

بررسی چگونگی کنترل متابولیک در بیماران دیابتی نوع یک

دکتر حشمت مؤیری*؛ فوق تخصص غدد کودکان، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر علی ربانی؛ فوق تخصص غدد کودکان، استاد دانشگاه علوم پزشکی تهران

خلاصه

هدف: شواهد و مدارک موجود بر اساس مطالعات انجام شده دال بر ارتباط بین عوارض عروقی دراز مدت دیابت نوع یک و سطح گلوکز خون است. روش‌های تایید شده برای دستیابی به کنترل دقیق گلوکز خون عبارت از تزریق‌های مکرر (۳ بار یا بیشتر) روزانه یا استفاده از پمپ انسولین است که استفاده از این روش‌ها نیازمند آموزش دقیق بیمار، مهیا بودن تسهیلات لازم برای پایش روزمره قند خون و انجام آزمون HbA_{1c} ۳ تا ۴ نوبت در سال است. مطالعه حاضر، به منظور بررسی چگونگی کنترل بیماران دیابتی نوع یک و میزان استفاده و بهره‌مندی آنها از تسهیلات جانبی طراحی گردید. **روش مطالعه:** بدین منظور ۱۴۵ کودک و نوجوان دیابتی نوع یک تحت بررسی قرار گرفتند و اطلاعات مورد نیاز از پرونده آنها استخراج شد و نتایج حاصل با مطالعات انجام شده در این زمینه مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج حاصل از این بررسی بیانگر رژیم انسولین درمانی دقیق در ۱۱/۷٪ بیماران، میزان استفاده از تسهیلات جانبی چون گلوکومتر در ۲۹/۶٪ بیماران و بررسی مرتب HbA_{1c} در ۳۳٪ بیماران بود. در غربالگری‌های سالیانه انجام گرفته ۴۸/۵٪ بیماران نوعی اختلال متابولیسم لپید داشتند و در ۱۹/۵٪ آنها میکروآلبومینوری مشاهده شده بود.

نتیجه‌گیری: یافته‌های این مطالعه نشانگر دور بودن کنترل متابولیک بیماران دیابتی ما از شرایط استاندارد در مقایسه با مطالعات انجام شده در برخی از کشورها است. نتایج حاصل از این مطالعه توجه ویژه برنامه‌ریزان بهداشتی کشور و جامعه پزشکی را طلب می‌نماید.

مسئول مقاله، آدرس:

تهران، انتهای بلوار کشاورز، بیمارستان امام خمینی، بخش کودکان

E-mail: hmoayeri@softhome.net

تاریخ دریافت: ۸۴/۱۰/۱۱

تاریخ بازنگری: ۸۵/۱/۱۷

تاریخ پذیرش: ۸۵/۲/۱

واژه‌های کلیدی: دیابت نوع یک، عوارض درازمدت، کنترل متابولیک، گلوکز خون، انسولین

مقدمه

را کند می‌کند که ۳۵ تا ۷۵ درصد کاهش در میزان عوارض گزارش کرده‌اند [۳، ۴، ۵].

ویژگی اصلی دیابت نوع یک وابستگی کامل آن به منبع خارجی انسولین برای زنده ماندن بیمار است و کنترل قند خون نقش اساسی در اداره دیابت دارد. روش‌های تایید شده برای دستیابی به کنترل دقیق گلوکز خون در دیابت نوع یک عبارت از تزریق‌های مکرر (۳ بار یا بیشتر) روزانه و یا استفاده از پمپ انسولین هستند [۶، ۷]. پایش روزمره قند خون توسط بیمار برای پی بردن و پیشگیری از افت قند خون بسیار مهم است [۸]. با انجام آزمون HbA_{1c} ارائه دهنده خدمات بهداشتی می‌تواند تصویری از قند خون در ۲ تا ۳ ماه اخیر داشته باشد و بهترین نحوه داوری میزان کنترل قند خون در کنار هم قرار دادن نتایج حاصل از این دو کار بدست می‌آید [۶-۹] که استفاده از این روش‌ها نیازمند داشتن آگاهی کافی بیماران از ماهیت بیماری، آموزش دقیق، مهیا بودن تسهیلات

