

## Ο βαθμός ρύθμισης 220 ινσουλινοθεραπευόμενων διαβητικών – Σύγκριση θεραπευτικών σχημάτων

### Περίληψη

Ν.Α. Δημητσακόγλου  
Α. Κων/νίδου-Δημητσακόγλου  
Π. Ρόζη-Πάνου  
Γ.Σ. Μωραΐτης

Με σκοπό την εκτίμηση του βαθμού ρύθμισης και τη σύγκριση ανάμεσα στα θεραπευτικά σχήματα 220 ινσουλινοθεραπευόμενων διαβητικών μας, προσδιορίσαμε τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA1), τη γλυκαιμία νηστείας, και λιπίδια/λιποπρωτεΐνες του πλάσματος, και ταξινομήσαμε τους ασθενείς – ανάλογα με το σχήμα θεμιπτικής τους – στις ομάδες «1 × 1» (μία δόση ινσουλίνης ενδιάμεσης δράσης/24ωρο), «1 × 2» (δύο δόσεις ινσουλίνης ενδιάμεσης δράσης/24ωρο), και «2 × 2» (δύο δόσεις/24ωρο «διπλής» ινσουλίνης - συνδυασμός ινσουλίνης ταχείας και ενδιάμεσης δράσης). Δυστυχώς, συνολικά, μόνο 2,7% των διαβητικών είχε καλή ρύθμιση, και μόνο 24,5% μέτρια. Στη σύγκριση των σχημάτων ινσουλινοθεραπείας, η υπεροχή της ομάδας «2 × 2» ήταν εμφανής, ενώ δεν διαπιστώσαμε καμία σημαντική υπεροχή του σχήματος «1 × 2», έναντι του «1 × 1». Θα πρέπει, εν τούτοις, να τονισθεί ότι οι διαβητικοί της ομάδας «2 × 2» ήταν νεαρότεροι και είχαν μικρότερη διάρκεια διαβήτη. Το πρακτικό συμπέρασμά μας είναι ότι, αν η μία δόση ινσουλίνης μέσης διάρκειας δράσης/24ωρο δεν αρκεί για ικανοποιητική ρύθμιση, τότε το σχήμα «2 × 2» μάλλον, και όχι το «1 × 2», θα πρέπει να είναι το επόμενο βήμα.

Παρά τα κάποια μειονεκτήματα, η γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη έχει καθιερωθεί πλέον ως κύρια παράμετρος για την εκτίμηση του βαθμού γλυκαιμικής ρύθμισης σε μεσοπρόθεσμη βάση<sup>1,2,3,4</sup>. Σήμερα πιά, τα ιατρικά άρθρα που αναφέρονται στο βαθμό ρύθμισης διαβητικών, χωρίς να περιλαμβάνουν τη γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη, είναι πολύ σπάνια.

Οι διαταραχές των λιπιδίων του πλάσματος, εξάλλου, στους διαβητικούς έχουν μελετηθεί με αρκετή λεπτομέρεια τα τελευταία χρόνια<sup>5</sup>, και έχουν συσχετισθεί με την ποιότητα του γλυκαιμικού έλεγχου<sup>6,7</sup>.

Σκοπός της παρούσας μελέτης μας ήταν, ακριβώς, η αναλυτική αναδρομική εκτίμηση του βαθμού μεταβολικού έλεγχου σε 220 ινσουλινοθεραπευόμενους διαβητικούς που παρακολουθούμε στο Διαβητολογικό Ιατρείο του νοσοκομείου, καθώς και η σύγκριση ανάμεσα σε θεραπευτικά σχήματα με μία ή δύο ενέσιες ινσουλίνης ημερησίως και με ή χωρίς ινσουλίνη ταχείας

δράσης. Σχεδόν όλοι οι διαβητικοί που περιγράφονται, εκτιμήθηκαν όπως παραλήφθηκαν, ενώ οι τυχόν αλλαγές που έγιναν από μ $\bar{a}$ s δεν περιλαμβάνονται.

