

## Παρατηρήσεις από την εφαρμογή σχήματος εντατικοποιημένης ινσουλινοθεραπείας 4 ενέσεων/24ωρο

### Περίληψη

Δ. Καραμήτσος  
Σ. Μπακατσέλος  
Ι. Τσούση

Από το Σεπτέμβριο 1987 μέχρι και τον Αύγουστο 1988 εφαρμόστηκε σχήμα εντατικοποιημένης θεραπείας πολλαπλών ενέσεων (ΕΠΙ) σε 31 ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη (ΣΔ) τύπου Ι (Τρεις ενέσεις ταχείας δράσης ινσουλίνης και προ του ύπνου ένεση ΝΡΗ). Δύο ασθενείς δεν δέχθηκαν να συνεχίσουν το σχήμα ΕΠΙ μετά τη δοκιμαστική εφαρμογή 7 ημερών. Από τους 29 ασθενείς οι 27 χρησιμοποιούν για τις ενέσεις συσκευή Novopen, ένας Penject, και ένας κοινές σύριγγες. Η μέση ηλικία των 29 ασθενών ήταν  $29,8 \pm 10,4$  έτη (εύρος 15-56), η διάρκεια του ΣΔ ήταν κατά την έναρξη του σχήματος ΕΠΙ  $10,5 \pm 6,99$  έτη και η διάρκεια θεραπείας με ΕΠΙ  $6,44 \pm 3,57$  μήνες. (εύρος 2-12). Το σωματικό βάρος των ασθενών ήταν πριν από την εφαρμογή ΕΠΙ  $67,91 \pm 10,64$  Kg και μετά  $69,16 \pm 10,62$  Kg ( $p > 0,05$ ). Το σωματικό βάρος αυξήθηκε πάντως στους 20 ασθενείς. Οι δόσεις ινσουλίνης πριν από την εφαρμογή ΕΠΙ ήταν  $50,48 \pm 14,82$  iu/24ωρο και με την ΕΠΙ ήταν  $51,77 \pm 14,73$  iu/24ωρο ( $p > 0,05$ ). Η τιμή της HbA1c πριν από ΕΠΙ ήταν  $10,78 \pm 1,75\%$  και μετά  $9,57 \pm 1,16\%$  ( $p < 0,001$ ). Με το σχήμα ΕΠΙ μειώθηκε η συχνότητα των νυχτερινών υπογλυκαιμιών. Μια βαρεία υπογλυκαιμία συνέβη στην αρχή της αγωγής. Η συσκευή Novopen θεωρήθηκε σημαντική διευκόλυνση και συνέβαλε στην αποδοχή του αυξημένου αριθμού ενέσεων. Συμπερασματικά, το σχήμα ΕΠΙ έχει σημαντικά πλεονεκτήματα, με τη χρήση μικροσυσκευών γίνεται καλώς αποδεκτό και θεωρείται ότι έχει ένδειξη σε επιλεγμένες περιπτώσεις ΣΔ τύπου Ι παράλληλα με αυτοέλεγχο του σακχάρου αίματος.

in vivo

Β' Προπαιδευτική  
Παθολογική Κλινική ΑΠΘ,  
Ιπποκράτειο Νοσοκομείο  
(πρώην Αγία Σοφία)

Τα τελευταία λίγα χρόνια με τη βοήθεια μικροσυσκευών σχήματος στυλό, δόθηκε ώθηση στην εντατικοποιημένη ινσουλινοθεραπεία με πολλαπλές ενέσεις (ΕΠΙ) το 24ωρο<sup>1,2</sup>. Η αγωγή συνίσταται σε τρεις δόσεις ταχείας δράσης ινσουλίνης πριν από τα κύρια γεύματα και άλλη μια δόση βραδείας ή ενδιάμεσης δράσης ινσουλίνης πριν από το βραδινό ύπνο. Η τελευταία δόση προορίζεται να καλύψει τις βασικές ανάγκες του οργανισμού σε ινσουλίνη, δηλαδή τις ανάγκες που έχει τις απώτερες μεταγευματικές ώρες ή σε συνθήκες νηστείας, ώστε να αναστέλλεται η λιπόλυση και η γλυκογονόλυση που αλλιώς θα οδηγούσαν σε

κέρωση και υπεργλυκαιμία.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να παρουσιάσουμε την εμπειρία μας από την εφαρμογή ΕΠΙ σε ασθενείς με Σακχαρώδη Διάβητη (ΣΔ) τύπου I.

