

Original Article

Effectiveness of glargine insulin on recovery of patients with diabetic ketoacidosis

Akbar Aliasgharzadeh, Amir Bahrami, Jalil Houshyar*

Department of Endocrinology and Metabolism, School of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

*Corresponding author; E-mail: jalilhoushyar@yahoo.com

Received: 5 June 2014 Accepted: 14 July 2014 First Published online: 26 February 2017
Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2017 April;39(1):50-57

Abstract

Background: Diabetic Ketoacidosis (DKA) is one of emergency conditions caused by acute hyperglycemia in diabetic patients. The main treatment is injection of rapid-acting Regular insulin. This study was aimed to investigate the effect of Glargine insulin on recovery of patients with DKA.

Methods: A randomized clinical trial (RCT) conducted on 40 patients (twenty patients in each group) with DKA. Both groups received standard treatment regimen for DKA. In addition, the experimental group was given 0.4 U/kg of insulin glargine.

Results: The mean duration of acidosis correction time and recovery from DKA was 13.77 ± 6.10 hours in the case group and 16.91 ± 6.49 hours in control group ($p=0.123$). The mean dosage of regular insulin until recovery from DKA was 84.8 ± 45.6 units in the case group and 116.5 ± 91.6 units in control group ($p=0.17$). Hypokalemia ($p=1$) and hypoglycemia ($p=1$) were not different between two groups. In 35% of samples in case group and 51% in controls, the blood sugar (BS) was more than 180 mg/dl for 24 hours after discontinuation of the insulin infusion ($p=0.046$). The mean duration of hospitalization was 5.1 ± 1.88 days in case and 5.9 ± 2.19 days in control group ($p=0.225$).

Conclusion: Adding insulin Glargine to the standard treatment regimen of DKA significantly reduced rebound hyperglycemia without incurring episodes of hypoglycemia and hypokalemia. It also reduced the average time of recovery from DKA, regular insulin consumption and hospital length, although these changes were not statistically significant. It seems that the non-significant difference be related to the paucity of sample size and close monitoring of patients.

Keywords: DKA, Glargine, Treatment

How to cite this article: Aliasgharzadeh A, Bahrami A, Houshyar J. [Effectiveness of glargine insulin on recovery of patients with diabetic ketoacidosis]. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2017 April;39(1):50-57. Persian.

مقاله پژوهشی

تأثیر انسولین گلارژین در روند بهبودی بیماران مبتلا به کتواسیدوز دیابتی

اکبر علی‌عسگرزاده، امیر بهرامی، جلیل هوشیار*

گروه غدد، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
* نویسنده رابط؛ ایمیل: jalilhoushyar@yahoo.com

دریافت: ۱۳۹۳/۳/۱۵ پذیرش: ۱۳۹۳/۴/۲۳ انتشار برخط: ۱۳۹۵/۱۲/۸
مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز، فروردین ۱۳۹۶؛ ۳۹(۱): ۵۷-۵۰

چکیده

زمینه: کتواسیدوز دیابتی (DKA) یکی از اورژانس‌های هیپرگلیسمیک دیابت است که اساس درمان آن، تزریق انسولین گولار می‌باشد. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر افزودن انسولین گلارژین در روند بهبودی بیماران DKA انجام گرفت.
روش کار: در یک کارآزمایی بالینی تصادفی بر روی ۴۰ بیمار با DKA، ۲۰ بیمار رژیم استاندارد گرفتند و برای ۲۰ بیمار در کنار رژیم استاندارد، گلارژین به صورت زیر جلدی و به مقدار ۰/۴ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، تزریق شد.
یافته‌ها: میانگین مدت زمان خروج بیمار از DKA در گروه مورد ۱۳/۷۷ ± ۶/۱۰ و در گروه شاهد ۱۶/۹۱ ± ۶/۴۹ ساعت بود (P=۰/۱۲۳). متوسط مقدار انسولین رگولار دریافتی تا زمان خروج از DKA در گروه مورد ۴۵/۶ ± ۸۴/۸ و در گروه کنترل ۹۱/۶ ± ۱۱۶/۵ واحد بود (P=۰/۱۷). موارد هیپوکالمی (P=۱) و هیپوگلیسمی (P=۱) در دو گروه تفاوتی نداشت.
در گروه شاهد ۵۱٪ و در گروه مورد ۳۵٪ قند خونها تا ۲۴ ساعت بعد از قطع انفوزین انسولین بالای ۱۸۰ بودند (P=۰/۰۴۶). میانگین مدت زمان بستری در گروه مورد ۱/۸۸ ± ۵/۱ روز و در بیماران گروه کنترل ۲/۱۹ ± ۵/۹ روز بود (P=۰/۲۲۵).
نتیجه گیری: علاوه بر کردن انسولین گلارژین به رژیم استاندارد درمان DKA، بدون تحمیل حملات هیپوگلیسمی و هیپوکالمی، موارد هیپرگلیسمی برگشتی را کاهش داد. متوسط زمان خروج از DKA، مقدار انسولین رگولار مصرفی و مدت بستری نیز کاهش پیدا می‌کند ولی احتمالاً بدلیل شرایط مطالعه (مونیتورینگ دقیق بیماران) و تعداد نمونه‌ها این دو مورد از نظر آماری معنی‌دار نبودند. مطالعات بیشتر توصیه می‌شود.

کلیدواژه‌ها: DKA، گلارژین، درمان

نحوه استناد به این مقاله: علی‌عسگرزاده، بهرامی، ا. هوشیار، ج. تأثیر انسولین گلارژین در روند بهبودی بیماران مبتلا به کتواسیدوز دیابتی. مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز. ۱۳۹۶؛ ۳۹(۱): ۵۷-۵۰.

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است.

این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی تبریز تحت مجوز کرییتیو کامنز (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

مقدمه

دیابت قندی یکی از شایعترین بیماری‌ها در سطح جهان است، به طوری که در دنیا، ۲۸۵ میلیون نفر در سال ۲۰۱۰ به این بیماری مبتلا بوده‌اند و تخمین زده می‌شود ۵۹۲ میلیون نفر تا سال ۲۰۳۵ به این بیماری مبتلا شوند (۱-۲).