براساس شواهد متعدد بیماری دیابت در قرن جدید یکی از اساسی‌ترین چالش‌های بهداشت در منطقه مدیترانه شرقی است. بیماری‌زایی این عارضه چه از نظر هزینه‌های درمانی و چه از نظر از کارافتادگی بسیار بالا است و یکی از عمده‌ترین مسائل بهداشتی و درمانی انسان است. رتینوپاتی دیابتی علت اصلی کوری و نفروپاتی دیابتی شایع‌ترین علت نارسایی مزمن کلیه در جوامع غربی است [۱، ۲]. شواهد و مدارک موجود براساس مطالعات انجام شده آزمون کنترل و عوارض دیابت (DDCT) [۳] و مطالعه مداخله‌ای دیابت در استکهلم [۴] دال بر وجود ارتباط بین عوارض عروقی کوچک دیابت (چون رتینوپاتی، نفروپاتی و ...) با طول مدت دیابت و سطح گلوکز خون است این مطالعات بدون هیچگونه شک و شبهه‌ای نشان داده‌اند که کاهش سطح گلوکز خون در ابتدای دیابت نوع یک اینگونه عوارض را به تأخیر می‌اندازد و یا حداقل پیشرفت آنها

علمی معتبر چون انجمن دیابت آمریکا (ADA) مقایسه گردید. برای مقایسه متغیرهای کیفی از آزمون مجذور کای و برای مقایسه متغیرهای کمی از آزمون t-test استفاده شد و مقادیر $P < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از مجموع ۱۴۵ بیمار دیابتی مورد نظر ۶۸ نفر (۴۶/۹٪) پسر و ۸۲ نفر (۵۳/۱٪) دختر بودند. بیماران مورد مطالعه در محدوده سنی ۲ تا ۲۰ سال با میانگین سنی $12/5 (4/7 \pm)$ سال بود. سابقه ابتلا به دیابت $6/7 (3/1 \pm)$ سال و میانگین سنی ابتلا به دیابت $7/3 (2/7 \pm)$ سال بود.

رژیم انسولین درمانی در ۸ بیمار (۵/۵٪) تزریق یکبار انسولین NPH در روز، ۱۲۰ بیمار (۸۲/۸٪) تزریق دو نوبت در روز مخلوط NPH و کریستال (که ۱۰ بیمار تزریق مخلوط NPH و کریستال در صبح و NPH تنها در شب را داشتند) و در ۱۷ بیمار (۱۱/۷٪) تزریق ۴ وعده‌ای (سه نوبت تزریق کریستال قبل از غذا و یک نوبت NPH آخر شب) بود. هیچیک از بیماران مورد بررسی به آنالوگ‌های جدید انسولین دسترسی نداشتند.

از ۴۳ بیماری (۲۹/۶٪) که گلوکومتر در اختیار داشتند تنها در ۲۳ نفر آنها حداقل روزی ۳ نوبت پایش قند خون انجام می‌گرفت. در بررسی آزمون‌های غربالگری لازم جهت این بیماران تنها تست آنتی‌بادی آنتی پراکسیداز در تمام بیماران انجام شده بود. جدول ۱ فراوانی انجام تست‌های غربالگری لازم در بیماران مورد بررسی را نشان می‌دهد. از ۵۰ بیمار دچار اختلال متابولیسم چربی $21/4\%$ فقط تری‌گلیسرید بالا، $11/6\%$ کلسترول بالا و $15/5\%$ بیماران هیپرلیپیدمی مخلوط (کلسترول و تری‌گلیسرید بالا) داشتند. غربالگری بیماران از جهت میکروآلبومینوری با اندازه‌گیری آلبومین ادرار

و امکانات لازم برای بیماران، توانایی گروه مراقبت از بیمار در فراهم آوردن منابع و پشتیبانی‌های لازم برای به اجرا درآوردن برنامه‌های درمانی و نیز آمادگی کمک و حمایت از بیمار در هر شرایط و حمایت نهادهای اجتماعی و دولتی از مبتلایان به دیابت است.

