάστηκαν η μέθοδος της ενδοφλέβιας¹⁴, της υποδόριας^{15,16}, της ενδομυϊκής¹⁷ και της ενδοπεριτοναϊκής¹⁸ χορήγησης. Από τις τέσσερις μεθόδους φαίνεται τελικά να επικρατεί η μέθοδος της υποδόριας χορήγησης. Οι φορητές αντλίες έχουν βάρος 100-200 γρ. και στην εξελιγμένη τους μορφή έχουν τη δυνατότητα να χορηγούν μια προγραμματισμένη δόση συνεχώς όλο το 24ωρο - συνήθως σε μικρές ωριαίες δόσεις - και επιμέρους δόσεις γευμάτων.

Η βασική συνεχής χορήγηση συνήθως αποτελεί το 35-50% της συνολικής δόσης. Οι δόσεις των γευμάτων κατανέμονται και είναι ανάλογες του μεγέθους του γεύματος που θα ακολουθήσει. Η βασική χορήγηση καθορίζεται με κριτήριο το αποτέλεσμα που έχει μια δοκιμαστική δόση στο σάκχαρο του αίματος κατά τη διάρκεια της νύχτας μέχρι το πρωί. Οι δόσεις των γευμάτων αναπροσαρμόζονται ανάλογα με το αποτέλεσμα που έχουν κατά το μεταγευματικό διάστημα και μέχρι την ώρα της επόμενης δόσης. Οι πιθανότητες υπογλυκαιμίας αυξάνονται όσο χαμηλότερα τοποθετούνται οι επιθυμητοί στόχοι ρύθμισης¹⁹.

Για την έναρξη θεραπείας με αντλία είναι απαραίτητη η νοσηλεία του ασθενή για 5 τουλάχιστον μέρες σε κλινική στην οποία υπάρχει ειδική εμπειρία. Για να συμβούν όλα τα παραπάνω οι ασθενείς πρέπει να διαθέτουν στοιχειώδη ευφυΐα και τη θέληση να ασχοληθούν ιδιαίτερα με τη ρύθμισή τους.

Προϋπόθεση για την εφαρμογή του συστήματος της αντλίας είναι η «εκπαίδευση του διαβητικού» και η καθημερινή σχεδόν διενέργεια 3-4 εξετάσεων αίματος με δοκιμαστικές ταινίες και φωτοανακλασίμετρο. Χωρίς τον καθημερινό αυτοέλεγχο του σακχάρου στο αίμα η εφαρμογή ινσουλινοθεραπείας με αντλία είναι προβληματική και επικίνδυνη²⁰.

Ποιότητα ρύθμισης κατά τη θεραπεία με αντλία

Η ποιότητα ρύθμισης του ΣΔ κατά τη θεραπεία με αντλία συνεχούς έγχυσης ινσουλίνης υποδορίως βελτιώνεται σε σύγκριση με τη ρύθμιση που υπήρχε με την προγενέστερη συμβατική ινσουλινοθεραπεία μιας ή δύο ενέσεων^{16,21,22}.

Τα αποτελέσματα της εφαρμογής θεραπείας με αντλία σε άλλες παραμέτρους της ρύθμισης έχουν επίσης μελετηθεί και έχει βρεθεί ότι μέσα σε μία ή δύο εβδομάδες βελτιώνονται όλες οι παράμετροι μεταβολικής ρύθμισης και συγκεκριμένα το γαλακτικό οξύ, το πυρουβικό, το β-υδροξυβουτυρικό και η αλανίνη²³ καθώς και η χοληστερόλη, τα τριγλυκερίδια και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα²⁴. Επίσης βρέθηκε ότι αυξάνονται τα επίπεδα της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης²⁵.

Η ρύθμιση του διαβήτη παραμένει βελτιωμένη έστω και μετά πέντε χρόνια θεραπείας. Για παράδειγμα, σε εργασία του Knight και συν.²⁶, 45 ασθενείς είχαν μετά 5 χρόνια HbA_{1c} 9,9% σε σύγκριση με 10,8% που είχαν πριν από τη θεραπεία με αντλία. Υπήρχε όμως τάση αύξησης της HbA_{1c}, δεδομένου ότι τον πρώτο χρόνο θεραπείας η μέση τιμή της ήταν η χαμηλότερη (9,34%) από τις μεταγενέστερες.

Η σύγκριση περιόδων θεραπείας με αντλία και συμβατικής θεραπείας μιας ή δύο ενέσεων δεν είναι αντικειμενική παρά μόνο αν γίνει με συνθήκες εντατικής παρακολούθησης, αυτοελέγχου, και συχνής επικοινωνίας με το γιατρό όπως ακριβώς συμβαίνει όταν οι ασθενείς ακολουθούν σχήμα θεραπείας με αντλία. Δηλαδή δεν είναι δυνατό να συγκρίνονται τα αποτελέσματα περιόδου χαλαρού ελέγχου με περίοδο εντατικού ελέγχου. Σε εργασία που υπήρχαν ίδιες συνθήκες εντατικής παρακολούθησης και αυτοελέγχου δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην HbA_{1c} κατά την σύγκριση συμβατικής ινσουλινοθεραπείας δύο ενέσεων (DMR), εντατικοποιημένης πολλαπλής ινσουλινοθεραπείας, και θεραπείας με αντλία²⁷.

Σε συνθήκες συνηθισμένης παρακολούθησης ασθενών στο εξωτερικό διαβητολογικό ιατρείο

δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στη συνολική ρύθμιση μεταξύ περιόδου ρύθμισης με δύο ή τρεις ενέσεις ινσουλίνης και με αντλία²⁸.

Εν πάσει περιπτώσει η θεραπεία με αντλία έχει λογική βάση και εφόσον συνδυάζεται με εντατική εκπαίδευση και αυτοέλεγχο, σε ασθενείς με θέληση και κίνητρα να βελτιώσουν τη ρύθμισή τους αποδίδει²⁹.

Τα πλεονεκτήματα της ρύθμισης με αντλία μπορεί να συνομίστουν στα παρακάτω:

α) Προσέγγιση στις φυσιολογικές ανάγκες του οργανισμού σε ινσουλίνη και κύλιση όλων των ωρών του 24ωρου.

β) Σε συνδυασμό με συχνό αυτοέλεγχο, δυνατότητα ταχείας διόρθωσης τυχόν υπεργλυκαιμίας.

γ) Ανεξαρτησία στις ώρες των γευμάτων³⁰.

δ) Δυνατότητα αυξομείωσης της ποσότητας της προσλαμβανόμενης τροφής με αντιστοιχία αυξομείωση των δόσεων της ινσουλίνης πριν από τα γεύματα.

ε) Μείωση του αριθμού των ενέσεων σε μία το 24ωρο ή 48ωρο (εννοείται η τοποθέτηση της βελόνης σε άλλη θέση).

Στα μειονεκτήματα της θεραπείας με αντλία ινσουλίνης μπορούν να αναφερθούν τα παρακάτω:

α) Ανάγκη επιλογής ασθενών κατάλληλα διατεθειμένων να ασχοληθούν σχολαστικά με τη ρύθμιση του διαβήτη τους^{31,32}.

β) Ανάγκη ιδιαίτερης εκπαίδευσης των ασθενών και αρχική νοσηλεία τους σε νοσοκομείο για 5 ή περισσότερες μέρες^{31,32}.

γ) Υποχρωτικός ο αυτοέλεγχος σακχάρου στο αίμα 2-4 φορές το 24ωρο^{15,20,31}.

δ) Υψηλό το κόστος της αντλίας (άνω των 120.000 δρχ. το 1988) καθώς και το κόστος αυτοελέγχου (περίπου 400 δρχ. ημερησίως για δοκιμαστικές ταινίες).

ε) Επεισόδια απορρύθμισης ή κετοξέωσης που συμβαίνουν όταν η αντλία παύσει να λειτουργεί (βλάβη, λήξη της μπαταρίας, απόφραξη καθετήρα ή βελόνης)^{34,35,36}.

ζ) Ψυχολογικά προβλήματα³⁷.

η) Μείωση αντίληψης των προειδοποιητικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας³⁸.

Ιδιαίτερα αξίζει να συζητηθούν τα παρακάτω σημεία.

Υπεργλυκαιμία και κετοξέωση

Τα επεισόδια κετοξέωσης ή σημαντικής

απορρύθμισης του ΣΔ είναι αρκετά συχνά στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αντλία ινσουλίνης. Στις περισσότερες περιπτώσεις οφείλονται σε τεχνικά προβλήματα της λειτουργίας της αντλίας ή της εγχύσεως ινσουλίνης (απόφραξη καθετήρα) αλλά και σε λοιμώξεις τοπικές στα σημεία έμπαρσης της βελόνης ή και γενικές^{34,35,36}. Επιπρόσθετοι παράγοντες που συμβάλλουν στη δημιουργία κετοξέωσης είναι η αραιώση των εξετάσεων αυτοελέγχου του αίματος, η αποτυχία έγκαιρης ανακάλυψης των τεχνικών προβλημάτων της αντλίας και η αποτυχία της αντιμετώπισης απορρύθμισης στο σπίτι από τον ίδιο τον ασθενή³⁹. Η συχνότητα θανάτου από κετοξέωσεις δεν διαφέρει από τη συχνότητα που γενικά αναμένεται στις περιπτώσεις κετοξέωσης¹⁰. Από τους 35 θανάτους που συνέβησαν σε ασθενείς που θεραπεύονταν με αντλία οι 7 οφείλονταν σε κετοξέωση⁴¹. Πάντως σε καλά εκπαιδευμένους ασθενείς οι μικρές απορρυθμίσεις μπορεί να αντιμετωπιστούν από τους ίδιους ή με τη βοήθεια τηλεφωνικής συμβουλής που παρέχει το κέντρο παρακολούθησης τους διαρκώς όλο το 24ωρο.