## Ασθενείς - μέθοδοι

### Ασθενείς:

Πρόκειται για 220 διαβητικούς που πληρούσαν τις εξής προϋποθέσεις: Είχαν 1) 30 ή περισσότερες μετρήσεις της γλυκαιμίας νηστείας, 2) τρεις τουλάχιστο (3-4) προσδιορισμούς της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1), 3) σταθερό σχήμα ινσουλινοθεραπείας τα τελευταία δύο (ή περίπου τόσο) χρόνια, και 4) καταχωρημένα στο ειδικό «βιβλιάριο υγείας» διαβητικού όλα τα υπόλοιπα γενικά στοιχεία.

### Σχήματα Ινσουλινοθεραπείας:

Οι 220 αυτοί διαβητικοί ταξινομήθηκαν, με βάση το σχήμα ινσουλινοθεραπείας τους, στις ομάδες: «1 x 1» (μία δόση ινσουλίνης ενδιάμεσης

δράσης - Lente ή NPH - ημερησίως) - «1 x 2» (δύο ενέσεις ινσουλίνης ενδιάμεσης δράσης ημερησίως) - και «2 x 2» (δύο ενέσεις ημερησίως «διπλής» ινσουλίνης - συνδυασμός ινσουλίνης ενδιάμεσης και ταχείας δράσης).

Αρκετά ουσιώδη κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών κάθε ομάδας φαίνονται στον πίνακα 1. Εδώ, διευκρινίζεται επιπλέον ότι οι περισσότεροι από τους διαβητικούς της ομάδας «1 x 1» είναι τύπου II σε ινσουλίνη, ενώ, αντίθετα, σχεδόν όλοι της ομάδας «2 x 2» είναι διαβητικοί τύπου I. Η ομάδα «1 x 2» περιλαμβάνει, κυρίως, δυσρhythμιστους διαβητικούς τύπου II.

### Γλυκοζυλιωμένη Αιμοσφαιρίνη (HbA1)

Για τον προσδιορισμό του κλάσματος A1 χρησιμοποιήθηκε η τεχνική της ιονταλλακτικής χρωματογραφίας με μικροστήλες (mini-column ion - exchange chromatography)<sup>8,9</sup>. Η ανώτερη φυσιολογική τιμή ( $\bar{X} + 2SD$ ) της HbA1 για το υποτυπώδες «κλινικό εργαστήριό» μας είναι ίση με 7,88%, αλλά, προκειμένου να κρίνουμε το βαθμό γλυκαιμικού έλεγχου διαβητικών, και χ $\acute{a}$ -

Πίνακας 1. Κλινικά χαρακτηριστικά 220 Ινσουλινοθεραπευόμενων διαβητικών.

	Ομάδες			Σύνολο	p, στήλες	
	«1 x 1»	«1 x 2»	«2 x 2»		1η/2η	2η/3η
N (%)	144 (65,4)	47 (21,3)	29 (13,1)	220 (100)	-	-
Θηλ. %	71,2	53,6	57,6	65,4	< 0,01	ΜΣ
Ηλικία (έτη)	60,7 ± 1,2	54,8 ± 3,2	39,4 ± 5	56,9 ± 0,7	< 0,01	< 0,05
Διάρκεια διαβίτη (έτη)	12,2 ± 0,6	12,9 ± 1,1	8,4 ± 1,3	11,9 ± 0,5	ΜΣ	< 0,05
Διάρκεια ινσουλινοθεραπείας (έτη)	4,1 ± 1,5	5,4 ± 0,9	6,0 ± 0,9	5,2 ± 0,5	ΜΣ	ΜΣ
Δόση ΙΝΣ. (U/kg/24 hr)	0,54 ± 0,01	0,76 ± 0,04	0,8 ± 0,05	0,62 ± 0,06	< 0,001	ΜΣ
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,5 ± 0,4	24,5 ± 0,8	23,8 ± 0,8	25,7 ± 0,3	0,05	ΜΣ

Οι τιμές εκφράζονται σε mean ± SEM

p, 1η/2η στήλη: εκφράζει τη σημαντικότητα της διαφοράς ανάμεσα στην πρώτη («1 x 1») και δεύτερη («1 x 2») στήλη.

p, 2η/3η στήλη: εκφράζει τη σημαντικότητα της διαφοράς ανάμεσα στην 2η («1 x 2») και 3η («2 x 2») στήλη.