در ایران ۸/۴۳ درصد جمعیت ۲۰ تا ۷۹ ساله (۴۳۹۵۹۳۸ نفر) در سال ۲۰۱۳ مبتلا به دیابت بوده‌اند (۲).

کتواسیدوز دیابتی (DKA) یکی از موارد اورژانس ناشی از عوارض حاد هیپرگلیسمی است که در بیماران با هر دو نوع دیابت تیپ ۱، عمدتاً تیپ ۱، اتفاق می‌افتد و سالانه علت بیش از ۱۰۰۰۰۰ تا ۱۶۰۰۰۰ بستری بیمارستانی در ایالات متحده است (۵-۳).

DKA یک وضعیت تهدید کننده حیات است که در آن کاهش شدید انسولین بدن باعث هیپرگلیسمی، لیپولیز شدید، اکسیداسیون کنترل نشده اسیدهای چرب و تولید اجسام کتون (بتا هیدروکسی بوتیرات، استو استات و استون) می‌شود. نتیجه این فرایند اسیدوز متابولیک، دهیدراتاسیون و کاهش الکترولیت‌های بدن است (۶). اساس درمان کتواسیدوز دیابتی تزریق انسولین سریع‌الاثراست، تا زمان خروج از DKA انفوزیون وریدی انسولین رگولار، روش ارجح درمان می‌باشد، سپس بیمار روی تزریق زیر جلدی انسولین فرار می‌گیرد (۵).

انسولین رگولار وریدی نیمه عمر کوتاه در حد چند دقیقه دارد، نیاز به پمپ انفوزیون داشته و با افزایش هزینه بستری و کار پرستاری همراه است (۷). انسولین گلارژین (Insulin Glargine) انسولین طولانی اثری است که به صورت زیر جلدی و یک‌بار در روز در مبتلایان به دیابت تیپ ۱ یا ۲ تزریق می‌شود؛ شروع اثر حدود یک ساعت دارد و غلظت نسبتاً پایداری از انسولین در طی ۲۴ ساعت ایجاد می‌کند (۷،۸). با توجه به این ویژگی‌های فارماکولوژیکی انسولین گلارژین، گفته می‌شود که ممکن است انتقال از مرحله انفوزیون وریدی انسولین به درمان زیر جلدی در مبتلایان به DKA را تسهیل کند (۹) به طوری که انجمن دیابت بریتانیا توصیه می‌کند چنانچه بیمار مبتلا به DKA از قبل انسولین طولانی اثر [گلارژین یا دتیمیر (Detemir)] می‌گرفته باید در فاز DKA با همان دوز معمول آنرا ادامه داد (۱۰). ضمناً، استفاده از تزریق زیر جلدی انسولین گلارژین به مقدار ۰/۲ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در کنار انفوزیون انسولین رگولار، Safe گزارش شده است (۱۱).

با توجه به نیمه عمر پایین انسولین رگولار وریدی و احتمال بودن خطاهائی همچون قطع موقت انفوزیون به دلیل مشکلات دستگاه یا پرسنل که تأثیر نامطلوبی در روند بهبودی DKA ممکن است داشته باشد، احتمال دارد افزودن انسولین طولانی اثر به درمان استاندارد از این خطرات پیشگیری کند. لذا این مطالعه با هدف بررسی تأثیر افزودن انسولین گلارژین به رژیم استاندارد DKA در روند بهبودی بیماران مبتلا به کتواسیدوز دیابتی طراحی و اجرا شد.

روش کار

در یک مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی (RCT)، ۴۰ بیمار مبتلا به کتواسیدوز دیابتی که واجد شرایط ورود به مطالعه بودند به صورت یک در میان در دو گروه مداخله و کنترل، (۲۰ بیمار در هر گروه) مورد مطالعه قرار گرفتند.

مطالعه از اول فروردین تا اول دی ماه سال ۱۳۹۲ ه. ش. در بخش بیماری‌های غدد و متابولیسم بیمارستان آموزشی، درمانی و تحقیقاتی امام رضا (ع) انجام شد. شرایط ورود به مطالعه عبارت بودند از: داشتن تشخیص قطعی کتواسیدوز دیابتی بر اساس کرایتریاهای انجمن دیابت آمریکا، سن بیشتر از ۱۲ سال و رضایت برای شرکت در مطالعه. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: هیپوتانسیون پایدار (فشار

خون سیستولیک کمتر از ۸۰ میلی‌متر جیوه علی‌رغم دریافت یک لیتر نرمال سالین)، انفارکتوس حاد قلبی، نارسائی پیشرفته کلیوی، نارسائی پیشرفته کبدی، بیماران نیازمند به اقدام جراحی اورژانس، حاملگی و عدم رضایت برای شرکت در مطالعه.

معیارهای آزمایشگاهی تشخیص DKA عبارت بودند از: غلظت قند پلاسمایی بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، بیکربنات سرمی پایین‌تر از ۱۸ میلی‌مول در لیتر، PH کمتر از ۷/۳ و مثبت بودن سرم یا ادرار از نظر کتون (۵).

معیارهای خروج از DKA عبارت بودند از: رسیدن PH به بالاتر از ۷/۳، بیکربنات به بالاتر از ۱۵ میلی‌مول در لیتر و گلوکوز پلاسمایی به کمتر از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر (۵).

افزایش قند خون برگشتی یا Rebound Hyperglycemia بصورت قند خونی که تا فاصله ۲۴ ساعت بعد از قطع انفوزیون انسولین رگولار، بیشتر از ۱۸۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر باشد تعریف شد و هیپوگلیسمی بصورت قند خون کمتر از ۷۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر.

در گروه مداخله، بیماران انسولین طولانی اثر گلارژین ساخت شرکت SANOFI را علاوه بر درمان استاندارد کتواسیدوز دیابتی که شامل انفوزیون وریدی و مداوم انسولین رگولار است، دریافت کردند، به این صورت که تا سه ساعت بعد از شروع انسولین رگولار وریدی، انسولین گلارژین با دوز ۰/۴ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت زیر جلدی تزریق می‌شد. و در صورت عدم خروج بیمار از DKA به فواصل ۲۴ ساعته، دوز انسولین گلارژین تکرار می‌گردید.