با وجود شیوع بالای دیابت و عوارض آن امکانات اولیه لازم برای مراقبت‌های شخصی و کنترل دیابت در بسیاری از کشورها به خصوص در کشورهای در حال توسعه ناکافی است. مطالعه حاضر به منظور ارزیابی وضعیت کنترل بیماران دیابتی نوع یک و میزان استفاده آنها از تسهیلات جانبی طراحی گردید.

مواد و روش‌ها

جهت پژوهش حاضر ۱۴۵ بیمار دیابتی نوع یک که در درمانگاه‌های غدد بیمارستان امام خمینی تهران تحت نظر بودند مورد بررسی قرار گرفتند. در کلیه بیماران بر اساس معیارهای سازمان بهداشت جهانی و انجمن دیابت آمریکا تشخیص دیابت نوع یک داده شده بود و تحت درمان با انسولین بودند. بدین منظور پرسشنامه‌ای تهیه و اطلاعات لازم در مورد سن، جنس، سن بیمار در زمان تشخیص، مدت زمان بیماری، روش انسولین درمانی، در اختیار داشتن گلوکومتر و نحوه استفاده از آن، تعداد دفعات اندازه‌گیری HbA_{1c} در سال، حمایت بیمار توسط نهادهای اجتماعی و دولتی، نتایج معاینات بیماران و برخی غربالگری‌های انجام شده (چربی‌های خون، آزمایشات تیروئید، دفع آلبومین ادرار) استخراج و ثبت شد.

اطلاعات بدست آمده با استفاده از نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و با وضعیت بیماران دیابتی سایر کشورها و استانداردهای ارائه شده توسط مراجع

جدول ۱- فراوانی غربالگری‌ها در بیماران مورد مطالعه و نتایج آنها

نتیجه	فراوانی (درصد)	
اندازه‌گیری در ۲۳ نفر (۵۳/۵٪) حداقل روزی ۳ نوبت	۴۳ بیماری (۲۹/۶٪)	داشتن گلوکومتر
	۴۸ (۳۳٪)	اندازه‌گیری HbA_{1c}
$48/5\%$ دچار اختلال متابولیسم چربی	۱۰۳ (۷۱/۰٪)	غربالگری چربی‌های خون
$19/5\%$ از بیماران میکروآلبومینوری	۱۱۸ (۸۱/۴٪)	غربالگری جهت میکروآلبومینوری
۳۴ نفر (۲۳/۴٪) بیماران آنتی‌بادی مثبت	۱۴۵ (۱۰۰٪)	اندازه‌گیری آنتی‌بادی آنتی پراکسیداز
تائید سلیاک در ۳ نفر (۳/۴٪) با بیوپسی روده باریک	۸۷ (۶۰٪)	غربالگری بیماری سلیاک

از زمانی که برای نخستین بار در سال ۱۹۲۵ Wendt نخستین اردوی بیماران دیابتی را در میشیگان افتتاح کرد تا به امروز مفهوم آن در بسیاری از کشورها در حال گسترش و تغییر بوده است. رسالت اردوهای ویژه کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت فراهم ساختن امکان تجربه زندگی در اردو در یک فضای سالم و بی خطر است و همینطور قادر ساختن کودکان مبتلا به دیابت به تجربه کردن و تبادل تجربیات با یکدیگر و در عین حال آموختن این نکته است که خود اشخاص احساس مسئولیت بیشتری نسبت به بیماری خویش داشته باشند [۱۷].

کارآزمایی‌های آینده نگر تصادفی همچون کارآزمایی DCCT [۳] و مطالعه مداخله‌ای دیابت در استکهلم [۴] نشان دادند که در بیماران دیابتی نوع یک رژیم‌های درمانی دقیق (intensive) در مقایسه با رژیم‌های درمانی متداول و کنترل بهتر قند خون (متوسط HbA_{1c} کمتر از ۷٪) خطر پیدایش عوارض عروق کوچک (رتینوپاتی، نفروپاتی) را ۳۵ تا ۷۵ درصد کاهش می‌دهد. کنترل دقیق قند خون مستلزم داشتن آگاهی کافی، برگزاری اردوهای آموزشی و آموزش مداوم، حمایت نهادهای دولتی و همچنین در دسترس داشتن گلوکومتر و بهره‌گیری از آخرین دستاوردهای انسولین درمانی است.