### Υλικό και μέθοδος

Η μελέτη άρχισε το Σεπτέμβριο 1987 και τελείωσε σε 12 μήνες. Πήραν μέρος 31 ασθενείς με ΣΔ τύπου I. Ασθενείς με ΣΔ τύπου II που κάνουν ΕΠΙ δεν περιλαμβάνονται στην εργασία αυτή. Δύο από τους ασθενείς, εκ των οποίων η μία 13 ετών, διέκοψαν την αγωγή μετά τις πρώτες 7 ημέρες, κατά συνέπεια μελετήθηκαν 29 ασθενείς. Από αυτούς οι 27 χρησιμοποιούν για τις ενέσεις συσκευή Novopen, ένας συσκευή Penject και μία ασθενής προτίμησε εξαρχής τις πλαστικές σύριγγες μιας χρήσεως. Για τις βασικές ανάγκες ινσουλίνης οι ασθενείς έκαναν ινσουλίνη NPH με κοινές σύριγγες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν κατά την έναρξη της ΕΠΙ  $29,8 \pm 10,4$  έτη (εύρος 15-16), και η διάρκεια του διαβήτη  $10,5 \pm 6,99$  έτη. Τρεις ασθενείς ήταν έφηβοι 15, 16 και 18 ετών αντίστοιχα. Από τους 29 ασθενείς οι 2 υποβλήθηκαν για πρώτη φορά σε ινσουλινοθεραπεία, ενώ οι 27 υποβάλλονταν προηγουμένως σε σχήμα δύο ενέσεων μίγματος ινσουλινών.

Στο Νοσοκομείο νοσηλεύθηκαν κατά την έναρξη της αγωγής 4 ασθενείς ενώ οι υπόλοιποι άρχισαν τη θεραπεία ως εξωτερικοί ασθενείς. Τηλεφωνική επικοινωνία των ασθενών με τους γιατρούς που είχαν την ευθύνη της παρακολούθησης ήταν δυνατή όλο το 24ωρο. Η μέση διάρκεια της θεραπείας με ΕΠΙ τον Αύγουστο 1988 ήταν  $6,44 \pm 3,5$  μήνες (εύρος 2-12 μήνες) και η αθροιστική διάρκεια 187 μήνες θεραπείας. Η διαίτα των ασθενών δεν μεταβλήθηκε με τη νέα αγωγή. Η συχνότητα του αυτοελέγχου του σακχάρου στο αίμα παρέμεινε η ίδια και με τη νέα αγωγή δηλαδή 4-8 εξετάσεις την εβδομάδα εκ των οποίων οι τέσσερις το ίδιο 24ωρο, πριν από τα κύρια γεύματα και πριν από τον ύπνο. Οι ασθενείς απαντούσαν ανά διμηνιαίο ερωτηματολόγιο σχετικό με την αποδοχή της ΕΠΙ και τη συχνότητα υπογλυκαιμιών. Για τη στατιστική επεξεργασία χρησιμοποιήθηκε το Student's t test για ζεύγη τιμών.

### Αποτελέσματα

Η μέση τιμή της HbA1 (δύο ή τρία στιγμιότυπα πριν από ΕΠΙ) ήταν  $10,78 \pm 1,75\%$  και με-

τά από ΕΠΙ (ένα ή περισσότερα στιγμιότυπα) ήταν  $9,5 \pm 1,16\%$ . Η διαφορά αυτή είναι στατιστικώς σημαντική ( $p < 0,001$ ).

Η ρύθμιση του διαβήτη, ως κλινική εντύπωση, από την επισκόπηση των εξετάσεων του αυτοελέγχου σακχάρου στο αίμα, βελτιώθηκε στους 21 από τους 26 ασθενείς που χρησιμοποιούσαν πριν δύο ενέσεις μίγματος ινσουλινών και του ενός που χρησιμοποιούσε Lente. Σε μία ασθενή η ρύθμιση με ΕΠΙ ήταν χειρότερη από ότι προηγουμένως. Η ίδια ασθενής έβαλε πάντως υπερβολικό βάρος, 8 kg σε 6 μήνες, ένδειξη ότι έτρωγε πολύ.