گروه کنترل فقط درمان کتواسیدوز دیابتی را دریافت کردند (۵). در طول درمان در هر دو گروه، زمانی که قند خون به کمتر از ۲۵۰ می‌رسید، ۲۵۰-۱۵۰ سی‌سی در ساعت انفوزیون مایع وریدی شامل سرم نیم نرمال (۰/۴۵/NaCl) و دکستروز ادامه می‌یافت، نصف حجم دریافتی مذکور جهت حفظ قند خون بین ۱۵۰-۲۵۰ mg/dl از دکستروز ۱۵٪-۵٪ انتخاب می‌شد.

بعد از شروع درمان، ادامه درمان در هر دو گروه یکسان بوده و هر دو از نظر یافته‌های آزمایشگاهی و بالینی مطابق با فرم ضمیمه مقاله، (Modified DKA Flow sheet) فرم تغییر یافته انجمن دیابت آمریکا) مورد پایش قرار می‌گرفتند و پارامترهای مربوطه بر اساس پرسشنامه ضمیمه ثبت می‌گردید.

مقدار نیاز کل به انسولین رگولار و مدت زمان خارج شدن از وضعیت کتواسیدوز بررسی شده و در دو گروه مورد مقایسه قرار گرفت. همپوشانی یک ساعته بین اولین تزریق زیر جلدی انسولین رگولار و انفوزیون انسولین رعایت شده و به منظور منظم بودن و یکسان بودن فواصل تزریق انسولین رگولار زیر جلدی، قطع انفوزیون انسولین رگولار در یکی از ساعت‌های ۶، ۱۲، ۱۸، ۲۴ صورت می‌گرفت، تا ۲۴ ساعت بعد بیمار انسولین رگولار زیر جلدی ۰/۸-۰/۵ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در روز، منقسم در چهار نوبت (۱۲-۶ واحد هر ۶ ساعت) دریافت می‌کرد. قبل از تزریق انسولین قند خون چک می‌شد و در صورت قند خون بالای ۱۴۰ میلی‌گرم، به ازای هر ۴۰ میلی‌گرم ۲ واحد به انسولین رگولار دریافتی (حد اکثر ۱۲ واحد) اضافه می‌شد.

داده‌های حاصل از این مطالعه با استفاده از روش‌های آماری توصیفی شامل فراوانی، درصد و میانگین \pm انحراف معیار مورد تحلیل توصیفی قرار گرفت. برای مقایسه موارد متغیرهای کیفی بین دو گروه مداخله و کنترل از آزمون اماری تحلیل فراوانی Chi-square و در صورت نیاز، فیشر و در موارد کمی آزمایشگاهی از آزمون اماری تحلیل میانگین Independent T Test بعد از بررسی نرمال بودن توزیع داده‌ها استفاده گردید. برای مقایسه مقادیر قبل و بعد از تست

دیابتی، سرماخوردگی و سینوزیت، پیلوفریت، گاستروانتریت. پارامترهای اولیه آزمایشگاهی بیماران دو گروه در بدو مراجعه در جدول ۱ نشان داده شده است. کتون ادرار در ۲ نفر از بیماران گروه شاهد ۱ مثبت و در بقیه ۳-۲ مثبت بود. زمان رسیدن به قند خون کمتر از ۲۵۰ میلیگرم در دسی لیتر: این زمان در گروه مورد $2/1 \pm 5/3$ ساعت و در گروه شاهد $2/2 \pm 5/2$ ساعت بود ($P=0/88$).

هیپوکالمی حین درمان: ۳ نفر از گروه شاهد و ۴ نفر از گروه مورد حین درمان دچار هیپوکالمی شدند ($P=1$). قندخونهای زیر ۷۰ میلیگرم در دسی لیتر: در گروه مورد ۷ حمله هیپوگلیسمی در پنج نفر دیده شد و در گروه شاهد ۴ حمله در ۴ نفر ($P=1$). متوسط مقدار انسولین رگولار دریافتی تا زمان خروج از DKA در گروه مورد $45/6 \pm 84/8$ واحد و در گروه کنترل $91/6 \pm 116/5$ واحد می باشد ($P=0/17$). میانگین مایع وریدی دریافتی بیمار در گروه مورد $1245/76 \pm 5141/25$ سی سی و در بیماران گروه کنترل $1335/27 \pm 5592/50$ سی سی بود ($P=0/276$).

متوسط زمان اصلاح اسیدوز و خروج بیمار از DKA در بیماران گروه مورد $6/10 \pm 13/77$ ساعت و در بیماران گروه شاهد $6/49 \pm 16/91$ ساعت بود ($P=0/123$). در گروه مورد بطور متوسط $1/4 \pm 1/4$ قند خون (۳۵٪) از ۴ قند خون چک شده و در گروه شاهد $0/94 \pm 2/05$ قند خون (۵۱٪) از ۴ قند خون چک شده تا ۲۴ ساعت بعد از قطع انفوزین انسولین بالای ۱۸۰ بودند که از نظر آماری معنی دار بود ($P=0/046$). میانگین مدت زمان بستری در گروه مورد $5/1 \pm 5/9$ روز و در بیماران گروه کنترل $2/19 \pm 5/9$ روز بود ($P=0/225$). ۲ نفر از بیماران گروه مورد و یک نفر از گروه شاهد بیکربنات دریافت کردند. سیر تغییرات بیکربنات، PH و قند خون حین درمان تا خروج از DKA در نمودارهای ۱ تا ۳ نشان داده شده است.

آماره Paired-samples T-Test استفاده شد. از نرم افزار SPSS-17win برای تجربه و تحلیل آماری استفاده کردیم. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ در تمامی مراحل مطالعه معنی دار در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی: قبل از شروع مطالعه با دادن توضیحات کامل در مورد اهداف از بیماران یا همراه نزدیک آنان رضایت کتبی اخذ شد. در این طرح بیماران طبق پروتکل درمانی کنترل DKA درمان شدند و هیچ هزینه اضافی بر بیماران تحمیل نگردید و هزینه تامین انسولین گلارژین به عهده مجری بود. پروتکل این مطالعه به تصویب کمیته اخلاق دانشگاه محل انجام رسیده بود.