در مطالعه‌ای که توسط Ahlowalia و همکاران [۱۸] در سال ۱۹۹۶ در کانزاس انجام شد ۸۱٪ بیماران مبتلا به دیابت نوع یک از تزریقات متعدد انسولین (بیش از ۲ بار در روز) استفاده کردند که از مطالعه حاضر بسیار بالاتر است. در مطالعه Pieber و همکاران [۱۹] در سال ۱۹۹۴ از استرالیا ۹۸٪ بیماران دیابتی نوع یک از رژیم انسولین درمانی چند وعده‌ای استفاده می‌کردند که این آمار نیز از مطالعه حاضر بیشتر است. در مطالعه استرالیا ۸۰٪ بیماران پایش روزانه قند خون (۲ تا ۳ وعده) و در ۸۶٪ آنها ارزیابی مرتب HbA_{1c} انجام گرفته بود. در مطالعه کنونی فقط ۱۱٪ بیماران ما از رژیم درمانی چند وعده‌ای (بیش از دو نوبت در روز) استفاده می‌کردند و هیچیک از بیماران به انسولین جدید دسترسی نداشتند و از پمپ انسولین نیز استفاده نمی‌کردند. متأسفانه درصد کنترل متابولیک در مطالعه حاضر بسیار پایین بود. تزریق دفعات انسولین به‌خودی خود ارزش چندانی ندارد و تنها در صورت بررسی مرتب قند خون و کنترل بودن آن ارزشمند است. در یک مطالعه چند مرکزی در آلمان نیز ۸۰٪ بیماران دیابتی نوع یک ۳ تزریق یا بیشتر در روز انسولین داشتند و در ۸۶٪ آنها پایش مرتب گلوکز انجام می‌شد [۲۰].

اندازه‌گیری HbA_{1c} یک معیار قابل اعتماد برای داوری در مورد کنترل قند خون در ۲ تا ۳ ماه گذشته است که در

۲۴ ساعته در ۳ نوبت در یک سال انجام شده بود. در این غربالگری میانگین غلظت HbA_{1c} و سابقه ابتلا به دیابت در بیماران دچار این اختلالات به طورمعنی‌داری بالاتر از بیماران دیابتی با چربی‌های خون طبیعی و دفع طبیعی آلبومین ادرار بود ($P < 0.001$).

از ۳۴ بیماری که آنتی‌بادی مثبت آنتی پراکسیداز داشتند ۳۲ بیمار (۹۴٪) درجات مختلفی از گواتر داشتند ولی بیماری کلینیکی تیروئید به صورت هیپوتیروئیدی تحت بالینی تنها در یک بیمار (۲/۹٪)، هیپوتیروئیدی در ۹ بیمار (۲۶/۵٪) و تیروتوکسیکوز در یک بیمار (۲/۹٪) وجود داشت. غربالگری بیماری سلایک با اندازه‌گیری آنتی‌بادی اندومیزال IGA انجام شده بود که در ۳ نفر (۳/۴٪) آنها با بیوپسی روده باریک بیماری سلایک تأیید شده بود.

در مجموع ۳۲ بیمار (۲۲٪) مشاوره چشم پزشکی و فقط ۱۰ نفر (۶/۹٪) آنها مشاوره روانپزشکی داشتند و ۲۸ نفر آنها (۱۹٪) ارتباط نزدیک با متخصص تغذیه داشتند. ۴۵٪ بیماران بیمه بودند و انسولین را به صورت بیمه ولی سرنگ را آزاد تهیه می‌کردند و بقیه بیماران سرنگ و انسولین را آزاد تهیه می‌کردند. هیچیک از بیماران تحت پوشش بیماری‌های خاص نبودند و توسط هیچگونه نهاد دولتی و اجتماعی حمایت نمی‌شدند.