ΜΣ = στατιστικά μη σημαντικό.

ριν απλότητας, τη «τρογγυλεύσαμε» στο 8,00% ( $= \bar{X} + 2,31 \text{ SD}$ ). Σε παρόμοιες κλινικές μελέτες, εξάλλου, χρησιμοποιούνται ακόμη πιο χαλαρά ( $\bar{X} + 3 \text{ SD}$ ) κριτήρια<sup>10</sup>.

### Βαθμός Γλυκαιμικής Ρύθμισης

Στη διαβάθμιση της γλυκαιμικής ρύθμισης σε καλή, μέτρια, και πτωχή<sup>11</sup>, πήραμε σαν διαχωριστικά όρια, αυθαίρετα, τις τιμές της HbA1c 8% ( $= \bar{X} + 2,31 \text{ SD}$ ) και 10%, ώστε:

- καλή ρύθμιση: μέση HbA1c  $\leq 8\%$ ,
- μέτρια ρύθμιση: μέση HbA1c  $> 8\%$  και  $\leq 10\%$ , και
- πτωχή ρύθμιση: μέση HbA1c  $> 10\%$ .

### Λιπίδια και Λιποπρωτεΐνες του πλάσματος

Σε κάθε διαβητικό προσδιορίστηκαν τα Ολικά Λιπίδια, η (Ολική) Χολεστερόλη, τα Τριγλυκερίδια, η HDL χολεστερόλη, η LDL χολεστερό-

λη, η σχέση Ολική Χολεστερόλη/HDL χολεστερόλη («αθηρωματικός δείκτης»), τα Φωσφολιπίδια, και τα ηλεκτροφορητικά κλάσματα α-, ββ-, και β-. Η ηλεκτροφόρηση έγινε με οξεική κυτταρίνη.

### Αποτελέσματα

Η εκτίμηση της γλυκαιμικής ρύθμισης για κάθε μία ομάδα χωριστά και για το σύνολο των 220 διαβητικών, φαίνεται στις εικόνες 1, 2, 3, 4 και 5, ενώ τα ευρήματα από τον προσδιορισμό των λιπιδίων/λιποπρωτεϊνών στον πίνακα 2.

### Συζήτηση

#### Γλυκαιμική ρύθμιση στο σύνολο των διαβητικών

Για το σύνολο των ασθενών της μελέτης, η γλυκαιμική ρύθμιση ήταν πτωχή (HbA1c  $> 10\%$ ) σε μια πολύ μεγάλη (72,7%) αναλογία. Εν τού-

Πίνακας 2. Λιπίδια αίματος, σε 220 ινσουλινοθεραπευόμενους διαβητικούς (τιμές σε mg/dl, mean  $\pm$  SEM).

	Ομάδες			Σύνολο	p, στήλες	
	«1 x 1»	«1 x 2»	«2 x 2»		1η/2η	2η/3η
Ολικά	1101,9 $\pm$ 46	1067 $\pm$ 62	881,5 $\pm$ 48	1066,5 $\pm$ 38	MΣ	< 0,05
Χολστρ.	215,7 $\pm$ 5	221,2 $\pm$ 12	176,4 $\pm$ 4	211,7 $\pm$ 4	MΣ	< 0,01
Τριγλκρδ.	150,4 $\pm$ 13	169 $\pm$ 35	109 $\pm$ 21	148,6 $\pm$ 11	MΣ	MΣ
HDL	50,4 $\pm$ 1,6	45,6 $\pm$ 2,8	48,5 $\pm$ 3,8	49,17 $\pm$ 1,3	MΣ	MΣ
Χολστρ/HDL	4,48	4,85	3,63	4,31	MΣ	< 0,05
LDL	139,7 $\pm$ 4	141,8 $\pm$ 8	109,7 $\pm$ 5	136,1 $\pm$ 3	MΣ	< 0,01
Φωσφολπδ.	247,1 $\pm$ 8	267,6 $\pm$ 34	189,8 $\pm$ 9	239,3 $\pm$ 9	MΣ	< 0,05
α- (%)	36,6 $\pm$ 0,7	34,6 $\pm$ 1	39,7 $\pm$ 2	36,6 $\pm$ 0,6	MΣ	MΣ
ββ- (%)	14,3 $\pm$ 1	14,2 $\pm$ 2	10,7 $\pm$ 2	13,8 $\pm$ 1	MΣ	< 0,05
β- (%)	49,2 $\pm$ 1	51,2 $\pm$ 1	50,5 $\pm$ 6	50,1 $\pm$ 2	MΣ	MΣ