Μερικοί συγγραφείς αναφέρουν ότι στις κετοξέωσεις αυτές η βαρύτητα της υπερκαλιαιμίας ήταν μεγαλύτερη^{34,42}. Θεωρείται βέβαιο ότι η συχνότητα της κετοξέωσης είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αντλία σε σύγκριση με τη συχνότητά της στην κλασσική ινσουλινοθεραπεία^{22,39}. Η βελτίωση της εκπαίδευσης των ασθενών μειώνει τη συχνότητα της κετοξέωσης η οποία παραμένει μεγαλύτερη από αυτή που αναφέρεται στην εντατικοποι-

ημένη πολλαπλή ινσουλινοθεραπεία ή και τη συμβατική ινσουλινοθεραπεία⁴³.

Στον πίνακα 1 φαίνεται η συχνότητα των επεισοδίων κετοξέωσης σε ασθενείς που φέρουν αντλία όπως αναφέρεται από διάφορα κέντρα.

Λοιμώξεις στα σημεία της έγχυσης

Οι λοιμώξεις στα σημεία της έγχυσης της ινσουλίνης υποδορίως είναι συχνότερες με τις αντλίες σε σύγκριση με τη σπανιότητα που αναφέρονται κατά την κλασσική ινσουλινοθεραπεία με σύριγγες. Οι συνέπειες των λοιμώξεων αυτών όμως είναι σοβαρές γιατί οδηγούν σε κετοξέωσεις ή σοβαρότερες γενικευμένες λοιμώξεις. Έχουν σχετικά περιγραφεί ενδοκαρδίτιδα⁴⁴, και τοξικό shock⁴⁵. Φαίνεται ότι η λοίμωξη διαμέσου της υποδόριας τοποθέτησης της βελόνας συμβάλλει σημαντικά σε δερματικές επιπλοκές κατά τη διάρκεια συνεχούς υποδόριας έγχυσης ινσουλίνης με αντλία³³. Επιπρόσθετο τοπικό πρόβλημα είναι και η λιποδυστροφία⁴⁹.

Υπογλυκαιμία

Στις πρώτες εφαρμογές αντλιών ινσουλίνης είχαν παρατηρηθεί συχνές, σοβαρές¹⁹ ή και θανατηφόρες υπογλυκαιμίες^{40,50}. Στις μεταγενέστερες δημοσιεύσεις και με την αύξηση της σχετικής εμπειρίας η συχνότητα των υπογλυκαιμιών περιορίστηκε στα συνηθισμένα ποσοστά που εκφράζονται σε 0,07-0,34 επεισόδια ανά έτος θεραπείας²⁵. Σε σχετικές ανασκοπήσεις του θέματος^{36,51} δεν διαπιστώθηκε ούτε συχνότερη ούτε βαρύτερη μορφή υπογλυκαιμίας κατά τη θερα-

Πίνακας 1. Σύνολο αναφερόμενων επεισοδίων κετοξέωσης σε ασθενείς με συνεχή χορήγηση ινσουλίνης με αντλία.

Συγγραφέας	Αριθμός ασθενών	Μήνες Θεραπείας	Επεισόδια/Μήνες Θεραπείας	Επεισόδια/Έτος Θεραπείας
Mecklenburg και συν. ⁴⁴	198	2600	1/96	0,12
Berger και συν. ⁴⁵	61	550	1/90	0,13
Peden και συν. ³⁴	95	1278	1/40	0,3
Lawritzen και συν. ²¹	16	186	1/186	0,06
Krock collab. study group ²²	34	272	1/30	0,40
Shade και συν. ⁴⁶	50	600	1/200	0,06
Bending και συν. ³⁶	40	1098	1/366	0,035
Knight και συν. ⁴³	65	2800	1/155	0,077
Marshall και συν. ³⁹	29	576	1/58	0,21
Ronn και συν. ⁴⁷	61	1560	1/200	0,06

πεία με αντλίες ινσουλίνης σε σύγκριση με την κλασική ινσουλινοθεραπεία. Ωστόσο υπάρχουν εργασίες σύμφωνα με τις οποίες σε ασθενείς με αντλία: α) η συχνότητα υποκλινικής μη αντιληπτής υπογλυκαιμίας είναι αυξημένη¹⁹, β) μεταβάλλεται η ικανότητα αντίληψης της υπογλυκαιμίας^{19,38}.

Λοχετα με τον τύπο θεραπείας (αντλία ή ενέσεις) η συχνότητα και βαρύτητα της υπογλυκαιμίας είναι μεγαλύτερη όταν γίνεται εντατικοποιημένη μορφή ινσουλινοθεραπείας³².

Ο τακτικός αυτοέλεγχος του σακχάρου στο αίμα καθώς και η πριν από τον ύπνο εξέταση του εξασφαλίζει στις περισσότερες περιπτώσεις από βαρείες και επικίνδυνες νυκτερινές υπογλυκαιμίες.

Η συχνότητα εμφάνισης υπογλυκαιμίας σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με αντλία όπως ανακοινώθηκε από μερικά ειδικά κέντρα φαίνεται στον πίνακα 2.

Συμπερασματικά μπορούμε να συνοψίσουμε ότι η κετοξέωση και τα τοπικά αποστήματα είναι συχνότερα στους ασθενείς που αντιμετωπίζονται με αντλία ινσουλίνης αλλά η συχνότητά τους μειώνεται με καλύτερη εκπαίδευση των ασθενών και καθημερινό αυτοέλεγχο σακχάρου στο αίμα, αρχικά με τέσσερις εξετάσεις το 24ωρο^{39,43}.

Τα παραπάνω, βέβαια, απαιτούν επιλογή των κατάλληλων ασθενών, αρχική νοσηλεία στο νοσοκομείο και συνεπάγονται υψηλό κόστος θεραπείας (αντλία, καθετήρες, αυτοέλεγχος).

Αποτέλεσμα όλων αυτών των παραγόντων που έχουν μέχρι τώρα εκταθεί είναι να θεωρείται η θεραπεία με αντλία μία κατ' εξαίρεση μορφή ινσουλινοθεραπείας. Ενδείξεις εφαρμογής αντλίας θεωρούνται η κύηση^{54,55} και η επώδυνη νευροπάθεια⁵⁶. Σχετική ένδειξη θεωρείται και ο

ασταθής διαβήτης, χωρίς όμως στην περίπτωση του να είναι πάντοτε εξασφαλισμένη η επιτυχία^{57,58}.

Επίδραση της Θεραπείας με αντλία στις επιπλοκές του διαβήτη

Στις πρώτες μη ελεγχόμενες με σύγκριση μελέτες διαπιστώθηκε ότι η αμφιβληστροειδοπάθεια και η νεφροπάθεια των διαβητικών δεν υποστρέφονται, ούτε σταματάει η εξέλιξή τους με τον μεταβολικό έλεγχο που επιτυγχάνεται με τις αντλίες ινσουλίνης^{59,60}. Σε άλλες εργασίες βρέθηκε ότι μέσα στον πρώτο χρόνο θεραπείας με αντλία, η αμφιβληστροειδοπάθεια όχι μόνο δε βελτιώνεται αλλά εμφανίζει χειροτέρευση ή και εξέλιξη σε παραγωγική μορφή^{21,61}. Σε συγκριτική διασταυρωμένη μελέτη ενός χρόνου σε 54 ασθενείς (6 μήνες με αντλία - 6 μήνες με συμβατική ινσουλινοθεραπεία) οι ασθενείς παρουσίασαν χειρότερη εξέλιξη ή μικρότερη βελτίωση κατά τη θεραπεία με αντλία⁶². Άλλοι ερευνητές δεν βρήκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην εξέλιξη της αμφιβληστροειδοπάθειας ένα χρόνο μετά τη θεραπεία με αντλία συγκρίνοντας όμοια σε κλινικά χαρακτηριστικά ομάδα ασθενών με θεραπεία δύο ενέσεων. Η αμφιβληστροειδοπάθεια στην εργασία αυτή ήταν αρχόμενη ή μηδαμινή⁶³.

Τέλος οι Lauritzen και συν.⁶⁴ ελεγκτινόντας τις παρατηρήσεις προηγούμενης εργασίας τους από ένα σε δύο χρόνια, βρήκαν ότι, ενώ στον πρώτο χρόνο η αμφιβληστροειδοπάθεια εμφάνισε χειροτέρευση, στο δεύτερο χρόνο θεραπείας με αντλία σταθεροποιήθηκε και εμφάνισε τάσεις βελτίωσης.