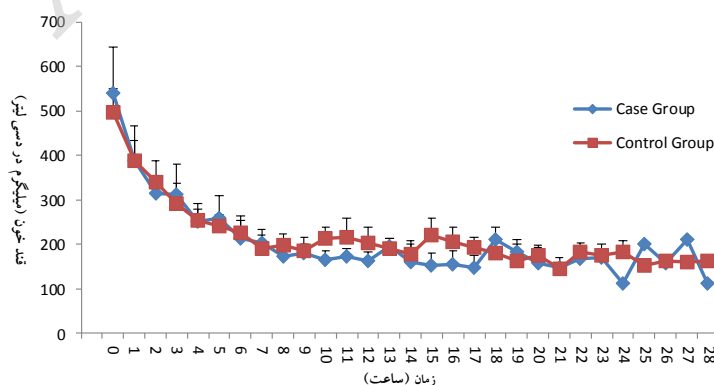
یافته ها

میانگین سنی بیماران در گروه مورد $29/65 \pm 13/60$ سال و در گروه شاهد $29/25 \pm 15/69$ سال بود ($P=0/932$). میانگین BMI بیماران گروه مورد $21/06 \pm 2/92$ و در بیماران گروه شاهد $22/29 \pm 3/42$ بود ($P=0/32$). ۱۸ نفر (۹ نفر از بیماران گروه مورد و ۹ نفر از بیماران گروه شاهد) از بیماران مرد و ۲۲ نفر (۱۱ نفر از بیماران گروه مورد و ۱۱ نفر از بیماران گروه شاهد) زن بودند ($P=1$). در کل، ۳۳ نفر (۱۷ نفر از بیماران گروه مورد و ۱۶ نفر از بیماران گروه شاهد) از بیماران مبتلا به دیابت تیپ I، ۷ نفر (۳ نفر از بیماران گروه مورد و ۴ نفر از بیماران گروه شاهد) از بیماران مبتلا به دیابت تیپ II بودند ($P=1$). عامل DKA ۱۶ نفر از بیماران مورد جدید دیابت بودند (۷ نفر از گروه مورد، ۹ نفر از گروه شاهد)، در ۱۷ نفر از بیماران (۱۱ نفر از گروه مورد، ۶ نفر از گروه شاهد) عامل DKA، دل بستگی پایین بیمار برای رعایت شیوه کنترل دیابت و مصرف مناسب انسولین بود. در ۷ نفر علل زیر شناسائی شدند: ۲ نفر از گروه مورد پانکراتیت حاد و پیلوفریت حاد. ۵ نفر از گروه شاهد پنومونی، عفونت زخم پای

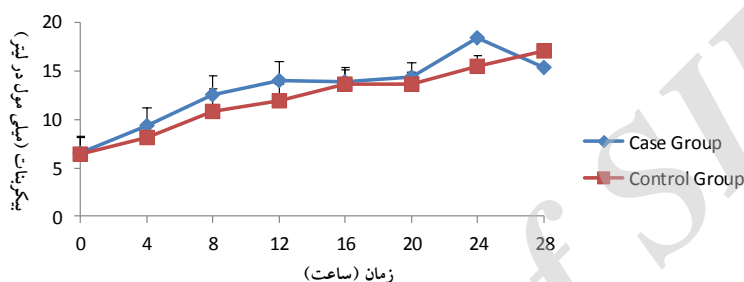
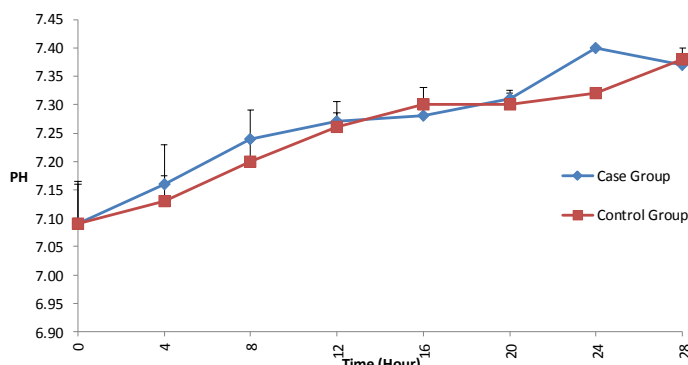
جدول ۱: یافته های آزمایشگاهی بیماران در بدو مراجعه در بین دو گروه*

P	گروه		
	شاهد	مورد	
۰/۴۱۳	$497/90 \pm 102/67$	$540/95 \pm 208/62$	قند خون mg/dl
۰/۹۷۴	$7/09 \pm 0/14$	$7/09 \pm 0/15$	PH سرم
۰/۹۰۱	$6/37 \pm 3/49$	$6/51 \pm 3/34$	HCO_3 mEq/l
۰/۷۴۲	$1/42 \pm 0/37$	$1/46 \pm 0/29$	کراتینین mg/dl
۰/۹۱۹	$20/42 \pm 9/52$	$20/69 \pm 6/91$	BUN(mg/dl)
۰/۷۹۵	$4/59 \pm 0/59$	$4/65 \pm 0/74$	(mEq/l) K
۰/۹۱۱	$137/10 \pm 4/83$	$136/95 \pm 3/59$	(mEq/l) Na
۰/۵۷۴	$12/88 \pm 2/41$	$12/31 \pm 2/40$	%HbA1c

*مقادیر به صورت میانگین \pm SD نشان داده شده است.