p, στήλες 1η/2η: εκφράζει τη σημαντικότητα της διαφοράς, ανάμεσα στην 1η («1 x 1») και 2η («1 x 2») στήλη.

p, στήλες 2η/3η: εκφράζει τη σημαντικότητα της διαφοράς ανάμεσα στην 2η («1 x 2») και 3η («2 x 2») στήλη.

MΣ = στατιστικά μη σημαντικό.

τοισ, τα ευρήματά μας δεν είναι πολύ διαφορετικά από εκείνα άλλων παρόμοιων εκτιμήσεων, όσο αφορά τη μέση HbA1 και γλυκαιμία νηστείας, ή την αναλογία των διαβητικών με πτωχή ρύθμιση<sup>10,11,12,13</sup>.

#### Γλυκαιμική ρύθμιση στις ομάδες χωρίς ινσουλίνη ταχείας δράσης («1 × 1» και «1 × 2»)

Οι δύο αυτές ομάδες είχαν τα μεγαλύτερα ποσοστά διαβητικών με πτωχή ρύθμιση (75,6% και 85,2%, αντίστοιχα). Αν πάρει κανείς υπ' όψη και την αριθμητική τους υπεροχή (86,7%) στο σύνολο, θα αποδώσει σ' αυτές, κυρίως, την ευθύνη και για τη γλυκαιμική εικόνα του συνόλου των διαβητικών.

Οι περιορισμένες δυνατότητες της «συμβατικής» ινσουλινοθεραπείας (μία ή δύο ενέσεις ημερησίως ινσουλίνης μέσης διάρκειας δράσης) για αυστηρή γλυκαιμική ρύθμιση είναι συμπέρασμα και άλλων μελετών<sup>14,15,16</sup>.

Εξάλλου, δεν παρατηρήσαμε σημαντική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες «1 × 1» και «1 × 2». Μερικές ανακοινώσεις συμφωνούν με την παρα-

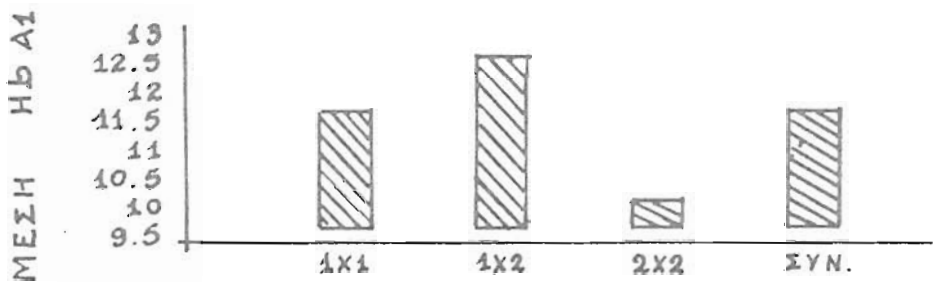
τήρηση αυτή<sup>17</sup>, άλλες όμως όχι<sup>18</sup>.