Πίνακας 2. Σύνολο αναφερόμενων επεισοδίων υπογλυκαιμίας με συνεχή χορήγηση ινσουλίνης με αντλία.

Συγγραφείς	Αριθμός ασθενών	Μήνες Θεραπείας	Επεισόδια/Μήνες Θεραπείας
Mecklenburg ³³	198	2600	1/130
Berger ⁴⁵	61	550	1/60
Lauritzen ²¹	16	186	1/31
Krock CSG ²²	34	272	1/30
Bending ³⁶	40	1098	1/92
Ronn ⁴⁷	61	1560	1/133
Marshall ³⁹	29	576	1/75

Η ρύθμιση του ΣΔ με αντλία δεν έχει καμία επίδραση στο ρυθμό πτώσης της σπειραματικής διήθησης ή στην κλασματική κάθαρση αλβουμίνης και IgG σε σύγκριση με προηγούμενη περίοδο ρύθμισης με συμβατική ινσουλινοθεραπεία ή με την εξέλιξη που είχαν άλλοι ασθενείς ως μάρτυρες^{65,66}. Ωστόσο η ρύθμιση του ΣΔ με αντλία μπορεί να ελαττώσει και σε πολλές περιπτώσεις να φυσιολογικοποιήσει τη μικρολευκωματινουρία^{67,68}.

Η ρύθμιση του ΣΔ με αντλία ανακουφίζει τους ασθενείς από τα επώδυνα ενοχλήματα της νευροπάθειας και βελτιώνει την ταχύτητα αγωγής του ερεθίσματος και την αντίληψη παλαισθισίας⁶⁶. Η ανακούφιση από τους πόνους γίνεται αισθητή μετά τρεις εβδομάδες θεραπείας⁶⁶.

Την οριστική απάντηση στο ερώτημα της επίδρασης της βελτιωμένης ρύθμισης του ΣΔ στις επιπλοκές του διαβήτη θα δώσει στο μέλλον η Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) η οποία περιλαμβάνει 700 ασθενείς με αρχόμενη αμφιβληστροειδοπάθεια και ίσως νεφροπάθεια και 700 ασθενείς χωρίς επιπλοκές⁶⁹.

Σπανιότερες χρήσεις της αντλίας χορήγησης ινσουλίνης

Άλλες μορφές ρύθμισης του ΣΔ με αντλία είναι η μέθοδος της ενδοφλέβιας, της ενδομυϊκής καθώς και της ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης. Η ενδοφλέβια μέθοδος αν και κατά βάση έχει εγκαταληφθεί εξακολουθεί να είναι αντικείμενο έρευνας. Έτσι έχει εφαρμοστεί για περιπτώσεις ασταθής διαβήτη^{70,71} χωρίς όμως να αποδίδει πάντα τα αναμενόμενα. Οι συγγραφείς προτίμησαν την ενδοφλέβια οδό στον ασταθή διαβήτη γιατί έτσι παρακάμπτεται το ενδεχόμενο της κακής υποδόριας απορρόφησης ή τοπικής καταστροφής της ινσουλίνης⁷². Αλλά και η υποδόρια οδός σε συνεχή έγχυση μπορεί να αποδώσει σε ορισμένους ασθενείς με ασταθή διαβήτη αλλά όχι σε όλους^{57,58}. Συγκριτική μελέτη της ενδοφλέβιας και της υποδόριας χορήγησης της ινσουλίνης με αντλίες έδειξε ίδια μεταβολική ρύθμιση, περίπου ίδιο αριθμό επεισοδίων κητώσως, αλλά μικρότερες ακραίες διακυμάνσεις με την ενδοφλέβια τεχνική⁷³. Το κύριο πρόβλημα με την ενδοφλέβια τεχνική είναι οι λοιμώξεις διαμέσου του φλεβικού καθετήρα, οι αποφράξεις του καθετήρα και οι κεντρικές φλεβικές θρομβώσεις⁷⁰. Εξάλλου τα προβλήματα απόφραξης του καθετήρα και κακής λειτουργίας της αντλίας με συνέπεια τη διακοπή χο-

ρήγησης ινσουλίνης είναι συχνότερα με την ενδοφλέβια οδό (17 επεισόδια απόφραξης με την ενδοφλέβια οδό, 8 με τη υποδόρια οδό, στη συγκριτική εργασία των Giulian και συν.)⁷³.

Μετά την εμπειρία της χορήγησης ινσουλίνης κατά τη συνεχή φορητή περιτοναϊκή κάθαρση⁷⁴ δοκιμάστηκε σε λίγα διαβητολογικά κέντρα η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση της ινσουλίνης^{18,75}. Στη μεγαλύτερη σειρά από 40 ασθενείς (1-27 μήνες, μέση διάρκεια θεραπείας 12 μήνες) η ρύθμιση της γλυκόζης του αίματος ήταν ικανοποιητική και δεν χειροτέρευε με την πάροδο του χρόνου¹⁸. Πάρατηρήθηκαν όμως ένα επεισόδιο περιτονίτιδας, 12 υπογλυκαιμικά κώματα, 7 σημαντικού βαθμού απορρυθμίσεις και προβλήματα σχετικά με τη λειτουργία των αντλιών και τη βατότητα των καθετήρων. Η λειτουργικότητα των καθετήρων και αντλιών ήταν καλή στο 70% και 46% αντίστοιχα στον ένα χρόνο¹⁸.

Φυσικά για την ενδοπεριτοναϊκή μέθοδο χρειάζονται πολύ αυστηρά κριτήρια επιλογής ασθενών, εντατική εκπαίδευση και πολύ προσεκτική παρακολούθηση. Εξάλλου τα θεωρητικά πλεονεκτήματα της ενδοπεριτοναϊκής χορήγησης δεν φαίνεται να ισχύουν στην πραγματικότητα. Σε πειραματική εργασία που έγινε σε ποντικούς αποδείχθηκε ότι η ινσουλίνη απορροφάται από το κατώτερο περιτόναιο και σε μεγάλο ποσοστό παρακάμπτεται το ήπαρ⁷⁶.

Σε συγκριτική κλινική εργασία της ενδοπεριτοναϊκής και της υποδόριας μεθόδου χορήγησης ινσουλίνης με αντλία δεν διαπιστώθηκαν διαφορές ή κάποια πλεονεκτήματα της ενδοπεριτοναϊκής μεθόδου⁷⁷.

Το συμπέρασμα από τα εκτεθέντα για την ενδοφλέβια και την ενδοπεριτοναϊκή οδό χορήγησης ινσουλίνης με αντλία είναι ότι και οι δύο τεχνικές εξακολουθούν να είναι απόλυτα πειραματικές.

Τέλος η ενδομυϊκή οδός για χορήγηση ινσουλίνης με αντλία έχει δοκιμαστεί για να αντιμετωπιστούν περιπτώσεις ασθενών που εμφάνιζαν τοπική υποδόρια καταστροφή της ινσουλίνης. Τα τοπικά προβλήματα δυσανεξίας ήταν πολλά και η μέθοδος αφού εφαρμόστηκε σε λίγους ασθενείς¹⁷ τελικά εγκαταλήφθηκε.

Εντατικοποιημένη θεραπεία πολλαπλών ενέσεων ινσουλίνης

Εν τω μεταξύ ήδη πριν από το 1980, αφού

προηγήθηκε μια περίοδος διάδοσης του κάτ' οίκον αυτοελέγχου του σακχάρου στο αίμα με δοκιμαστικές ταινίες και μικροσυσκευές, άρχισε σε αυξανόμενη συχνότητα η εφαρμογή συστημάτων εντατικής ινσουλινοθεραπείας με υποδόριες ενέσεις. Τα ερωτήματα που έπρεπε να απαντηθούν ως προς την εντατική ινσουλινοθεραπεία ήταν τα παρακάτω:

- Είναι μέθοδος ανεκτή και εφαρμόσιμη από τους ασθενείς;
- Βελτιώνεται η ποιότητα ρύθμισης;
- Ποιά η ποιότητα ρύθμισης σε σύγκριση με αυτή που προσφέρουν οι αντλίες;
- Ποιά η συχνότητα των υπογλυκαιμιών;
- Προστατεύει η βελτίωση της ρύθμισης από την εμφάνιση ή χειροτέρευση των χρόνιων επιλοκών του διαβήτη;

Ως προς το πρώτο ερώτημα η απάντηση είναι σχετική. Αν ο ασθενής ενδιαφέρεται πράγματι για την καλύτερη ρύθμιση του διαβήτη του ο αριθμός των ενέσεων δεν τον ενοχλεί. Επιπλέον η αποδοχή του συστήματος των πολλαπλών ενέσεων από τους ασθενείς βελτιώθηκε τα τελευταία χρόνια με τη διάδοση φορητών μηχανισμών με τους οποίους οι ασθενείς δεν είναι υποχρεωμένοι να έχουν μαζί τους αριθμό συρίγγων και φιαλίδιο ινσουλίνης. Με τους μηχανισμούς αυτούς που η εμφάνισή τους θυμίζει στυλό (Novopen, Accurep, Penject) η διαδικασία της ένεσης συντομεύεται και απλοποιείται^{78,79,80}. Οι μηχανισμοί αυτοί είναι κομψοί, ελαφροί και εύχρηστοι. Ακόμη έχουν δοκιμαστεί και σε εφήβους με επιτυχία^{81,82,83,84}.