نمودار ۱: میزان قند خون های بیماران مورد مطالعه در دو گروه در طول مدت درمان



بحث

حمله در هر گروه) وجود نداشت و مدت زمان بستری در بیمارستان مشابه بود، $6/9 \pm 4$ ، $6/1 \pm 4$ ، $7/1 \pm 5$ روز (۱۸). در سال ۲۰۰۶، Eroz و همکاران ۲۰ بیمار مبتلا به DKA را به دو گروه ۱۰ نفره تقسیم کردند و برای یک گروه انسولین رگولار وریدی و برای گروه دیگر لیسپرو زیر جلدی هر ساعت تزریق کردند؛ مدت زمان خروج از DKA در دو گروه مشابه بود، (به ترتیب $13/2 \pm 7/5$ و $14/8 \pm 7/8$ ساعت) (۱۹). Della و همکاران در دانشگاه ساوثپائولوی برزیل در سال ۲۰۰۵ با بررسی اثر انسولین های سریع الاثر در درمان DKA بیان کردند که استفاده از این نوع انسولین ها در درمان DKA موثر، safe و مقرون به صرفه است (۲۰). بر خلاف آنالوگهای کوتاه اثر، تاثیر آنالوگهای طولانی اثر انسولین در درمان DKA کمتر مطالعه شده است. Shankar و همکاران، ۱۲ کودک مبتلا به DKA متوسط تا شدید را که تا فاصله ۶ ساعت بعد از شروع انسولین رگولار وریدی، به درمان آنها انسولین گلارژین علاوه شده بود با ۵۹ کودکی که فقط انسولین وریدی رگولار دریافت کرده بودند از نظر متغیرهایی همچون زمان خروج از DKA و مقدار کل انسولین وریدی دریافتی مقایسه کردند و نتیجه مطالعه این بود که علاوه کردن انسولین گلارژین به درمان استاندارد DKA به طور قابل ملاحظه‌ای زمان خروج از DKA و نیاز به انسولین وریدی را کاهش می‌دهد، زمان خروج از DKA در گروه درمان استاندارد $6/2 \pm 17/1$ و در گروه مورد مطالعه $2/4 \pm 12/9$ ساعت بود ($P < 0/001$) (۴). در مطالعه دیگری Parker و همکاران در سال ۲۰۰۹ در بریتانیا ۲۷ ایزوزود داخل بیمارستان DKA را مورد آنالیز قرار دادند. در این مطالعه مشخص شد بیمارانی که به درمان آنها انسولین طولانی اثر (گلارژین، دتمیر)

DKA به عنوان یکی از عوارض حاد و جدی دیابت قندی در ایالات متحده آمریکا از سال ۱۹۹۶ تا ۲۰۰۶، ۳۵٪ افزایش نشان می‌دهد، افزایشی که شاید بیشتر از افزایش در تشخیص خود دیابت قندی باشد (۱۲). دو سوم بیماران DKA مبتلا به دیابت تیپ ۱ و ۳۴٪ مبتلا به دیابت تیپ ۲ می‌باشند، در حدود ۴۰-۲۰٪ کودکان مبتلا به دیابت، قبل از تشخیص دیابت، DKA ظاهر می‌شود (۱۳، ۱۲، ۵).

درمان DKA نیازمند اصلاح دهیدراتاسیون، هیپرگلیسمی، اختلالات الکترولیتی، تشخیص و درمان عامل مستعد کننده و مهم-تر از همه مونیتورینگ دقیق بیمار است (۵). تا سال ۱۹۷۲ به دلیل ترس از مقاومت به انسولین تصور می‌شد دوزهای بالای انسولین (بیشتر یا مساوی ۱۰۰ واحد در ساعت به صورت IV یا زیر جلدی) در درمان DKA لازم است (۱۴)، در دهه ۱۹۷۰، گزارشهای متعددی در خصوص موثر بودن دوزهای پائین انسولین منتشر شد (۱۵ و ۱۶). در سال ۲۰۰۴، Umpierrez و همکاران، ۴۰ بیمار مبتلا به DKA را به دو گروه ۲۰ نفره تقسیم کردند، برای یک گروه انسولین رگولار وریدی و برای گروه دیگر انسولین کوتاه اثر لیسپرو به صورت زیر جلدی تزریق شد؛ مدت زمان خروج از DKA در دو گروه مشابه و به ترتیب 11 ± 3 و 10 ± 3 ساعت بود (۱۷). Umpierrez و همکاران مجدداً در مطالعه ای ۴۵ بیمار مبتلا به DKA را به سه گروه ۱۵ نفره تقسیم کردند و انسولین اسپارت زیر جلدی هر ۱ و هر ۲ ساعت را با انفوزیون انسولین مقایسه کردند؛ تفاوت معنی داری بین سه گروه از نظر مدت زمان خروج از DKA، مقدار نیاز به انسولین، تعداد حملات هیپوگلیسمی (یک

در مطالعه‌ای که ما انجام دادیم ۴۰٪ بیماران مورد جدید دیابت بودند و در ۴۲٪ از افراد Poor compliance و عدم مصرف انسولین مناسب مشهود بود. بسته به مطالعات، تشخیص دیابت نوع یک در ۸۷ تا ۸۰ درصد موارد بعد از ظهور DKA صورت می‌گیرد (۲۷ و ۲۸). به نظر می‌رسد عدم امکان بیان واضح علایم در کودکان به ویژه زیر ۵ سال، عدم آشنایی والدین و پرسنل درمانی با تظاهرات و علایم کتواسیدوز دیابتی، میتواند در افزایش تظاهر DKA قبل از تشخیص دیابت تاثیرگذار باشد (۲۹).

نظر به اینکه ما در مطالعه خودمان افراد زیر ۱۲ سال را وارد نکرده بودیم مشکل در بیان علائم نمی‌تواند به عنوان توجیهی جهت درصد نسبتاً بالای موارد جدید دیابت باشد؛ این مساله بیشتر مربوط به عدم آشنایی والدین با علائم دیابت و کم دقتی پرسنل درمانی در تشخیص دیابت مربوط می‌شود افرادی در مطالعه ما وجود داشتند که قبل از تشخیص DKA چند بار به مراکز درمانی مراجعه کرده بودند اما دیابت آنها و حتی DKA آنها در زمان مناسب تشخیص داده نشده بود.