#### Γλυκαιμική ρύθμιση στην ομάδα με ινσουλίνη ταχείας δράσης («2 × 2»)

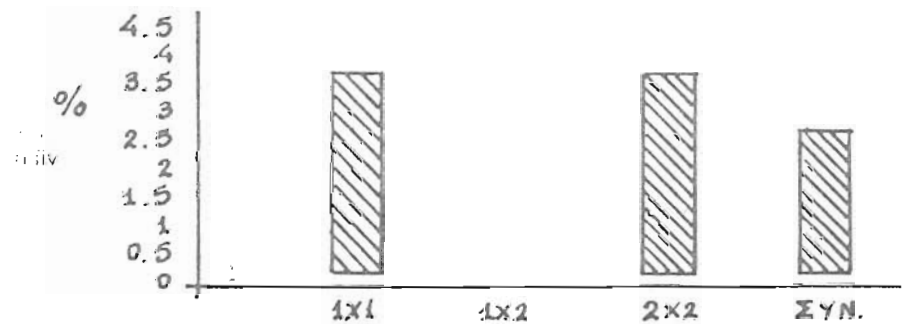
Αν και δεν είναι σωστό να κρίνεται μία συνιστώσα απομονωμένη από τις άλλες του θεραπευτικού προγράμματος, εν τούτοις το σχήμα «2 × 2» σχετιζόταν με πολύ λιγότερο πτωχή γλυκαιμική ρύθμιση, σε σχέση με τα προηγούμενα ( $p < 0,001$ ), τουλάχιστο όσο αφορά τη μέση HbA1 και την αναλογία των διαβητικών με πτωχή ρύθμιση (Εικ. 1 και Εικ. 4). Αντίθετα, η μέση γλυκαιμία νηστείας δεν ήταν σημαντικά μικρότερη (Εικ. 5).

Σε παρόμοια συμπερίσματα οδηγούν και πολλές άλλες μελέτες<sup>10,18,19,20,21,22</sup>.

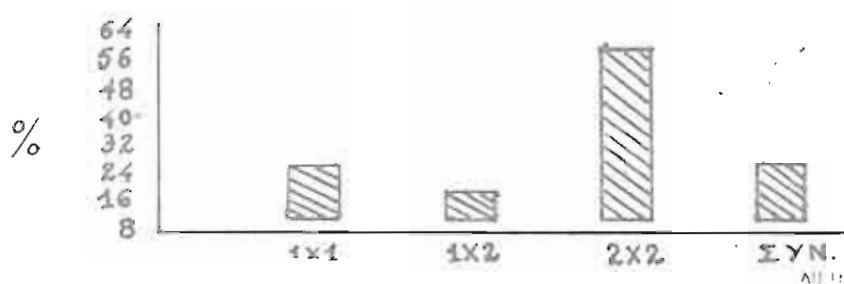
Αν η πολύ καλύτερη γλυκαιμική ρύθμιση που σχετιζόταν με το σχήμα «2 × 2», μπορεί να αποδοθεί μόνο στη μικρότερη ηλικία των διαβητικών της ομάδας και τη μικρότερη διάρκεια του διαβήτη τους (Πίν. 1), είναι θέμα ανοικτό για συζήτηση. Ούτε η διάρκεια θεραπείας με ινσουλίνη, εξάλλου, ούτε η μέση δόση της ινσουλίνης, ήταν



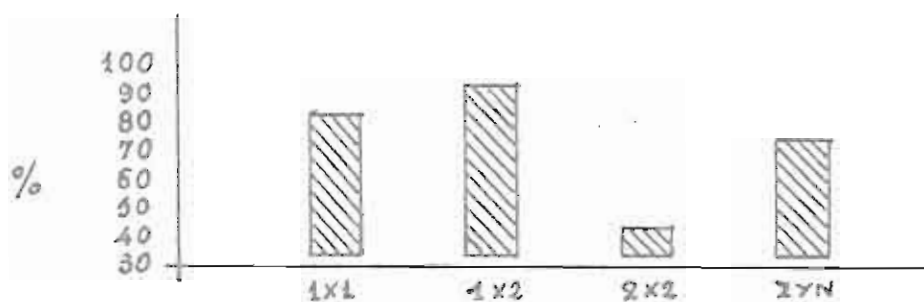
Εικ. 1. Η μέση HbA1 για κάθε ομάδα. Οι ακριβείς τιμές, από αριστερά προς τα δεξιά, είναι: 11,6 - 12,4 - 9,9 - 11,5.  $p$  για «1 × 1»/«1 × 2», μη σημαντικό.  $p$  για «1 × 2»/«2 × 2» < 0,001.