Ασθενείς που δυσανασχετούν με τα συχνά τσιμπήματα π.χ. παιδιά, μπορούν να χρησιμοποιήσουν ειδικές συσκευές χορήγησης ινσουλίνης χωρίς τη μεσολάβηση της βελόνης. Αυτές οι συσκευές (Medijector, Ez, Vitajet, Precijet 50) χορηγούν την ινσουλίνη με τη μορφή μικρών σταγονιδίων που εκτοξεύονται με μεγάλη πίεση και διαπερνούν το δέρμα^{85,86}. Με αυτές ίσως και να είναι η απορρόφηση της ινσουλίνης ταχύτερη⁸⁸ αλλά δεν είναι τελείως απαλλαγμένες από μειονεκτήματα όπως το πολύ μεγάλο κόστος (περίπου 150.000 δρχ. το 1988), το βάρος τους, η ανάγκη τακτικής αποστείρωσης με βρασμό, και η διαδικασία λήψης ινσουλίνης που γίνεται σε κάθε χορήγηση. Το τελευταίο συνεπάγεται μια μικρή πολυπλοκότητα στη διαδικασία της ετοιμασίας της ένεσης.

Η χορήγηση της ινσουλίνης με τη μέθοδο αυτή είναι συνήθως ανώδυνη αλλά αν η ινσουλί-

νη φτάσει σε μεγαλύτερο βάθος προκαλείται πόνος και αιμάτωμα, ενώ αν παραμείνει υποδερμικά δημιουργείται πομόφος. Χρειάζεται επομένως εξατομικευση της πίεσης χορήγησης της ινσουλίνης γιατί υπάρχουν διαφορές στη διαπερατότητα του δέρματος από άτομο σε άτομο και από τη μία θέση ενέσεως στην άλλη. Οι συσκευές αυτές ενδείκνυνται σε περιπτώσεις μικρών παιδιών που έχουν «φοβία» βελόνης και ενέσεων. Η ρύθμιση του διαβήτη είναι εξίσου ικανοποιητική με τη χρήση αυτών των συσκευών⁸⁷.

Από τα διάφορα σχήματα εντατικής ινσουλινοθεραπείας επικρατέστερο φαίνεται να είναι το σχήμα τριών ενέσεων ταχείας δράσης ινσουλίνης που γίνονται 20'-30' πριν από τα κύρια γεύματα και μιας δόσεως ενδιάμεσης ή βραδείας δράσης ινσουλίνης πριν από τη βραδυνή κατάκλιση (NPH ινσουλίνη ή Ultralente ή Ultratard HM)⁸⁹. Η ρύθμιση του ΣΔ με το σχήμα αυτό είναι καλύτερη από ότι με το σχήμα δύο ενέσεων DMR. Από μια σταχυολόγηση προσιτής βιβλιογραφίας τα επίπεδα της HbA_{1c} ή HbA_{1c} μειώνονται κατά 1,74% (μέσος όρος από 13 βιβλιογραφικές αναφορές) (Πίν. 3).

Στο σημείο αυτό όμως πρέπει να υπενθυμίσουμε ότι άτομα που συμμετέχουν σε ένα νέο σχήμα ινσουλινοθεραπείας είναι φυσικό να προσέχουν περισσότερο και να έχουν κατά συνέπεια καλύτερη ρύθμιση. Επίσης πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι και στο νέο σχήμα πολλαπλών ενέσεων θεωρείται απαραίτητη προϋπόθεση ο τακτικός έλεγχος του σακχάρου στο αίμα⁹¹, πράγμα που συμβάλλει στην καλύτερη ρύθμιση.

Σύγκριση αντλιών και πολλαπλών ενέσεων

Η ποιότητα ρύθμισης που επιτυγχάνεται με τη μέθοδο των πολλαπλών ενέσεων είναι συγκρίσιμη με τη ρύθμιση που έχουν ασθενείς που κάνουν ινσουλινοθεραπεία με αντλία^{20,27,28,94,95}. Μερικοί βρίσκουν ελαφρά υπεροχή της αντλίας, ιδίως ως προς το σκέλος της καλύτερης κάλυψης των βασικών αναγκών σε ινσουλίνη (ανεξάρτητα από τις ανάγκες των γευμάτων)^{96,97}.

Επίσης βρέθηκε ότι παρά τις στατιστικά ασήμαντες διαφορές στις τιμές της HbA_{1c}, με τη θεραπεία με αντλία ήταν δυνατό να επανέλθουν στη φυσιολογική κατάσταση οι υποδοχείς ινσουλίνης στα μονοκύτταρα⁹⁸.

Στον πίνακα 4 φαίνονται τα αποτελέσματα μερικών συγκριτικών μελετών της ρυθμίσεως με

Πίνακας 3. Τα αποτελέσματα στη ρύθμιση του διαβήτη με μέθοδο πολλαπλών ενέσεων με το κριτήριο της HbA_{1c}.

Συγγραφείς	Αριθμός ασθενών	HbA _{1c} πριν από αλλαγή σχήματος	HbA _{1c} μετά την αλλαγή σχήματος	Διαφορά HbA _{1c}
Mc Gaughey et al ⁸⁴	11	9,6	8,4	1,2
Distiller et al ⁸⁹	54	9,8	8,6	1,2
Jefferson et al ⁹⁰	11	13,7	11,7	2,0
Jensen et al ⁹⁰	20	9,8*	8,6*	1,2
Walters et al ⁹¹	31	11,5*	10,3*	1,2
Schönle et al ⁸²	19	9,9	7,7	2,2
Locatelli et al ⁷⁹	6	7,8*	6,2*	1,6
Kimura et al ⁸³	5	9,9*	8,66	1,24
Berger et al ⁷⁸	16	8,79*	8,57*	0,22
Reeves et al ²⁷	10	10,8	9,0	1,8
Schiffelin et al ²⁰	16	13,5	8,4	5,1
Wölf et al ⁸¹	23	11,2	9,8	1,4
Waldhäusl et al 1985 ⁹²	80	7,9*	6*	1,9
Σύνολο, μέσοι όροι τιμών	302	9,82	8,18	1,74

* HbA_{1c}

αντλία και εντατικοποιημένης πολλαπλής ινσουλινοθεραπείας.

Στις περισσότερες συγκριτικές εργασίες το διάστημα εφαρμογής των δύο μεθόδων δεν είναι ιδιαίτερα μεγάλο ενώ είναι πλέον γνωστό ότι τοπικά προβλήματα στα σημεία εγχύσεως ινσουλίνης δημιουργούνται μετά από ένα ή περισσότερα χρόνια στις εφαρμογές της αντλίας.

Σε μια μελέτη 4 ετών των Dahl-Jorgensen και συν.⁹⁹ συγκρίθηκαν τρεις ομάδες από 15 ασθενείς η καθεμιά που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αντλία υποδόριας χορήγησης ινσουλίνης, εντατικοποιημένη πολλαπλή ινσουλινοθεραπεία και συμβατική ινσουλινοθεραπεία. Η μέση τιμή HbA_{1c} βρέθηκε να είναι 9,0 ± 0,4%, 9,4 ± 0,4%, 10,5 ± 0,5% αντίστοιχα. Η αποβολή λευκωματινής στα ούρα μειώθηκε ιδιαίτερα στην ομάδα της

αντλίας (26 ± 5 σε 16 ± 4 mg/24ωρο) και λιγότερο στην ομάδα εντατικοποιημένης πολλαπλής ινσουλινοθεραπείας (17,3 ± 10 σε 14 ± 3 mg/24ωρο) ενώ δεν μεταβλήθηκε στην ομάδα συμβατικής ινσουλινοθεραπείας (21 ± 4 σε 22 ± 5 mg/24ωρο).

Στη θεραπεία με αντλία παρατηρούνται μικρότερου βαθμού ακραίες διακυμάνσεις της γλυκόζης του αίματος όπως αυτές εκφράζονται με την τιμή M¹⁰⁰ σε εργασίες που συγκρίνουν περίοδο θεραπείας με αντλία και συμβατική ινσουλινοθεραπεία^{100,101}.

Σε σύγκριση μεθόδου αντλίας και εντατικοποιημένης πολλαπλής ινσουλινοθεραπείας βρέθηκαν διαφορές του M που δείχνουν μικρότερες ακραίες διακυμάνσεις της γλυκόζης του αίματος με την αντλία^{20,95,101}.

Πίνακας 4. Συγκριτικές εργασίες θεραπείας με αντλία και εντατικοποιημένης πολλαπλής ινσουλινοθεραπείας (ΕΠΙ).