Το σωματικό βάρος των ασθενών αυξήθηκε στους 20 ασθενείς. Το μέσο βάρος των 29 ασθενών πριν από την εφαρμογή ΕΠΙ ήταν  $67,97 \pm 10,64$  Kg και τον Αύγουστο 1988 ήταν  $69,16 \pm 10,62$  Kg  $p > 0,05$ .

Οι δόσεις ινσουλίνης πριν από την εφαρμογή ΕΠΙ ήταν  $50,48 \pm 14,82$  iu/24ωρο και κατά τη διάρκεια της ΕΠΙ  $50,6 \pm 15,7$  iu/24ωρο. ( $p > 0,05$ ). Η αναλογία της ενδιάμεσης διάρκειας ινσουλίνης που χρησιμοποιήθηκε πριν από τον ύπνο ήταν το 30-55% του συνόλου των μονάδων. Οι μονάδες που χρειάστηκαν με την ΕΠΙ ήταν  $>4$  από πριν σε 3 ασθενείς και  $<4$  σε 2 ασθενείς. Εικοσιτέσσερις ασθενείς (83%) χρειάστηκαν τον ίδιο περίπου αριθμό μονάδων με το νέο σχήμα.

Παρατεταμένη απορρύθμιση ή κετοξέωση κατά τη διάρκεια της αγωγής με ΕΠΙ δεν παρατηρήθηκε.

Μία ασθενής 26 ετών παρουσίασε έντονη υπογλυκαιμία με απώλεια συνειδήσεως την πρώτη εβδομάδα της αγωγής, η οποία αποδόθηκε στην μη ικανοποιητική αντίληψη των προειδοποιητικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας. Η ασθενής αυτή συμπλήρωσε 5 μήνες στο σχήμα ΕΠΙ χωρίς να εμφανίσει άλλο ανάλογο επεισόδιο. Η συχνότητα πάντως των υπογλυκαιμιών μειώθηκε αισθητά με το σχήμα ΕΠΙ. Η μείωση αυτή φαίνεται από την επισκόπηση των σημειώσεων των ασθενών και από τη διαπίστωση ότι το σχήμα ΕΠΙ ελάττωσε τη συχνότητα νυχτερινών υπογλυκαιμιών. Η μείωση των νυχτερινών υπογλυκαιμιών αφορά σίγουρα 10 ασθενείς στους οποίους οι νυχτερινές υπογλυκαιμίες ήταν ιδιαίτερα συχνές. Επίσης ελαττώθηκε, ο αριθμός των υπογλυκαιμιών πριν από το μεσημβρινό γεύμα. Μερικοί ασθενείς εμφάνισαν υπογλυκαιμία 2-3 ώρες μετά το μεσημβρινό φαγητό αλλά τα επεισόδια αυτά ελαττώθηκαν με ελάττωση της μεσημβρινής δόσης ινσουλίνης.

Η αποδοχή του σχήματος ΕΠΙ ήταν πολύ ικανοποιητική (92,5%), το ίδιο και η αποδοχή του Νονορεν (90%). Οι ασθενείς βρήκαν πολύ πρακτική τη συσκευή Νονορεν, εύκολη την ένεση και πολύ καλή τη βελόνα. Η συσκευή Penject χρησιμοποιήθηκε από ένα μόνο ασθενή και δεν κρίνεται.

Στον πίνακα 1 παρατίθενται στοιχεία των ασθενών που μελετήθηκαν.