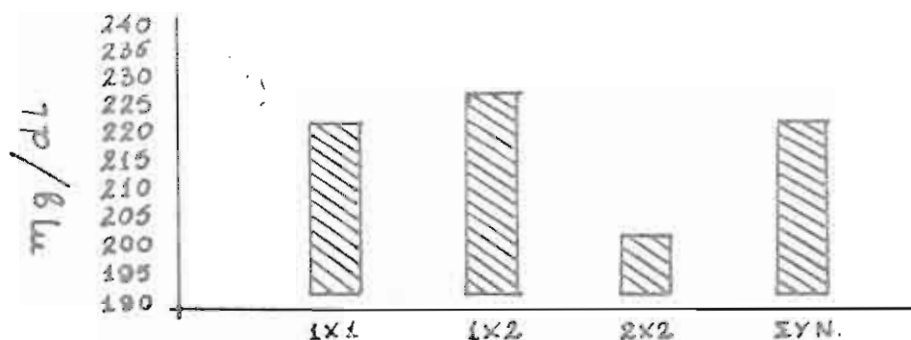
Εικ. 2. Ποσοστό διαβητικών από κάθε ομάδα με καλή ρύθμιση ( $HbA1 \leq 8\%$ ). Οι ακριβείς τιμές, από αριστερά προς δεξιά, είναι: 3,4 - 3,4 - 2,7.  $p$  για «1 × 1»/«1 × 2», < 0,05.  $p$  για «1 × 2»/«2 × 2», μη σημαντικό.



Εικ. 3. Ποσοστό διαβητικών από κάθε ομάδα με μέτρια ρύθμιση. Οι ακριβείς τιμές, από αριστερά προς δεξιά, είναι: 20,8 - 14,8 - 58,6 - 24,5.  $p$  για «1 x 1»/«1 x 2», μη σημαντικό.  $p$  για «1 x 2»/«2 x 2», < 0,001



Εικ. 4. Ποσοστό διαβητικών από κάθε ομάδα με πτωχή ρύθμιση ( $HbA1 > 10\%$ ). Οι ακριβείς τιμές, από αριστερά προς τα δεξιά είναι: 75,6 - 85,2 - 37,9 - 72,7.  $p$  για «1 x 1»/«1 x 2», μη σημαντικό.  $p$  για «1 x 2»/«2 x 2» < 0,001



Εικ. 5. Η μέση γλυκαιμία νηστείας κάθε ομάδας. Οι ακριβείς τιμές, από αριστερά προς τα δεξιά, είναι: 221 - 224 - 199 - 219.  $p$  για όλες τις συγκρίσεις, μη σημαντικό.

σημαντικά διαφορετική από εκείνες της ομάδας «1 x 2».

Από μετρήσεις της μεταγευματικής γλυκαιμίας σε διαβητικούς των δύο ομάδων («1 x 2» και «2 x 2») σχηματίσαμε την κλινική εντύπωση ότι το σχήμα «2 x 2» ενέχει τη δυναμική της καλύτερης γλυκαιμικής ρύθμισης. Οι 4 ινσουλιναϊκές αιχμές που παρέχει στο 24ωρο μπορούν να καλύψουν τη μεταγευματική υπεργλυκαιμία 4 κύριων

γευμάτων, αρκεί η ποσότητα της ινσουλίνης ταχείας δράσης σε κάθε ένεση να είναι ανάλογη με το μέγεθος του γεύματος που ακολουθεί, και ο χρονισμός ένεσης/λήψης τροφής ο κατάλληλος.