Συγγραφείς	Αρ. Ασθ.	HbA _{1c} προ	HbA _{1c} αντλία	HbA _{1c} ΕΠΙ	Διάρκεια κάθε σχημ. (μήνες)	Μέθοδος ΕΠΙ	Σχόλιο
Reeves et al 1982 ²⁷	10	13,16	9	9	2	Σύριγγες	Δεν βρήκαν διαφορά Προτίμηση: Δεν αναφέρεται. Περισσότερες υπογλυκαιμίες με ΕΠΙ
Horne et al 1982 ²⁶	10	10,7	10,0	11,7	2,5	Σύριγγες	Υπεροχή της αντλίας (Στο σχήμα ΕΠΙ η βραδινή ινσουλίνη με ultratard). Προτίμηση 8 στους 10 την αντλία.
Schiffrin et al 1984 ²⁷	20	13*	8,8*	9,46*	4	Σύριγγες ή πεταλούδα	Υπεροχή της αντλίας. Οι ασθενείς ήταν έφηβοι. Προτίμηση 50% στην αντλία.
Schiffrin et al 1984 ²⁸	16	12,8	8,2	8,4	6	Σύριγγες	Δεν βρέθηκε διαφορά. Προτίμηση: 7 αντλία, 2 παλιό σχήμα, 7 ΕΠΙ.
Leclavallier et al 1987 ²⁸	8	10,1	8,3	8,8	2	Pen-pump	Δεν βρέθηκε διαφορά. Προτίμηση: Δεν αναφέρεται. Φυσιολογικοποίηση υποδοχέων ινσουλίνης στα μονοκύτταρα μόνο με την αντλία.
Chassan et al 1984 ²⁴	12	12,9	9,1	8,7	3	Medi Jector	Δεν βρέθηκε διαφορά. Βελτίωση ταχύτητα αγωγής ερεθίσματος και με τις δύο μεθόδους, μείωση πρωτεϊνουρίας. Προτίμηση: 7 αντλία, 5 Medi-Jector.
Back et al 1987 ²⁵	20	4,1**	3,4**	3,6**	6	Novopen	Δεν βρέθηκε διαφορά. Προτίμηση 16 (80%) με Novopen, 4 (20%) αντλία.

* Οι τιμές HbA_{1c} δεν αναφέρονται στο κείμενο γι' αυτό και εκτιμήθηκαν οδώς από σχηματική παράσταση.

** Φρουκτοζαμίνη

Οι διαφορές στις διακυμάνσεις δεν είχαν ως αποτέλεσμα σημαντική διαφορά στις τιμές της HbA_{1c}^{95,101}. Διαφορές στις τιμές του M δεν είχαν παρατηρηθεί σε καλιότερη μελέτη²⁰, ούτε και σε μελέτη που συγκρίθηκε η αντλία και η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία με Medijector²⁴.

Η ασυμφωνία της βιβλιογραφίας στο θέμα αυτό μπορεί να αποδοθεί στην αναλογία της δόσεως ινσουλίνης που καλύπτει τις βασικές ανά-

γκες σε σχέση με τις δόσεις των γευμάτων. Μεγαλύτερες δόσεις γευμάτων ενδέχεται να δημιουργούν χαμηλότερα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης αίματος.

Το κυριότερο μειονέκτημα των αντλιών είναι τα τοπικά προβλήματα και τα επεισόδια απορρυθμίσεως - κетоξέωσης τα οποία δεν τα εμφανίζουν ασθενείς που ακολουθούν εντατικοποιημένη πολλαπλή ινσουλινοθεραπεία παρά μόνο

όταν είναι ανεπαρκώς εκπαιδευμένοι και αμελείς¹⁰².

Η συχνότητα της υπογλυκαιμίας δεν θεωρείται σήμερα ιδιαίτερη στη θεραπεία με αντλία ενώ με εντατικοποιημένη πολλαπλή ινσουλινοθεραπεία είναι αυξημένη μόνο στις αρχές της εφαρμογής της^{84,90,91}.

Είναι πάντως πολύ πιθανό, η εντατικοποίηση της ινσουλινοθεραπείας είτε γίνεται με αντλία είτε με πολλαπλές ενέσεις, να συνεπάγεται αυξημένες πιθανότητες υπογλυκαιμίας.

Οι Basdevant και συν.¹⁰³ δεν βρήκαν αυξημένο κίνδυνο υπογλυκαιμίας από την εντατικοποίηση της ινσουλινοθεραπείας, ενώ οι Λίγας και συν.¹⁹ βρήκαν ότι τόσο η θεραπεία με αντλία όσο και η εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία με δύο ενέσεις ινσουλίνης είχαν συνέπεια αύξηση της συχνότητας της υπογλυκαιμίας. Δεδομένου ότι τα άτομα που εμφανίζουν υπογλυκαιμίες χρησιμοποιούν κατά μέσο όρο μεγαλύτερες δόσεις ινσουλίνης ανά 24ωρο, θεωρείται ότι η δοσολογία και οι αυστηροί στόχοι ρύθμισης είναι υπεύθυνοι των υπογλυκαιμιών και όχι η μορφή ή το σχήμα ινσουλινοθεραπείας^{19,97,104}.

Οι ανάγκες σε ινσουλίνη είναι περίπου 20% μικρότερες κατά τη θεραπεία με αντλία από ότι στη συμβατική ή την εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία^{94,95,97,98}. Αυτό αποδίδεται σε τοπική καταστροφή της βραδείας απορρόφησης ινσουλίνης που χρησιμοποιείται για να καλύπτει τις βασικές ανάγκες σε ινσουλίνη^{94,98}.

Τι συμβαίνει τέλος με την αποδοχή από την πλευρά των ασθενών του συστήματος θεραπείας με αντλία ή με εντατικοποιημένη πολλαπλή ινσουλινοθεραπεία;

Υπεροχή της αντλίας ως προς την τελική επιλογή της μεθόδου αυτής από τους ασθενείς που είχαν την ευκαιρία να δοκιμάσουν και τα δύο συστήματα ινσουλινοθεραπείας αφορά δημοσιεύσεις καλύτερες στις οποίες οι ενέσεις γίνονταν με συνηθισμένες σύριγγες^{96,97} ενώ σε νεότερες δημοσιεύσεις φαίνεται ότι οι περισσότεροι ασθενείς προτιμούν το σχήμα πολλαπλών ενέσεων με τη χρήση της συσκευής NovoPen⁹⁵. Είναι πάντως πιθανό ότι, στις εργασίες αυτές, την τελική απόφαση των ασθενών να επιλέξουν το ένα ή το άλλο σύστημα ινσουλινοθεραπείας επηρεάζει η προτίμηση των ερευνητών στη μία ή στην άλλη μέθοδο.

Τη μέθοδο της αντλίας δεν συνεχίζουν εύκο-

λα όλοι οι ασθενείς που την άρχισαν.

Σε εργασία που έγινε στη Φλώριδα των ΗΠΑ καταγράφηκαν οι ασθενείς που άρχισαν θεραπεία με αντλία από το 1982 έως το 1985. Η αθροιστική αναλογία των ασθενών που συνέχιζαν τη θεραπεία με αντλία ήταν 11%¹⁰⁵. Σε εργασία των Knight και συν.²⁶ από 99 άτομα συνέχισαν για 5 χρόνια την αντλία οι 45 ασθενείς (45,5%). Σε άλλη εργασία από την ίδια ομάδα ερευνητών προσφέρθηκαν τρεις διαφορετικές μέθοδοι θεραπείας σε 382 ασθενείς από τους οποίους το 30,4% επέλεξε την αντλία, το 44,2% την εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία (κυρίως δύο ενέσεις το 24ωρο) και το 25,4% τη συμβατική ινσουλινοθεραπεία¹⁰⁶.

Φαίνεται λοιπόν ότι η θεραπεία με αντλία δεν γίνεται αποδεκτή για μεγάλο χρονικό διάστημα. Στο ζήτημα της χρόνιας απόδοσης των αντλιών στη θεραπεία του τύπου Ι ΣΔ οι απόψεις των ερευνητών δεν συμπίπτουν. Έτσι υπάρχουν υποστηρικτές της άποψης ότι η θεραπεία με αντλία αποδίδει έστω και μετά από αρκετά χρόνια θεραπείας^{26,99,107,108} αλλά και άλλοι που πιστεύουν ότι οι αντλίες αποδίδουν κυρίως στην πρώτη περίοδο της εφαρμογής τους¹⁰⁹.

Από προσωπική εμπειρία που αναφέρεται σε 24 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία με σχήμα 4 ενέσεων / 24ωρο μπορούμε να συμπεράνουμε ότι πράγματι οι ασθενείς στην μεγαλύτερή τους αναλογία αισθάνονται πιο ελεύθεροι στην καθημερινή τους ζωή με το νέο σχήμα θεραπείας και αφήνεται τον αυξημένο αριθμό ενέσεων. Από τους 24 ασθενείς μόνο 3 δεν συνέχιζαν την πολλαπλή ινσουλινοθεραπεία και προτίμησαν τις δύο ενέσεις το 24ωρο. Αυτοί οι 3 ασθενείς, διέκοψαν την εντατικοποιημένη πολλαπλή ινσουλινοθεραπεία από την πρώτη κιόλας εβδομάδα της εφαρμογής της. Οι υπόλοιποι 21 ασθενείς συμπλήρωσαν ήδη 84 αθροιστικούς μήνες θεραπείας. Η χρησιμοποίηση συσκευών όπως το NovoPen και το P'euject προφανώς συμβάλλει στο αυξημένο ποσοστό αποδοχής των τεσσάρων ενέσεων το 24ωρο.