بحث

انسولین که در سال ۱۹۲۱ کشف شد، دیابت نوع یک را تبدیل به شرایطی قابل درمان کرد. اگر چه هنوز این بیماری علاج قطعی ندارد، در کشورهای توسعه یافته امید به زندگی در این بیماران که به خوبی تحت درمان قرار گرفته‌اند بسیار نزدیک به افراد عادی است ولی متأسفانه این موضوع در تمام نقاط جهان واقعیت ندارد به عنوان مثال در برخی از کشورهای صحرای کوچک آفریقا متوسط امید به زندگی در یک کودک مبتلا به دیابت بیش از ۴ سال نمی‌باشد.

امروزه چرخه تولید آنالوگ‌های گران قیمت انسولین در حال پیشرفت است و با تولید آنالوگ‌هایی که تحت عنوان انسولین طولی الاثر [۱۱] glargine مصرف می‌گردد نیازهای پایه را پوشش می‌دهد و انسولین‌های سریع الاثر Lispro [۱۲] و aspart [۱۳] قبل از غذا که وضعیت بعد از غذا را تحت پوشش قرار می‌دهد برای بیمار انعطاف بیشتر و خطر کمتر افت قند را به ارمغان می‌آورد و نیز پیشرفت‌های دیگر شامل تکامل قلم‌های انسولین و پمپ‌های انسولین به طور کامل پرتابل که هر دو منجر به آسایش بیشتر بیماران و اغلب بهبود کنترل متابولیک در افرادی می‌گردد که از عهده مخارج آن بر می‌آیند. [۱۴، ۱۵، ۱۶].

مرتب چشم پزشکی داشتند [۲۴] و در کشور عربستان این بررسی در ۳۶/۷٪ بیماران دیابتی انجام شده بود [۲۵]. در پژوهش حاضر این میزان بسیار کمتر (۲۲٪) بود.

در کشور ما متأسفانه اغلب بیماران دیابتی با وضعیت نامطلوب با مشکلات عدیده‌ای جهت هزینه‌های درمان و کنترل بیماری خود روبرو هستند. زمان آن فرا رسیده که بیماری دیابت جدی گرفته شده و با شیوه‌های درمان تهاجمی آن را درمان کنیم و نیز بیماران باید بیماری خود را جدی بگیرند. بالاخره این وظیفه بر عهده سیستم مراقبت‌های بهداشتی کشور است که تمام منابع خود را در اختیار دو گروه بیمار و پزشک قرار دهند و با برقراری دوره‌های ویژه آموزشی برای مبتلایان به دیابت و بستگان آنها و گروه‌های بهداشتی مراقبت کننده از این بیماران جهت درک اهمیت کنترل دقیق بیماری و نیز تجدید نظری در مورد روش‌های انسولین درمانی و نیز فراهم کردن امکانات و حمایت مالی از بیماران جهت استفاده از الگوهای جدید و زمان مناسب‌تر درمان و انجام آزمایش‌های لازم برای نظارت و کنترل بیماری جهت تنظیم مناسب‌تر قند خون با هدف و پیشگیری از عوارض طولانی مدت دیابت اهتمام ورزند تا موفقیت حاصل شود. سازش یا پذیرش بی‌چون و چرای وضعیت نامطلوب و پرخطر کنونی در افراد مبتلا به دیابت بیش از این قابل قبول نیست.

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشانگر دور بودن کنترل متابولیک بیماران دیابتی ما از شرایط استانداردهای جهانی توصیه شده برای بیماران دیابتیک در مقایسه با مطالعات انجام شده در برخی از کشورها است. موانع زیادی بر سر راه مراقبت‌های استانداردهای جهانی دیابت وجود دارد که از جمله موانع آموزشی، دسترسی محدود به امکانات کنترل شخصی، هزینه بالای درمان با انسولین خصوصاً روش‌های نوین انسولین درمانی می‌باشد. نتایج حاصل از این مطالعه توجه ویژه برنامه‌ریزان بهداشتی کشور و جامعه پزشکی را طلب می‌نماید.