Γενικότερα, μπορεί να υποστηριχθεί ότι το σχήμα αυτό είναι το απλούστερο (όσο αφορά τον αριθμό ενέσεων ημερησίως) από τα «κεντατικοποιημένα» για να επιλέξει ο γιατρός, όταν επιδιώκει μια αυστηρότερη ρύθμιση. Σημαντικά, εν

τούτοις, μειονεκτήματά του – ειδικά σε νέα δραστηριότητα άτομα – είναι ο μικρός βαθμός ελευθερίας που επιτρέπει στην επιλογή του ωράριου των γευμάτων, και η μεγαλύτερη πιθανότητα νυκτερινής υπογλυκαιμίας.

#### Λιπίδια και λιποπρωτεΐνες του πλάσματος

Στον πίνακα 2 φαίνεται ότι οι τιμές των παραμέτρων αυτών ήταν αρκετά πιο φυσιολογικές για την ομάδα «2 x 2», από ότι για τις άλλες δύο, αν και όχι πάντα.

Αν οι καλύτερες λιπιδαιμικές τιμές μπορούν να αποδοθούν στη μικρότερη ηλικία των ασθενών της ομάδας «2 x 2», ή στην καλύτερη γλυκαιμική τους ρύθμιση (ή και στα δύο – και κατά πόσο), είναι συζητήσιμο. Σε αρκετές μελέτες βρέθηκε θετική συσχέτιση, ανάμεσα στους δείκτες γλυκαιμικού έλεγχου από τη μια μεριά, και τα λιπίδια (ιδίως τα τριγλυκερίδια) και τις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος από την άλλη (και αρνητική συσχέτιση για τη HDL)<sup>6,7</sup>.

Αντίθετα, άλλοι συγγραφείς δεν παρατήρησαν καμιά σχέση ανάμεσα στις δυο αυτές μεταβλητές<sup>23</sup>.

#### Abstract

*Dimitzoglou NA, Konstantinidou-Dimitzoglou L, Rozi-Panou P, Moraitis GS. Diabetic Control in 220 Insulin treated patients». Hellen Diabetol Chron, 1988, 1: 43-49.*

Mean fasting blood glucose, glycosylated haemoglobin (A1), and plasma lipids and lipoproteins were estimated in 220 insulin treated out-patients, and comparison between various insulin regimes was attempted. Only 2.7% and 24.5% had HbA1 levels below 2.3 and 7.5 SD respectively, above our normal mean value ( $7.12 \pm 0.38$ ). Although younger and with shorter duration of their diabetes, patients receiving intermediate acting insulin plus short acting insulin twice daily, had better glycaemic control. For patients, therefore, not adequately controlled with a single daily injection of an intermediate acting insulin, we would suggest conversion to the above mentioned regime.