Στην προσπάθεια της τελικής εκτίμησης και των δύο μεθόδων και αφού λάβει κανείς υπόψη όλα τα υπέρ και τα κατά βρίσκεται σε μεγάλη δυσκολία να αποφασίσει. Η σχέση κινδύνου και ωφελιμότητας στις δύο μεθόδους και συγκριτικά μεταξύ τους δεν έχει απόλυτα εκτιμηθεί.

Οι αντλίες και η εντατικοποιημένη πολλαπλή- ινσουλινοθεραπεία στα παιδιά και τους εφήβους.

Η αντιμετώπιση του ΣΔ με αντλία υποδορίως έχει εφαρμοστεί με επιτυχία σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 8-16 ετών^{10,11,12,13}. Υπήρχε αυξημένη συχνότητα κετοξέωσης σε μία εργασία¹⁰ ενώ όχι ιδιαίτερα αυξημένη σε άλλη¹¹. Συχνά (50%) ήταν τα τοπικά προβλήματα¹¹.

Η μέθοδος της εντατικοποιημένης πολλαπλής ινσουλινοθεραπείας έχει εφαρμοστεί με επιτυχία όπως ήδη αναφέρθηκε σε παιδιά και εφήβους^{81,82,83,84}. Η εφαρμογή πάντως πολύ εντατικοποιημένης αγωγής σε μικρές ηλικίες παρουσιάζει δυσχέρειες στην πράξη.

Η διαίτα στις σύγχρονες μεθόδους και σχήματα ινσουλινοθεραπείας

Η διαίτα δεν πρέπει να μεταβάλλεται ιδιαίτερα στα σύγχρονα συστήματα ινσουλινοθεραπείας. Θεωρείται από πολλούς ότι είναι ακίνδυνο να παραληφθούν τα ενδιάμεσα γεύματα (Snacks) και ότι γίνεται δυνατό να αυξομειώνονται οι υδατάνθρακες με παράλληλη μεταβολή των δόσεων ινσουλίνης³⁹. Για να γίνει κάτι τέτοιο πάντως απαιτείται υψηλού βαθμού εκπαίδευση του ασθενή και συνεχής, συχνός, αυτοέλεγχος της γλυκόζης του αίματος. Οι ώρες των γευμάτων καλό είναι να είναι σταθερές. Μπορεί να γίνονται μικρές μεταβολές στις ώρες των γευμάτων όχι όμως μεγάλες γιατί τότε π.χ. η προηγούμενη δόση γεύματος θα συμπίπτει με τη δράση της επόμενης με συνέπεια υπογλυκαιμία¹³. Απαγορεύεται στους ασθενείς να καταναλίσκουν γλυκά¹³.

Επίλογος

Τελειώνοντας την ανασκόπηση αυτή για τα σύγχρονα σχήματα και μεθόδους ινσουλινοθεραπείας θα ήθελα να υπενθυμίσω στον αναγνώστη ότι στη ρύθμιση του ΣΔ δεν παίζει ιδιαίτερο ρόλο η προέλευση της ινσουλίνης ούτε είναι συχνά απαραίτητο να καταφεύγουμε σε σχήματα θεραπείας που απαιτούν δυσανάλογο χρόνο και χρήμα για την επιτυχή εφαρμογή τους. Στις περισσότερες περιπτώσεις το παλιό σχήμα δύο ενέσεων μίγματος ινσουλινών ταχείας και ενδιάμεσης δράσης αποδεικνύεται πολύ αποτελεσματικό αρκεί να συνδυάζεται με εκπαίδευση του ασθενή, συχνό αυτοέλεγχο της γλυκόζης του αίματος, και

σωστή ιατρική παρακολούθηση.

Εξάλλου όλοι οι ασθενείς δεν είναι κατάλληλοι για να υπαχθούν σε σχήματα εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας. Χρειάζεται για το σκοπό αυτό επιλογή των ασθενών εκείνων που διαθέτουν τη σχετική αντίληψη και είναι αποφασισμένοι να ασχοληθούν σοβαρά με τη ρύθμιση του διαβήτη τους. Ο γιατρός έχει να εκτελέσει σύνθετο έργο. Πρέπει να δώσει στον ασθενή τα κατάλληλα κίνητρα ώστε να θελήσει να επιτύχει ιδανικά επίπεδα ρύθμισης, πρέπει να τον εκπαιδεύσει σωστά για αυτό το σκοπό και τέλος έχει την αυξημένη ευθύνη της παρακολούθησής του¹⁴.

Abstract

Karamitsos D. Current schemes and methods of insulin therapy. Hellen Diabetol Chron, 1988, 1: 9-23.

The last decade a large number of diabetic patients is under treatment with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) and intensified treatment with multiple insulin injections (MII). A review of the above methods is presented and the advantages and disadvantages of these methods are discussed. The CSII is considered to be an exceptional method of insulin therapy. The MII with special devices is considered easier and more convenient method and the diabetic control with this method is better than with the conventional insulin regime of two daily injections. The patients education and the regular self blood glucose monitoring contribute to a better diabetic control.

Βιβλιογραφία

1. Wilson RM, Douglas CA, Tattersall RB, Reeves WG. Immunogenicity of highly purified bovine insulin: a comparison with conventional bovine and highly purified bovine insulins. *Diabetologia* 1985; 28: 667-70.
2. Oakley WG. Treatment management. In Oakley WG, Pyke DA and Taylor KW, eds, *Clinical diabetes and its biochemical basis*, Oxford - Edinburgh, Blackwell 1968; 358-93.
3. Oakley W, Hill D and Oakley N. Combined use of regular and crystalline protamin (NPH) insulins in the treatment of severe diabetes. *Diabetes* 1966; 15: 219-23.
4. Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtsen I, Ronn B, Binder C. Nocturnal Hypoglycaemia in the patients receiving conventional treatment with insulin. *Br Med J* 1985; 291: 376-9.

5. Adeniyi-Jones RDC, Jones RH, Barnes DG, Gerlis LS, Sönksen PH. Porcine and human insulin (NOVO): A comparison of their metabolism and hypoglycemic activity in normal man. *Diabetes Care* 1983; 6 (Supp 1): 9-12.
6. Johnson IS. Human insulin from recombinant DNA technology. *Science* 1983; 219: 632-7.
7. Botterman P, Gyaram I, Wahl K, Ermler R, Lebender A. Pharmacokinetics of Biosynthetic Human Insulin and characteristics of its effect. *Diabetes* 1981; 4: 168-9.
8. Bolli GB, Gerich JE. The dawn «phenomenon». A common occurrence in both non- insulin dependent and insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1984; 310: 746-50.
9. Somogyi M. Exacerbation of diabetes by excess insulin action. *Am J Med* 1959; 26: 169-71.
10. Francis AJ, Home PD, Hanning I, Alberti KGMM, Tunbridge WFG. Intermediate acting insulin given at bedtime; effect on glucose concentration before and after breakfast. *Br Med J* 1983; 286: 1173-6.
11. Sönksen AJ, Home PD, Hanning I, Alberti KGMM, Tunbridge WFG. Intermediate acting insulin given at bedtime; effect on glucose concentration before and after breakfast. *Br Med J* 1983; 286: 1173-6.
12. Pirart J. Diabetes mellitus and its degenerative complications: a prospective study of 4,400 patients observed between 1947 and 1973. *Diabetes Care* 1978; 1: 168-88 και 252-63.
13. Page M, Alberti KGMM, Greenwood R et al. Treatment of diabetic coma with continuous low - dose infusion of insulin. *Br Med J* 1974; 11: 687-91.
14. Slama G, Hauteceuvre M, Assan R and Tchobroutsky. One to five days of continuous intravenous insulin infusion in seven diabetic patients. *Diabetes* 1974; 23: 732-8.
15. Pickup JC, Keen H, Parson JA, Alberti KGMM. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycemia. *Br Med J* 1978; 1: 204-7.
16. Champion MC, Shepherd GAA, Rodger NW, Dupre J. Continuous subcutaneous infusion of insulin in the management of diabetes mellitus. *Diabetes* 1980; 29: 206-12.
17. Pickup JC, Home PD, Bilous RW, Alberti KGMM, Keen H. Management of severely brittle diabetes by continuous subcutaneous and intramuscular insulin infusion: evidence for a defect in subcutaneous insulin absorption. *Br Med J* 1981; 282: 347-50.
18. Selam JL, Slingenev A, Saedi S et al. Experience with long term peritoneal insulin infusion from external pumps. *Diabetic Med* 1985; 2: 41-4.
19. Arias P, Kerner W, Zier H, Navascues I, Pfeiffer EF. Incidence of hypoglycaemic episodes in diabetic patients under continuous subcutaneous insulin infusion and intensified conventional insulin treatment. Assessment by means of semiambulatory 24 hour continuous blood glucose monitoring. *Diabetes Care* 1985; 8: 134-40.
20. Schiffman A, Belmonte M. Multiple daily self-glucose monitoring: its essential role in long-term glucose control in insulin dependent diabetic patients treated with pump and multiple subcutaneous injections. *Diabetes Care* 1982; 5: 479-84.
21. Lawitzén T, Frost-Larsen K, Larsen HW and Deckert J and Steno study group. Effect of 1 year of near normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics. *Lancet* 1983; 1: 200-4.
22. Kroc Collaborative Study Group. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria: a preliminary multicenter trial. *N Eng J Med* 1984; 311: 365-72.
23. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KGMM, Rowe AS. Continuous subcutaneous insulin infusion: improved blood glucose and intermediary metabolite control in diabetes. *Lancet* 1979; 1: 1255-8.
24. Tanthorlanc WW, Sherwin RS, Genel M, Felig P. Restoration of normal lipid and aminoacid metabolism in diabetic patients treated with a portable insulin-infusion pump. *Lancet* 1979; 1: 1258-61.
25. Pietri AO, Dunn FL, Grundy SM, Raskin P. The effect of continuous subcutaneous insulin infusion on very low density lipoprotein triglyceride metabolism in Type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 1983; 32: 75.
26. Knight G, Jennings AM, Boulton AJM and Ward JD. Five years of feasibility study of infusion pump treatment: glycaemic control. *Diabetology* 1987; 30: 511 A.
27. Reeves ML, Scigler DE, Ryan EA, Skyler JS. Glycemic control in insulin-dependent diabetes mellitus. Comparison of outpatient intensified conventional therapy with continuous subcutaneous insulin infusion. *Am J Med* 1982; 72: 673-80.
28. Marshall SM, Home PD, Taylor R, Alberti KGMM. Continuous subcutaneous insulin infusion versus injection therapy: A randomized cross - over trial under usual diabetic clinical conditions. *Diabetic Med* 1987; 4: 521-5.
29. Hermansen K, Moller A, Christensen CK et al. Diurnal profiles of metabolite and hormone concentration in insulin-dependent diabetic patients during conventional insulin treatment and continuous subcutaneous insulin infusion. A controlled study. *Acta Endocrinol* 1987; 114: 433-9.
30. Chanteleau E, Sonnenberg GE, Stanitzek-Schmidt I et al. Diet liberalization and metabolic control in type 1 diabetic outpatients treated by continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1982; 5: 612-16.
31. Bertone V, Locatelli A, Angeli G. Insulin therapy by continuous subcutaneous infusion. A review. *Minerva Med* 1987; 78: 107-15.
32. American Diabetes Association. Continuous subcutaneous insulin infusion. Policy statement. *Diabetes Care* 1985; 8: 516-7.
33. Chanteleau E, Lange G, Sonnenberg GE, Berger M. Acute cutaneous complications and catheter needle colonization during insulin-pump treatment. *Diabetes Care* 1987; 10: 478-82.