سال بایستی ۳ تا ۴ بار انجام گیرد [۹]. باید بیماران را نسبت به اهمیت کنترل مرتب HbA_{1C} آگاه نمود. در ایالات متحده آمریکا بعد از آموزش‌های لازم از سال ۱۹۸۶ تا ۱۹۹۱ اندازه گیری HbA_{1C} از ۱۳/۴٪ به ۸۷/۴٪ بیماران گسترش پیدا کرده است [۲۱]. در این مطالعه تنها در یک سوم بیماران اندازه‌گیری مرتب HbA_{1C} انجام شده بود. همچنین داشتن گلوکومتر باعث افزایش توجه و دقت بیمار به وضعیت کنترل قند و افزایش دفعات اندازه‌گیری قند خون و کنترل بهتر بیماری می‌شود [۸]. در این مطالعه کمتر از یک سوم بیماران گلوکومتر در اختیار داشتند.

یافتن شیوع به نسبت بالایی از اختلال متابولیسم چربی و میکروآلبومینوری در بیماران مورد بررسی حاکی از این حقیقت است که نوع رژیم انسولین درمانی بیماران ما با استانداردهای جهانی توجیه شد. توسط منابع معتبر از جمله انجمن دیابت آمریکا تفاوت قابل ملاحظه‌ای دارد [۶، ۷].

در این مطالعه متأسفانه فقط ۶۲٪ بیماران بیمه بودند و فقط انسولین را از طریق بیمه دریافت کرده اند و هیچیک از بیماران تحت پوشش بیماری‌های خاص نبودند و توسط هیچگونه نهاد دولتی و اجتماعی حمایت نمی‌شدند. در مطالعه‌ای که در ۴۸۴ بیمار دیابتی در شهر لوس آنجلس انجام شد تمام بیماران تحت پوشش بیمه بودند و خدمات قابل توجه‌ای را به صورت رایگان دریافت می‌کردند و نژاد و تحصیلات آنها ارتباطی با کیفیت کنترل و مراقبت از دیابت نداشت [۲۱]. در مطالعه‌ای که در سن پترزبورگ انجام شده است گزارش شد که افرادی که تحت پوشش بیمه هستند امکان تزریق بیش از ۳ بار در روز انسولین و آزمایش بیشتر قند خون را دارند و مشخص شده است که استفاده از خدمات بیمه کنترل قند خون را در درازمدت تحت تأثیر قرار می‌دهد و عوارض را تأخیر می‌اندازد [۲۳]. بنابراین یکی از راه‌های کنترل متابولیک مناسب‌تر بیماران گسرنش نظام بیمه‌ای خاص برای بیماران دیابتیک می‌باشد.

در مطالعه‌ای که بر روی ۹۶ بیمار دیابتی در سال ۱۹۹۲ در کشور فرانسه انجام گرفت ۶۴/۵٪ بیماران معاینه و پیگیری

Quality of metabolic control in patients with diabetes type I

H Moayeri*; MD, Associate Professor of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences

A Rabbani; MD, Professor of Pediatrics, Tehran University of Medical Sciences

***Correspondence author,**
Address: Imam Khomeini
Hospital, Keshavarz Blvd,
Tehran, IR Iran
E-mail:
hmoayeri@softhome.net

Received: 1/1/06
Revised: 7/4/06
Accepted: 20/4/6

Abstract

Background: Epidemiology studies show a strong relationship between glycemia and diabetic complications. In order to achieve a long term near normal glucose control, intensive insulin therapy is required. To reach this goal, patients should be guided by frequent self monitoring of blood glucose and measurement of HbA_{1c} three to four times per year. This study was designed in order to find the tools to achieve metabolic control in type I diabetic patients.

Methods: Medical records of 145 diabetic patients were evaluated and compared with world wide studies.

Findings: Among 145 subjects 11.7% were received intensive insulin therapy, 29.6% of them had a glucometer for frequent self monitoring of blood glucose and HbA_{1c} was regularly determined in 33% of patients. Among the studied subjects, 48.5% of them had some form of dyslipidemia and 19.5% developed microalbuminuria.

Conclusions: Our findings indicated that our patients with type I diabetes are far from standard insulin therapy in comparison with other world wide studies ($p < 0.001$). We need to develop alternative and simple strategies to improve the outcome. Education programs for diabetic patients and facilities such as complete insurance coverage for providing the best route for insulin therapy and monitoring of the patients are recommended.