## Συζήτηση

Παρουσιάσαμε την εφαρμογή ΕΠΙ σε ασθενείς με ΣΔ τύπου Ι. Για την εκτίμηση της ρύθμι-

σης του ΣΔ δεν κάναμε στατιστική ανάλυση των προσδιορισμών γλυκόζης αίματος που εκτελούσαν κατ' οίκον οι ασθενείς γιατί η συχνότητα των εξετάσεων δεν ήταν η ίδια σε όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης και γιατί αρκετοί ασθενείς έκαναν εξετάσεις όταν είχαν ιδιαίτερο λόγο να μάθουν τι σάκχαρο αίματος είχαν. Η ρύθμισή του ΣΔ βελτιώθηκε στους περισσότερους ασθενείς όπως προκύπτει από τις τιμές της HbA1, που με το νέο σχήμα ήταν χαμηλότερες κατά μέσο όρο 1,16%. Δεδομένου του μικρού εύρους κλιμάκωσης των τιμών της HbA1 η διαφορά αυτή θεωρείται αξιόλογη και εξάλλου ήταν στατιστικά σημαντική. Από ξένες δημοσιεύσεις που πρόσφατα

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των ασθενών σε σχήμα ΕΠΙ

α.α	Φύλο	Ηλικία	Διάρκεια ΣΔ (χρόνια)	Διάρκεια ΕΠΙ (μήνες)	Σωματικό βάρος (Kg)		Δόση ινσουλίνης iu/24		HbA1	
					Αρχικό	Μετά ΕΠΙ	Πριν ΕΠΙ	Μετά ΕΠΙ	Προ ΕΠΙ	Μετά ΕΠΙ
1	Θ	43	13	12	56	58	36	35	9,0	7,8
2	Α	44	3	12	95	96	44	46	11,0	9,8
3	Α	56	28	12	63	65	63	65	9,1	7,8
4	Θ	38	11	12	66	68	44	47	10,8	9,6
5	Α	50	3	11	68	71	45	45	11,7	10,7
6	Θ	23	6	10	60	64,5	60	56	10,1	8,6
7	Θ	15	2	10	65	69	54	56	16,0	12,8
8	Θ	27	12	10	56	59	38	35	13,1	10,6
9	Θ	27	16	9	61,5	63,5	36	42	10,1	8,2
10	Θ	41	16	9	56	56	25	26	9,5	9,3
11	Α	21	5	9	85	86	80	80	10,8	9,7
12	Θ	20	16	6	67,5	70	65	65	10,1	10,6
13	Θ	18	5	6	56	56	45	65!	9,0	9,0
14	Θ	20	6	6	79,5	85,5!	56	64!	9,6	10,6
15	Θ	26	8	6	70	71	56	56	9,5	9,2
16	Α	30	4**	5	65*	73*	-	42	10,8*	9,4*
17	Θ	25	1,5	5	57,5	58	58	34	11,0	8,8
18	Θ	65	11	5	70	67	48	46	9,8	9,5
19	Θ	22	7	4	49,5	50	52	40	10,0	9,5
20	Θ	30	0	4	55*	58*	-	32	-	8,5*
21	Α	42	15	4	77	75,5	36	33	10,2	9,5
22	Α	26	15	4	75	76	45	45	12,8	9,2
23	Θ	37	19	3	70,5	71	40	44	11,5	10,2
24	Θ	25	16	3	67,3	65,5	65	56	9,2	8,7
25	Θ	26	15	2	60,5	63	35	56!	15,2	11,6
26	Α	16	6	2	78,5	79	74	74!	9,4	9,0
27	Θ	31	24	2	66	66	38	37	11,5	7,8
28	Θ	22	16	2	72,5	73	74	74	10,5	10,4
29	Α	38	5	2	85	85	75	75	10,7	10,0

Σημείωση: ! Μεγάλες διαφορές

\* Έναρξη ινσουλινοθεραπείας με ΕΠΙ. Δεν υπολογίζεται σε στατιστικές συγκρίσεις πριν και μετά ΕΠΙ.

\*\* Βραδείας εισβολής τύπος Ι ΣΔ.

ανασκοπήσαμε ο μέσος όρος των διαφορών της HbA1 πριν και μετά το σχήμα 4 ενέσεων ήταν 1,74% (3). Στη δική μας μελέτη από τους 29 ασθενείς οι 27 έκαναν αυτοέλεγχο και πριν από τη μεταφορά τους στο σχήμα 4 ενέσεων. Το γεγονός αυτό πιθανώς συνέβαλε στην ικανοποιητική ρύθμιση του διαβήτη σε πολλούς από αυτούς και με το σχήμα δύο ενέσεων μίγματος ινσουλινών.