34. Peden NR, Braeten JT, McKendry JBR. Diabetic ketoacidosis during long-term treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1984; 7: 1-5.
35. Mecklenburg RS, Guinn TS, Sannar CA, and Blumenstein BA. Malfunction of continuous subcutaneous insulin infusion systems: A one year prospective study of 127 patients. *Diabetes Care* 1986; 9: 351-5.
36. Bending JJ, Pickup JC, Keen H. Frequency of diabetic ketoacidosis and hypoglycemic coma during treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. *Am J Med* 1985; 79: 685-91.
37. Schiffrin A, Colle E, Belmonte M. Improved control in diabetes with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1980; 3: 643-9.
38. Lager I, Aitvall S, Blohme G, Smith U. Altered recognition of hypoglycemic symptoms in type I diabetes during intensified control with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetic Med* 1986; 3: 322-5.
39. Marshall SM, Alberti KGMM and Home PD. Continuous subcutaneous insulin infusion: problems encountered in clinical usage. In Sakamoto N, Alberti KGMM and Hota N, eds. Recent trends in management of diabetes mellitus. Amsterdam-New York-Oxford, Excerpta Medica 1987; 123-9.
40. Center for disease control. Deaths among patients using continuous subcutaneous insulin infusion pumps. USA. *Morbidity Mortal weekly report* 1982; 31: 80-7.
41. Teutsch SM, Herman WH, Dwyer DM, Lane JM. Mortality among diabetic patients using continuous subcutaneous insulin-infusion pumps. *N Engl J Med* 1984; 310: 361-8.
42. Knight G, Jennings AM, Boulton AJM, Tomlinson S, Ward JD. Severe hyperkalaemia and ketoacidosis during routine treatment with an insulin infusion pump. *Br Med J* 1985; 291: 371-2.
43. Knight G, Boulton AJM and Ward JD. Success in reducing the rate of ketoacidosis in patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetologia* 1984; 27: 259 Abstr.
44. Mecklenburg RS, Benson EA, Benson JN, et al. Acute complications associated with insulin infusion pump therapy. Report of experience with 161 patients. *JAMA*; 1984; 252: 3265-9.
45. Berger M, Sonnenberg GE, Chantrelau EA. Insulin pump treatment for diabetes: some questions can be answered already. *Clin Physiol* 1982; 2: 351-5.
46. Shade DS, Santiago JV, Skyler JS, Rizza RA. Intensive insulin therapy. Amsterdam, Excerpta Medica 1983.
47. Ronn B, Mathiensen ER, Vang L et al. Evaluation of insulin pump treatment under routine conditions. *Diab Res Clin Pract* 1987; 3: 191-6.
48. Tanner MH, Liljenquist JE. Toxic shock syndrome from staphylococcus aureus infection at insulin pump infusion sites. Report of two cases. *JAMA* 1988; 259: 394-5.
49. Levandoski LA, White NH, Santiago JV. Localized skin reactions to insulin: insulin lipodystrophies and skin reactions to pumped subcutaneous insulin therapy. *Diabetes Care* 1982; 5 (Suppl 1): 6-10.
50. Mecklenburg RS, Benson JW, Becker NM et al. Clinical use of the insulin infusion pump in 100 patients with type I diabetes. *N Eng J Med* 1982; 307: 513-8.
51. Home PD, Marshall SM. Problems and safety of continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetic Med* 1984; 1: 41-4.
52. Barbosa J and Johnson S. Severe hypoglycaemia during maximized insulin treatment of diabetes in a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 1983; 6: 62-3.
53. Mecklenburg R, Sanna C, Becker N et al. Frequency of complications associated with insulin pump therapy: report of experience with 198 patients. *Diabetes* 1983; 32 (suppl 1): 35 Abstr.
54. Kitzmiller JL, Younger MD, Hare JW et al. Continuous subcutaneous insulin therapy during early pregnancy. *Gaestet. Gynecol* 1985; 606-11.
55. Ζούπας Χ. Ινσουλινοθεραπεία στην εγκυμοσύνη. Εις Ζούπα Χ, έκδ. Εβελίχης στην ινσουλινοθεραπεία. Αθήνα, Nordisc Genteste 1983; 65-76.
56. Bullon AJM, Drury J, Clarke B, Ward J. Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1982; 5: 386-90.
57. Barbosa J, Mentz L, Eaton J, et al. Long term, ambulatory, subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections in brittle diabetic patients. *Diabetes Care* 1981; 4: 769-74.
58. Καραμήτσος Α, Μπακατάλλος Σ, Παπαδημητρίου Β. Η αιτιολογία και αντιμετώπιση του δυσρρυθμισμού και ασταθή διαβήτη. *Ελλην Ιατρ* 1986; 52: 30-6.
59. Paklin JE, Tamborlane WV, Felig P, Genel M, Sherwin RS. Influence of long term insulin infusion pump treatment of type I diabetes on diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1982; 735-47.
60. Lawson PM, Champton MC, Canny C, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion does not prevent progression of proliferative and preproliferative retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1982; 66: 762-6.
61. Van Ballegoie E, Hoogmans JMM, Timmerman Z et al. Rapid deterioration of diabetic retinopathy during treatment with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 1984; 7: 236-42.
62. Laatikainen HE, Merenmies L and Koivisto VA. Continuous insulin infusion therapy and retinopathy in patients with type I diabetes. *Acta Endocrinol* 1987; 115: 313-9.
63. Beck-Nielsen H, Ricksen B, Mogensen CE, et al. Effect of insulin pump treatment for one year on renal function and retinal morphology in patients with IDDM. *Diabetes Care* 1985; 8: 585-9.
64. Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T, and the Steno study group. Two years experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. *Diabetes Care* 1985; 34 (suppl): 74-9.
65. Bending JJ, Pickup JC, Viberti GG, Keen H. Glycaemic