Key Words: Diabetes type I, long-time complications, Blood glucose, Metabolic control, Insulin

REFERENCES

1. Kent D, Campochiaro PA. Diabetic retinopathy ophthalmopathy. In: Sperling MA. Type I Diabetes; Etiology and Treatment. 1st ed. New Jersey, Humana press. 2003 Pp:393-404.
2. Vats A, Derubertis E. Diabetic nephropathy. In: Sperling MA. Type I Diabetes; Etiology and Treatment. 1st ed. New Jersey, Humana press. 2003; 409-27.
3. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med. 1993; 329(14): 977-86.
4. Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist V. The effect of long- term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993; 329(5): 304-9.
5. The Diabetes Control and Complications. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. N Engl J Med. 2000; 342(6): 381-9.
6. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). Diabetes Care. 2002; 25 (suppl 1): S33- S49.

7. American Diabetes Association. Standards of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care*. 2003; 26(suppl 1): S33- S50.
8. American diabetes Association. Self-monitoring of blood glucose; Consensus Statement. *Diabetes Care*. 1994; 17(1): 81- 86.
9. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, et al. Defining the relationship between plasma glucose and HbA_{1c}: analysis of glucose profiles and HbA_{1c} in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care*. 2002; 25(2): 275- 8.
10. Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus: Report of the Expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2001; 24 (suppl 1); S5- S20.
11. Alemzadeh R, wyatt DT. Diabetes mellitus in children. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia, Saunders. 2004 Pp:1947-1967.
12. Renner R, Pfutzner A, Trautman M, et al. Use of insulin lispro in continuous subcutaneous insulin infusion treatment. Results of a multi-center trial. German Humalog-CSII study group. *Diabetes Care*. 1999; 22(5): 784-8.
13. Bodo B, Mc Culloch k, Strange P. Insulin aspart efficacy and safety compared to buffered regular insulin (velusolin) for continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care* 2000; 49 (suppl 1): 98A.
14. Lenhard MJ, Reeves GD. Continuous subcutaneous insulin infusion: a comprehensive review of insulin pump therapy. *Arch Intern Med*. 2001; 161(19): 2293-300.
15. Pickup J, keen II. Continuous subcutaneous insulin infusion at 25 years: evidence base for the expanding use of insulin pump therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(3): 593- 8.
16. Litton J, Rice A, Friedman N, et al. Insulin pump therapy in toddlers and preschool children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2002; 141(4): 490-5.
17. American Diabetes Association. *The Journey and the Dream*. Alexandria, VA American Diabetes Association 1990.
18. Ahluwalia HK, Miller CE, Pickard SP, et al. Prevalence and correlates of preventive care among adults with diabetes in Kansas. *Diabetes Care*. 2000; 23(4): 484-9.
19. Pieber TR, Brunner GA, Schnedl WJ, et al. Evaluation of a structured outpatient group education program for intensive insulin therapy. *Diabetes Care*. 1995; 18(5): 625-30.
20. Hecker W, carbert M, Hall RW. Quality of pediatric IDDM care in Germany: a multi-centre analysis German Paediatric Diabetology Group. *J Pediatr Endocrinol Metabol*. 1999; 12(1): 31-8.
21. Carney T, Helliwell C. Effect of structured postgraduate medical education on the care of patients with diabetes. *Br J General Practice*. 1995; 45(392): 149-51.
22. Arleen F, Brown S, Peter R, et al. Influence of sociodemographic characteristics in managed care. *Diabetes*. 2000; 49(suppl 1): 216-8.
23. Lorraine E, Thomas J, Songer J. Does health insurance make a difference in diabetes care. *Diabetes* 2000; 49(suppl 1): 45-8.
24. Blazy D, Nguyen M. The French diabetic population: study of a representative sample. *Diabetes Metabol*. 1993; 19(suppl 5): 483-90.
25. EI-Asrar AM, AL-Rubeaub KA, AL-Amro SA, et al. Risk factors for diabetic retinopathy among Saudi diabetics. *Int Ophthalmol*. 1998; 22(3): 155-61.