#### Βιβλιογραφία

1. Gabbay KH, Hasty K, Breslow JL, Ellison RC, Bunn HF, Gallop PM. Glycosylated haemoglobins and long term

- blood glucose control in diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1977; 44: 859-864.
2. National Diabetes Data Group. Report of an Expert Committee on Glycosylated Haemoglobin. *Diabetes Care* 1984; 7: 602.
3. Nathan DM, Singler DE, Hurxthal K, Goodson JD. The clinical information value of the glycosylated haemoglobin assay. *N Engl J Med* 1984; 91: 390.
4. Tattersal R and Peacock J. Assessment of diabetic control. In: Alberti KGMM and Krall LP, eds. *The Diabetes Annual/3*, Amsterdam: Elsevier Science Publishers, BV 1987: 143-158.
5. Nikkila EA. Plasma lipid and lipoprotein abnormalities in diabetes. In: Jarret RJ, ed. *Diabetes and Heart Disease*, Amsterdam: Elsevier Science Publishers, BV, 1984; Ch 6, p. 133.
6. Lopes-Virella MF, Wohltmann HJ, Loadholt CB et al. Plasma lipids and lipoprotein in young insulin-dependent diabetic patients: relationship with control. *Diabetologia* 1981; 21: 216.
7. Glasgow AM, August GP, Hung W. Relationship between control and serum lipids in juvenile-onset diabetes. *Diabetes Care* 1981; 4: 76.
8. Jones MB, Koler RD, Jones RT. Micro column method for the determination of haemoglobin minor fractions A1 (a + b) and A1c. *Haemoglobin* 1978; 2: 53-58.
9. Hammons GT, Junger K, McDonald JM, Ladenson JH. Evaluation of three minicolumn procedures for measuring haemoglobin A1. *Clin. Chem.* 1982; 28: 1775-1778.
10. Tchobrowsky G, Charitanski D, Blouquit Y, Papoz L, Soria J, Rosa J. Diabetic Control in 102 Insulin-treated Out-patients. *Diabetologia* 1980; 18: 447-452.
11. Mann NP, Hendrickse WA and Johnston DI. Longitudinal Study of Metabolic Control in Diabetic Children. Meeting of the Medical and Scientific Section of the British Diabetic Association. *Diabetologia* 1982; 23: 463-476, Abstracts.
12. Matzen LE, Larsen JB and Froland A. Glycosylated Haemoglobin A1 used in quality-control of diabetes care: A cross-sectional study in an outpatient clinic. *Diabetes. Res.* 1985; 2/5: 243-247.
13. Krolewski AS, Warram JH, and Cristofried, AR. Onset, Course, Complications, and Prognosis of Diabetes Mellitus. In: Marble A, Krall LP, Bradley RF, Christlieb AR, and Soeldner JS, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Philadelphia: Lea and Febiger, 1985: 251-274.
14. Waldhausl W, Derfler K, Czerwenka K, Bratusch-Marrain P and Zyman HJ. Conventional treatment of Type I (insulin-dependent) diabetes just prevents metabolic catastrophe. Twentieth annual meeting of the European association for the study of diabetes. *Diabetologia* 1984; 250 A-349 A.
15. Levin P, Falko JM, O'Dorisio TM and Cataland S. Limitation in usefulness of single dose intermediate acting insulin: A rapid response pattern in some type I diabetics. *Am J Med Sci* 1983; 286/3: 11-16.
16. Waldhausl W, Howorka K, Derfler K, et al. Failure and

- efficacy of insulin therapy in insulin dependent (type I) diabetic patients. *Acta Diabetol. Lat.* 1985; 22/4: 279-294.
17. Child DF, Wood J, Hudson PR, et al. Multivariate analysis of glycosylated haemoglobin in insulin-treated diabetics. *J R Soc Med* 1985; 78/7: 549-551.
  18. Jos J, Wacjman H and Labie D. Glycosylated Haemoglobin and Metabolic Control in Juvenile Diabetes. Sixteenth Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 1980; 19: 251-327, Abstracts.
  19. Fitzwiler DD. Diabetes in the Young. In: Alberti KGMM and Krall LP, eds. *The Diabetes Annual/1*. Amsterdam-New York-Oxford: Elsevier, 1985: 217-237.
  20. Reeves ML, Seigler DE, Ryan E, Goldberg RB and Skyler JS. Comparison of Intensified Conventional Therapy and CSII in Outpatient Management of Type I Diabetes Mellitus. Meeting of the Medical and Scientific Section of the British Diabetic Association. *Diabetologia* 1981; 21: 503-516, Abstracts.
  21. Bell D and Clements R, Jr. Rapid insulin initiation in NIDDM, effect on  $\beta$  cell function and insulin resistance. In: Tattersall R, ed. *Proceedings of the First International Novo Symposium on NIDDM (Type II Diabetes)*. Copenhagen: Novo, 1986: 61-66.
  22. Chantelau E, Schmolke B, Gossringer G, et al. Liberised diabetic diet for type-1 diabetics under intensified insulin injection therapy. Observation during the course of 2 years treatment. *Novo Diabetes Abstracts* 1986; 2/1, 18.
  23. Bell PM, Haymond JR, Stout RW. Lipoprotein, insulin and glycaemic control in diabetes *Horm Metab Res* 1984; 16: 252.
-