استفاده از دوز پایین انسولین در درمان DKA باعث کاهش شیوع هیپوکالمی و هیپوگلیسمی شده است (۳۰)، در سه مطالعه‌ای که در آنها از انسولین گلازژین به عنوان انسولین زمینه در درمان DKA استفاده شده بود (۸،۴،۲۲)، در هیچکدام شیوع هیپوکالمی حین درمان ذکر نشده است. در مطالعه ما ۱۵٪ از بیماران گروه شاهد و ۲۰٪ از بیماران گروه مورد حین درمان هیپوکالمی خفیف به هم زدند ($P=0/6$). روشن است که گلازژین از این نظر بدون خطر است و شیوع هیپوکالمی حین درمان را افزایش نمی‌دهد.

از سه مطالعه فوق‌الذکر شیوع هیپوگلیسمی حین درمان در دو مطالعه بررسی شده است (۴،۲۲)، در مطالعه Shanker و همکاران در سال ۲۰۰۷، اشاره شده است که هیچ بیماری حین درمان DKA (چه گروه دریافت کننده انفوزیون رگولار و چه گروه دریافت کننده انفوزیون رگولار بعلاوه گلازژین) دچار هیپوگلیسمی نشد (۴). در مطالعه Doshi و همکاران، در سه نفر از گروه مورد چهار حمله هیپوگلیسمی اتفاق افتاده بود و در گروه شاهد دو حمله هیپوگلیسمی در دو نفر (۲۲). در مطالعه ما در گروه مورد ۷ ایزود هیپوگلیسمی در ۵ نفر روی داد و در گروه شاهد ۴ ایزود هیپوگلیسمی در ۴ نفر ($P=0/4$). مشخص است که علاوه کردن گلازژین با دوز ۰/۴ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به درمان استاندارد کتواسیدوز دیابتی شیوع هیپوگلیسمی را معنی دار افزایش نمی‌دهد. در مطالعه ما متوسط مقدار توتال انسولین رگولار وریدی تا زمان خروج از DKA در گروه مورد ۸۴/۸ واحد بود و در گروه شاهد ۱۶/۵ واحد. نظر به اینکه مطالعه Shanker و همکاران (۴)، روی کودکان و نوجوانان انجام شده بود و نیز ما در مطالعه خودمان بعد از رسیدن قند خون به حد ۲۵۰ میلیگرم در دسی لیتر سعی می‌کردیم با دادن دکستروز ۱۵-۵٪ دوز انسولین را تا حد امکان کاهش ندهیم، لذا بیشتر بودن دوز انسولین رگولار وریدی در مطالعه ما قابل توجیه است. مدت زمان اصلاح اسیدوز بطور متوسط ۱۲ ساعت ذکر شده است (۵). این زمان در مطالعه Shanker و همکاران (۴)، در گروه مورد ۱۲/۴ ساعت و در گروه کنترل ۱۷/۱ ساعت بود ($P<0/01$). در مطالعه Doshi و همکاران (۲۲) زمان رسیدن به نقطه اصلاح آنیون گپ به عنوان هدف اولیه مطالعه انتخاب شده بود، که این زمان در گروه مورد

افزافه شده بود کاهش قابل ملاحظه‌ای در طول مدت بستری بیمارستانی داشتند ($P=0/02$) (۸). در سال ۲۰۱۲، Elisa و همکاران در ایالات متحده مطالعه آینده نگری انجام دادند با این هدف که علاوه کردن انسولین گلازژین زیر جلدی به انفوزیون وریدی انسولین رگولار در بیماران دیابتی، از هیپوگلیسمی برگشتی بعد از قطع انفوزیون انسولین ممکن است جلوگیری کند؛ ۶۱ بیمار وارد مطالعه شدند، ۲۵ نفر از بیماران مبتلا به DKA بودند. تا ۱۲ ساعت بعد از قطع انفوزیون انسولین در گروه مورد (گروه دریافت کننده انسولین رگولار وریدی بعلاوه گلازژین) حداقل یک مورد قند خون بالای ۱۸۰ میلی گرم در دسی لیتر (هیپوگلیسمی برگشتی) در ۳۳/۳٪ افراد دیده شد و در گروه کنترل (فقط انسولین وریدی) در ۹۳/۵٪ افراد ($P<0/01$). از نتایج قابل توجه مطالعه این بود که علاوه کردن انسولین گلازژین به انسولین وریدی روش مطمئن و سالمی است که بطور قابل ملاحظه‌ای از هیپوگلیسمی برگشتی جلوگیری می‌کند و موجب افزایش خطر هیپوگلیسمی نمی‌شود (۱۱).

Marshall و همکاران با مطالعه بر روی نمونه حیوانی مبتلا به DKA با بررسی اثرات استفاده از انسولین گلازژین به صورت زیر جلدی و داخل عضلانی در DKA، بیان کردند که انسولین گلازژین درمان موثری برای DKA می‌باشد (۲۱). در مطالعه Doshi و همکاران بر روی ۴۰ بیمار مبتلا به DKA، ۲۱ بیمار در گروه کنترل و ۱۹ بیمار در گروه مورد، هر دو گروه درمان استاندارد DKA را دریافت کردند. برای گروه مورد علاوه بر درمان استاندارد DKA، انسولین گلازژین هم به صورت زیر جلدی و به مقدار ۰/۳ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن تا دو ساعت بعد از تشخیص DKA تزریق شد. هدف اصلی این مطالعه زمان رسیدن به نقطه اصلاح آنیون گپ بود، که تفاوت معنی داری بین دو گروه مشاهده نگردید، [$11/6 \pm 8/2$ ساعت در گروه مورد و $13 \pm 8/5$ ساعت در گروه شاهد، ($P=0/48$)] (۲۲).