Η θεραπεία με σχήμα 4 ενέσεων φαίνεται πως είναι «πιο φυσιολογική» από ότι με το σχήμα δύο ενέσεων μίγματος ινσουλινών. Με το σχήμα 4 ενέσεων δεν υπάρχουν υψηλές αιχμές ινσουλίνης στο πλάσμα πριν από το μεσημβρινό γεύμα και τις πρώτες ώρες μετά το μεσονύχτιο. Το γεγονός αυτό συντελεί πιθανώς στην αποφυγή υπογλυκαιμιών τη νύχτα που είναι συχνές με το σχήμα δύο ενέσεων. Η κάλυψη των βασικών αναγκών με τη χορήγηση ενδιάμεσης ή βραδείας διάρκειας ινσουλίνης είναι το σημείο που το σχήμα 4 ενέσεων υστερεί έναντι της θεραπείας με αντλία ινσουλίνης με την οποία η κάλυψη των βασικών αναγκών είναι καλύτερη<sup>4,5</sup>. Η αντλία όμως έχει άλλα μειονεκτήματα γι' αυτό και θεωρείται μία κατ' εξαίρεσιν μέθοδος ινσουλινοθεραπείας<sup>1</sup>.

Για την κάλυψη των βασικών αναγκών προτιμήθηκε η χρησιμοποίηση NPH ινσουλίνης που δημιουργεί υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης στο αίμα και έχει σταθερότερη απορρόφηση από ότι η ινσουλίνη υπερβραδείας απορρόφησης (Ultralente ή Ultratard). Με αυτό τον τρόπο αντιμετωπίζεται καλύτερα το φαινόμενο της αυγής<sup>6</sup>. Μειονέκτημα της NPH υπάρχει ίσως γιατί, επειδή δεν καλύπτει όλο το 24ωρο, πρέπει να προσέχουν οι ασθενείς να έχουν εξάωρα μεσοδιαστήματα ενέσεων ταχείας δράσης ινσουλίνης, ιδίως μετά το μεσημέρι που η δράση της NPH εξασθενεί ή παύει να υφίσταται.

Με το σχήμα 4 ενέσεων μειώθηκε η συχνότητα νυχτερινών υπογλυκαιμιών. Αυτό αποδίδεται στο ότι η NPH ινσουλίνη χορηγείται τρεις περίπου ώρες μετά την τρίτη ένεση και γι' αυτό δεν υπάρχει ιδιαίτερη αλληλεπίδραση στο χρονοδιάγραμμα της δράσης της με την ταχείας δράσης ινσουλίνη. Μια ασθενής μας που εμφάνισε βαρεία υπογλυκαιμία με σπασμούς στις πρώτες μέρες με τον νέο σχήμα δεν είχε καλή αντίληψη των αδρενεργικών συμπτωμάτων της υπογλυκαιμίας και άργησε προφανώς να αντιληφθεί ότι έπεφτε σε υπογλυκαιμία. Στη συνέχεια πάντως, με αύξηση της εγρήγορσης στο θέμα της πρόλη-

ψης της υπογλυκαιμίας, η ασθενής δεν παρουσίασε άλλο ανάλογο επεισόδιο επί 5 μήνες.

Οι ασθενείς μας παρουσίασαν τάση αύξησης του σωματικού τους βάρους, γεγονός που πρέπει να αποδοθεί στη βελτίωση της ρύθμισης.

Η ηλικία των ασθενών μας που χρησιμοποιήσαν το σχήμα ΕΠΙ είχε μεγάλο εύρος. Τρεις ασθενείς μας ήταν έφηβοι. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν δημοσιεύσεις που αναφέρουν εφαρμογή ΕΠΙ σε εφήβους<sup>7,8</sup>, οπωσδήποτε όμως υπάρχουν ιδιαίτερες δυσκολίες σε μικρές ηλικίες.

Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της αγωγής αυτής για τους πρώτους 12 μήνες εφαρμογής της είναι θετική. Εφόσον όμως δεν πρόκειται για διασταυρωμένη μελέτη μπορούμε να υποθέσουμε ότι η βελτίωση της ρύθμισης οφείλεται στο ότι οι ασθενείς εφαρμόζουν ένα «νέο σχήμα» και προσέχουν κατά συνέπεια περισσότερο. Αν κάτι τέτοιο πράγματι συμβαίνει θα εκτιμηθεί αργότερα όταν οι ασθενείς που παρακολουθούμε συμπληρώσουν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στο νέο σχήμα. Με τα δεδομένα πάντως της παρακολούθησης των ασθενών για διάστημα 2-12 μηνών μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η ΕΠΙ με τη βοήθεια μικροσυσκευών γίνεται καλώς ανεκτή και βελτιώνει τη ρύθμιση του διαβήτη σε ινσουλινοεξαρτώμενους ασθενείς.

Συμπερασματικά θεωρούμε ότι σε επιλεγμένους ασθενείς με ΣΔ τύπου Ι η ΕΠΙ αποτελεί μια εφαρμόσιμη και αποτελεσματική μέθοδο ινσουλινοθεραπείας, με κύρια προϋπόθεση την εφαρμογή αυτοελέγχου του σάκχαρου στο αίμα.

## Summary

*Karamitsos D, Bacatselos S, Tsousi J. Observations on the application of an intensified multiple insulin injection regimen. Hellen Diabetol Chron 1988; 2: 125-9.*

From September 1987 until August 1988 an intensified multiple insulin injection (IMII) regimen was performed in 31 type I diabetics. (Three injections of rapid acting insulin for main meals and a fourth injection at bedtime). Two patients interrupted the IMII in the first week. From 29 patients 27 use the Novopen injector for injections of rapid acting insulin, one patient uses the Penject injector and one patient common syringes. The mean age of the 29 patients was  $29.8 \pm 10.4$  years (range 15-56), the duration of diabetes was at the beginning of IMII  $10.5 \pm 6.99$  years and the mean duration of

treatment with IMII in August 1988 was  $6,44 \pm 3,57$  months (range 2-12). The patient's body weight was before the IMII  $67,91 \pm 10,64$  Kg and in August 1988 was  $69,16 \pm 10,62$  Kg ( $p > 0,05$ ). The body weight increased in 20 patients. The doses of insulin before the IMII were  $50,48 \pm 14,82$  iu/24h and under IMII were  $51,77 \pm 1,473$  iu/24h ( $p > 0,05$ ). The HbA<sub>1c</sub> before IMII was  $10,7 \pm 1,75\%$  and under IMII was  $9,57 \pm 1,16\%$  ( $p < 0,001$ ). With the new regimen the frequency of the nocturnal hypoglycaemias decreased. An episode of severe hypoglycemia happened in a patient during the first week of the IMII. The Novopen injector was considered as a practical and easy to use apparatus which contributed in the acceptance of the increased number of injections. We concluded that the IMII regimen has got significant advantages, with the small pen injectors is well accepted and is indicated in selected cases of type I diabetics together with home blood glucose self monitoring.

### Βιβλιογραφία

1. Distiller L.A. Robertson L.I. Moore R. Bonini F. A Bolus/basal multiple injection regimen in type I diabetes. S Afr Med J 1987; 749-52.
2. Locatelli L. Meyer H.C. Chabot V.I. Gomez F. Une nouvelle forme d'insulinothérapie: le système "basal bolus" avec la plume à insuline. Med et Hyg 1986; 44: 2615-7.
3. Καρυμπίτσος JΘ. Σύγχρονα σχήματα και μέθοδοι ινσουλινοθεραπείας. Ελληνικά Διαβητολογικά Χρονικά 1988; 1: 9-23.
4. Home PD. Capaldo B. Burrin J.M. 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.
5. 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.
6. Francis A.J. Home PD. Hamming I. Alberti KGMM. Tunbridge WG. Intermediate acting insulin given at bedtime: effect on glucose concentration before and after breakfast. Br Med J 1983; 286: 1173-6.
7. Kimura S. Nose O. Tajiri H et al. Efficacy of a multiple insulin injection regimen in teenagers with insulin-dependent diabetes. Diab Res Clin Pract 1987; 4: 77-9.
8. Mc Coughy ES. Beits PR. Rowe DJ. Improved diabetic control in adolescents using the Penject syringe for multiple insulin injections. Diabetic Med 1986; 3: 234-6.