- control in diabetic nephropathy. *Br Med J* 1984; 1187-91.
66. *Thberti GC, Bilous RW, Mackintosh D, Bending JJ, Keen H.* Long-term correction of hypoglycaemia and progression of renal failure in insulin-dependent diabetes. *Br Med J* 1983; 286: 598-621.
 67. *Feldt-Rasmussen B, Mathiesen ER, Hageduif L, Deckert T.* Kidney function during 12 months of strict metabolic control in insulin-dependent diabetic patients with incipient diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1986; 314: 665-70.
 68. *Dahl-Jorgensen K, Hansen KF, Kierulf P et al.* Reduction of urinary albumin excretion after 4 years of continuous subcutaneous insulin infusion in insulin-dependent diabetes mellitus. The Oslo study. *Acta Endocrinol* 1988; 117: 19-25.
 69. The DCCT research group. The diabetic control and complications trial (DCCT). Design and methodological considerations for the feasibility phase. *Diabetes* 1986; 35: 530-45.
 70. *Williams G, Pickup JC, Keen H.* Continuous intravenous insulin infusion in the management of brittle diabetes. Etiologic and therapeutic implications. *Diabetes Care* 1985; 8: 21-7.
 71. *Bayliss J.* Brittle diabetes. Long term control with a portable continuous intravenous insulin infusion system. *Br Med J (Clin Res)* 1981; 293: 1207-9.
 72. *Dandona P, Healey F, Foster M, Greenburg E and Beckett AG.* Low dose insulin infusion in diabetic patients with high insulin requirements. *Lancet* 1978; 2: 283-5.
 73. *Gulan M, Perlman K, Albissez AM et al.* Controlled crossover study of subcutaneous and intravenous insulin infusion in type I diabetes. *Diabetes Care* 1987; 10: 453-60.
 74. *Amair P, Khanna R, Leibel B et al.* Continuous ambulatory peritoneal dialysis in diabetes with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 625-30.
 75. *Micossi P, Bosi E, Cristallo M et al.* Chronic continuous intraperitoneal insulin infusion in type I diabetic patients non-satisfactorily responsive to continuous subcutaneous insulin infusion. *Acta Diabetol Lat* 1986; 23: 155-64.
 76. *Zingg W, Rappaport AM and Leibel BS.* Studies on intrahepatic insulin absorption. *Can J Physiol Pharmacol* 1986; 64: 231-4.
 77. *Cooch BR, Abumrad NV, Robinson RP, and Crofford OB.* Near normalization of metabolism of IDDM: Comparison of continuous subcutaneous versus intraperitoneal insulin delivery. *Horm Metab Res* 1984; 16 (supp 2): 190-4.
 78. *Berger AS, Sawbrey N, Kull C, Villumsen J.* Clinical experience with a new device that will simplify insulin injections. *Diabetes Care* 1985; 8: 73-6.
 79. *Locatelli L, Meyer HU, Chabot VA, and Gomez F.* Une nouvelle forme d'insulinothérapie: le système «basal bolus» avec la plume à insuline. *Med et Hyg* 1986; 44: 2615-7.
 80. *Jensen T, Moller Lise, Andersen OO.* Metabolic control and patients acceptability of multiple insulin injections using Novopen cartridge-packed insulin. *Practical Diabetes* 1986; 3: 302-6.
 81. *Wolf J, Wolf Elisabeth, Huizer P.* Intensivierte Konventionelle insulin therapie bei kindern und Jugendlichen mit typ I-diabetes. *Monatsschr Kinderheilkd* 1987; 135: 770-4.
 82. *Schönle EJ.* Intensivierte insulin-therapie bei adoleszenten mit diabetes mellitus typ I: Erste Erfahrungen mit dem halbautomatischen insulin - injektionsgerät (insulin-pen). *Schweiz med Wschr* 1987; 117: 1756-60.
 83. *Kimura S, Nose O, Tajiri H et al.* Efficacy of a multiple insulin injection regimen in teenagers insulin - dependent diabetes. *Diab Res Clin Pract* 1987; 4: 77-9.
 84. *Mc Coughy ES, Betts PR, Rowe DJ.* Improved diabetic control in adolescents using the Penject syringe for multiple insulin injections. *Diabetic Med* 1986; 3: 234-6.
 85. *Anonymous.* Jet injection of insulin. *Lancet* 1985; 1: 1140.
 86. *Lindmayer I, Menassa K, Lambert J et al.* Development of new jet injector for insulin therapy. *Diabetes Care* 1986; 9: 294-7.
 87. *Resman Z, Metelko Z, and Scrbalo Z.* The application of insulin using the jet injector DG-77. *Acta Diabetol Lat* 1985; 22: 119-25.
 88. *Malone JJ, Lowitt S, Grove NP and Shah SC.* Comparison of insulin levels after injections by jet stream and disposable insulin syringe. *Diabetes Care* 1986; 9: 637-40.
 89. *Distiller LA, Robertson JJ, Moore R, Bonnet F.* A bolus / basal multiple injection regimen in type I diabetes. *S Afr Med J* 1987; 71§ 749-52.
 90. *Jefferson IG, Marteau TM, Smith MA, Baum JD.* A multiple injection regimen using an insulin injection pen and prefilled cartridge soluble human insulin in adolescents with diabetes. *Diabetic Med* 1985; 2: 493-5.
 91. *Walters DP, Smith PA, Marteau TM, Humblet A and Bonthwick LJ.* Experience with Novopen, an injection device using Cartridged insulin, for diabetic patients. *Diabetic Med* 1985; 2: 496-7.
 92. *Wahlhaus W, Howarka K, Derfler K et al.* Failure and efficacy therapy in insulin dependent (type I) diabetic patients. *Acta Diabetol Lat* 1985; 22: 279-94.
 93. *Skyler JS.* Intensive insulin therapy: Accelerated application by simple advances. *Proc of the third Intern Hvidovre symp.* Copenhagen, 1985; 19-22.
 94. *Chasson JL, Ducros RN, Poliquin - Hamet M, et al.* Continuous subcutaneous insulin infusion (Mill - Hill infuser) versus multiple injections (Medi - Jector) in the treatment of insulin dependent diabetes mellitus and the effect of metabolic control in microangiopathy. *Diabetes Care* 1984; 7: 331-7.
 95. *Back JF, Nielsen HO, Pedersen O, Beck-Nielsen H.* Multiple insulin injections using a pen injector versus in-

- ulin pump treatment in young diabetic patients. *Diabetes Res* 1987; 6: 155-8.
96. *Home PD, Capaldo B, Burrin JM, Worth R, Alberti KGMM.* A crossover comparison of continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) against multiple insulin injections in insulin - dependent diabetic subjects: Improvement control with CSII. *Diabetes Care* 1982; 5: 466-71.
 97. *Schiffrin AD, Desrosiers M, Aleyassine H, Belmonte MM.* Intensified insulin therapy in the type I diabetic adolescent: A controlled trial. *Diabetes Care* 1984; 7: 107-13.
 98. *Lecavalier L, Havranecova J, Hamet P, Chausson JL.* Effects of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple injections on insulin receptors in insulin - dependent diabetics. *Diabetes Care* 1987; 10: 300-5.
 99. *Dahl - Jorgensen K, Hanssen KF, Kierful P et al.* Reduction of urinary albumin excretion after 4 years of continuous subcutaneous insulin infusion in insulin dependent diabetes mellitus. The Oslo study. *Acta Endocrinol* 1988; 117: 19-25.
 100. *Service FJ and Nelson RL.* Characteristics of glycemic stability. *Diabetes* 1980; 3: 58-62.
 101. *Brunetti P, Bueti A, Antonella MA et al.* Metabolic effects of intensified insulin therapy. *Exp Clin Endocrinol* 1984; 83: 130-5.
 102. *Mac Rury SM, Small M, Boal et al.* Diabetic ketoacidosis during Novopen therapy. *Diabetic Med* 1988; 5: 87-88.
 103. *Basdevant A, Costagliola D, Lanoë JL et al.* The risk of diabetic control: a comparison of hospital versus general practice supervision. *Diabetologia* 1982; 22: 309-14.
 104. *Casparie AF and Elving LD.* Severe hypoglycemia in diabetic patients: Frequency, causes, prevention. *Diabetes Care* 1985; 8: 141-5.
 105. *Deeb LC, and Williams PE.* Surveillance in Florida of continuous subcutaneous insulin infusion use in cohort. *Diabetes Care* 1986; 9: 591-5.
 106. *Knight G, Boulton AJM, Drury J et al.* A feasibility study of the use of continuous insulin infusion in a diabetic clinic: Patients choice of treatment. *Diabetic Med* 1984; 1: 267-72.
 107. *Bonner RA.* Insulin infusion therapy. *Postgrad Med* 1985; 77: 153-4.
 108. *Mecklenburg RS, Benson EA, Benson JW et al.* Long term metabolic control with insulin pump therapy. Report of experience with 127 patients. *N Eng J Med* 1985; 313: 465-68.
 109. *Lombardo A, Scavino S, Scornavacca G et al.* Continuous subcutaneous insulin infusion: A long term study. *Acta Diabetol Lat* 1986; 23: 1-12.
 110. *Davies AG, Price DA, Houlton CA et al.* Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes mellitus. A 4 years prospective trial. *Arch Dis Child* 1984; 59: 1027-33.
 111. *Brink SJ and Stewart C.* Insulin pump treatment in insulin-dependent diabetes mellitus. Children, adolescents and young adults. *JAMA* 1986; 255: 617-21.
 112. *De Beaufort CE and Bruining GL.* Continuous subcutaneous insulin infusion in children. *Diabetic Med* 1987; 4: 103-8.
 113. *Grinvalsky M and Natham DM.* Diets for insulin pump and multiple daily injection therapy. *Diabetes Care* 1983; 6: 241-4.
 114. *Alivizatos JG and Benroubi Marian.* Education, the most important form of treatment. In Krall LP and Alberti, eds, *World book of diabetes in practice*. Vol 2. Amsterdam, Elsevier 1986; 92-96.