بیشتر مبتلایان به DKA بین ۴۴-۱۸ سال می‌باشند (۵۶٪)، ۲۴٪ بین ۶۵-۴۵ سال و ۱۸٪ زیر ۲۰ سال (۵). در مطالعه ما هم ۵۵٪ افراد بین ۴۴-۱۸ سال بودند، ۲۵٪ بین ۶۵-۴۴ سال و ۲۰٪ زیر ۱۸ سال، که بسیار شبیه به درصدهای مذکور است. دو سوم بیماران DKA مبتلا به دیابت تیپ ۱ می‌باشند و ۳۴٪ مبتلا به دیابت تیپ ۲، ۵۰٪ خانم هستند (۱۳،۱۲،۵). DKA شایعترین علت مرگ در در کودکان و نوجوانان مبتلا به دیابت نوع ۱ می‌باشد و نیمی از علل مرگ بیماران دیابتی زیر ۲۴ سال را تشکیل می‌دهد (۲۳ و ۲۴). در بالغین مبتلا به DKA، مرگ ناشی از کتواسیدوز دیابتی کمتر از ۱٪ می‌باشد (۱۲)، اما مرگ بالای ۵٪ در افراد مسن و افراد واجد یک بیماری دیگر تهدید کننده حیات گزارش شده است (۲۵ و ۲۶). در مطالعه ما هم درصد قابل توجهی از مبتلایان به DKA همانطور که انتظار می‌رفت مبتلا به دیابت تیپ ۱ بودند (۸۲٪) و دیابت تیپ ۲ در ۱۷٪ از بیماران وجود داشت. ۵۵٪ از بیماران مطالعه ما خانم بودند و خوشبختانه هیچکدام از بیماران فوت نکردند و میزان مورتالیتی صفر بود. میانگین BMI در گروه مورد $21/06$ (kg/m^2) و در گروه شاهد $22/29$ (kg/m^2) بود، با توجه به اینکه فقط ۱۰٪ از بیماران، دیابت تیپ ۲ داشتند بالا نبودن BMI قابل توجیه است.

بدن وجود دارد این اختلاف قابل توجیه است. مدت زمان بستری در اکثر مطالعات ۳۳/۴ تا ۴/۸ روز ذکر شده است (۱۷،۱۸،۲۲) بدون تفاوت معنی دار بین گروههای مورد و شاهد، در مطالعه ما هم متوسط زمان بستری بیمارستانی در گروه مورد ۵/۱ روز و در گروه شاهد ۵/۹ روز بود ($P=0/2$).

از نکات قوت مطالعه ما قابل ذکر است که مطالعه به صورت یک Randomized Clinical Trial بود، افراد هر دو گروه از نظر متغیرهای دموگرافیک کاملاً با همسان بودند، افراد دو گروه از نظر پارامترهای اولیه آزمایشگاهی کاملاً با هم همسان بودند، مبتلایان به DKA با هر شدتی (خفیف، متوسط، شدید) وارد مطالعه شدند و برای اولین بار بیشترین مقدار دوز انسولین گلازژین (۰/۴ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) همزمان با انسولین رگولار وریدی استفاده شد و مشخص گردید که این مقدار دوز بدون خطر است، در مطالعات قبلی حداکثر ۰/۳ واحد به ازای هر کیلوگرم وزن بدن استفاده شده بود. از محدودیت های مطالعه می توان به کم بودن حجم نمونه، عدم استفاده از پلاسبو برای گروه کنترل و فقدان کورسازی در مطالعه اشاره کرد.

نتیجه گیری

علاوه کردن انسولین گلازژین به رژیم استاندارد DKA بدون تحمیل حملات هیپوگلیسمی و هیپوکالمی، متوسط زمان خروج از DKA را ۳/۱ ساعت کاهش داد، اما از نظر آماری معنی دار نبود، ضمناً به طور معنی داری قندخونهای بیشتر از ۱۸۰ mg/dl تا ۲۴ ساعت بعد از قطع انفوزیون را کاهش داد، اما تأثیری روی مدت زمان بستری در بیمارستان نداشت و باعث ترخیص زودتر نشد. دلیل معنی دار نبودن زمان خروج از DKA به نظر می رسد مربوط به کم بودن حجم نمونه مورد مطالعه و نیز مربوط به مونیتورینگ دقیق بیماران DKA در هر دو گروه باشد که نتیجه آن تنظیم دقیق انسولین و مایعات دریافتی بود. شاید در بخشهای جنرال در شرایط غیر کارآزمایی بالینی (بدون دخالت مستقیم محقق در درمان) افزودن انسولین گلازژین به پروتکل درمانی DKA اثرات مفید بارزتری از خود نشان بدهد.

پیشنهادات: نظر به نکات ضعف مطالعه پیشنهاد می شود مطالعاتی با حجم نمونه بالا در مراکز متعدد در خصوص تعیین تأثیر انسولین گلازژین در روند بهبودی بیماران مبتلا به DKA انجام شود.

(گروه تحت درمان با انفوزیون انسولین رگولار بعلاوه گلازژین) ۱۱/۶ ساعت و در گروه کنترل (فقط انفوزیون رگولار) ۱۱/۷ ساعت بود ($P=0/48$). در مطالعاتی که انسولین رگولار وریدی با آنالوگهای سریع الاثر زیر جلدی انسولین مقایسه شده است (۲۹-۲۶) زمان اصلاح اسیدوز در گروه مورد (انسولین سریع الاثر تنها) بین ۱۰ تا ۱۸ ساعت و در گروه کنترل (فقط انسولین رگولار وریدی) ۱۱ الی ۱۳/۲ ساعت بوده است. در مطالعه ما مدت زمان اصلاح اسیدوز و خروج بیمار از DKA در گروه مورد ۱۳/۷ ساعت و در گروه شاهد ۱۶/۹۱ ساعت بود. همانطور که پیشتر اشاره شد، مقدار اولیه HCO_3 و PH در بیماران ما کمتر از مقادیر متوسط عنوان شده است (۵) و بیشتر بودن زمان اصلاح اسیدوز از ۱۲ ساعت قابل توجیه است. هر چند در مطالعه ما هم، بیماران گروه مورد ۳/۱ ساعت زودتر از DKA خارج شدند، اما این کوتاهی زمان از نظر آماری معنی دار نبود ($P=0/123$). در مطالعه Doshi و همکاران (۲۲) هم زمان رسیدن به نقطه اصلاح آنیون گپ بین دو گروه معنی دار نبود ($P=0/48$). اختلاف نتایج مطالعه Doshi و همکاران (۲۲) و مطالعه ما با مطالعه Shanker و همکاران (۴) به نظر می رسد مربوط به تعداد نمونهها باشد. هم در مطالعه ما و هم در مطالعه Doshi و همکاران (۲۲) ۴۰ نفر وارد مطالعه شده بودند، اما در مطالعه Shanker و همکاران (۴) ۷۱ نفر. علاوه براین در مطالعه ما تعداد افراد هر دو گروه مساوی بودند و همین تساوی هم در مطالعه Doshi و همکاران (۲۴) وجود داشت، در صورتی که در مطالعه Shanker و همکاران (۴) در گروه مورد ۱۲ نفر قرار گرفته بود و در گروه شاهد ۵۹ نفر.

در مطالعه Hisa و همکاران در سال ۲۰۱۲ در دانشگاه کلرادو ایالات متحده آمریکا، تا ۱۲ ساعت بعد از قطع انفوزیون انسولین در گروه مورد (گروه دریافت کننده انسولین رگولار وریدی بعلاوه گلازژین) حداقل یک مورد قند خون بالای ۱۸۰ میلیگرم در دسی لیتر (هیپرگلیسمی برگشتی) در ۳۳/۳٪ افراد بود و در گروه کنترل (فقط انسولین وریدی) در ۹۳/۵٪ افراد $P<0/001$ (۱۱).

در مطالعه ما ۸/۵٪ افراد گروه مورد و ۹/۵٪ افراد گروه شاهد حداقل یک قند خون بالای ۱۸۰ mg/dl تا ۲۴ ساعت بعد از قطع انفوزیون انسولین داشتند، اما میانگین درصد قندخونهای بالای ۱۸۰ mg/dl در گروه مورد ۳/۵٪ و در گروه کنترل ۵/۱٪ بود، که از نظر آماری معنی دار است ($P=0/045$)، با توجه به این که تا ساعاتی بعد از قطع انفوزیون انسولین رگولار، انسولین گلازژین در

References

1. Longo DL, Kasper DL, Jameson JL, Fauci AS, Hauser SL. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York, Mc Graw Hill. 2012: 2968-2969. doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01837.x
2. International Diabetes Federation. Available from: www.idf.org/diabetesatlas/introduction.
3. Guiliemro E, Umpierre Z, Sidney J, Dawn S, Patrick M, Trevork K, et al. Insulin Analogs versus Human Insulin in the Treatment of Patients with Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes Care* 2009; **32**: 1164-1169. doi: 10.2337/dc09-0169
4. Shankar V, Haque A, Church well KB, Russell W. Insulin glargine supplementation during early management phase of diabetic ketoacidosis in children. *Intensive Care Med* 2007; **33**: 1173-1178.
5. Kitabchi AE, Umpierrez GE, John MM, Joseph NF. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With diabetes. *Diabetes Care* 2009; **32**(7): 1335-1341. doi: org/10.2337/dc09-9032
6. Sholomo ME, Kennet SP, Reed LA, Henry MK. *William's Textbook of Endocrinology*. 12th ed. Philadelphia, Saunders. 2011: 1453.
7. Maryann M, Esther C. Is Subcutaneous Administration of Rapid-Acting Insulin as Effective as Intravenous Insulin for Treating Diabetic

- Ketoacidosis? *Ann Emerg Med* 2009; **53**: 259-263. doi: 10.1016/j.annemergmed.2008.07.023
8. Victoria P, Salisbury H. Outcomes in adult patients with diabetic ketoacidosis treated on sliding scale insulin with and without supplemental background long acting subcutaneous insulin. *European Journal of Internal Medicine* 2009; **20**: 28-283. doi: 10.1016/S0953-6205(09)60632-4
 9. Leonid B, Louise K, Lior Z, MiriZr, Alan J. New approaches to the use of insulin in patients with diabetic ketoacidosis. *EJINME* 2013; **4**: 2454. doi: 10.1016/j.ejim.2013.01.014
 10. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A. Joint British Diabetes Societies Guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Medicine* 2011; **28**: 508-515.
 11. Hisa E, Seggelk S, Gibbs J. Subcutaneous Administration of Glargine to diabetic patients receiving insulin infusion prevents rebound hyperglycemia. *J clin endocrinol metab* 2012; **97**(9): 3132-3137. doi: 10.1210/jc.2012-1244
 12. Greet VB. *Acute Endocrinology*. New York, Humana Press. 2008: 123.
 13. Robert MK, Bonita FS, Nina FS, Joseph WS, Richard EB. *Nelson text book of Pediatric*. 19th ed. Philadelphia, Saunders. 2011: 1975.
 14. Kitabchi AE. Low-dose insulin therapy in diabetic ketoacidosis: fact or fiction? *Diabetes Metab Rev* 1989; **5**: 337-363.
 15. Sacks HS, Shahshahani M, Kitabchi AE, Fisher JN, Young RT. Similar responsiveness of diabetic ketoacidosis to low-dose insulin by intramuscular injection and albumin-free infusion. *Ann Intern Med* 1979; **90**: 36-42.
 16. Pipers KM, Kumar D, Pei E, Bessman AN. Comparison of continuous and intermittent intravenous insulin therapies for diabetic ketoacidosis. *Diabetologia* 1977; **13**: 317-321. doi: 10.1007/BF01223272
 17. Umpierrez GE, Latif K, Stoeber J. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 2004; **117**: 291-296. doi: 10.1016/j.amjmed.2004.05.010
 18. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin as part. *Diabetes Care* 2004; **27**: 1873-1878. doi: 10.2337/diacare.27.8.1873
 19. Ersoz HO, Ukinc K, Kose M. Subcutaneous lispro and intravenous regular insulin treatments are equally effective and safe for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in adult patients. *Int J Clin Pract* 2006; **60**: 429-433.
 20. Della MT, Steinmetz L, Campos PR, Farhat SC, Schwartzman C, Kuperman H, et al. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2005; **28**(8): 1856-1861. doi: 10.2337/diacare.28.8.1856
 21. Marshall RD, Rand JS, Gunew MN, Menrath VH. Intramuscular glargine with or without concurrent subcutaneous administration for treatment of feline diabetic ketoacidosis. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)* 2013; **23**(3): 286-290.
 22. Doshi PB, Potter AJ, Delos SA, Drger BF, Patel V, et al. Prospective Randomized Trial of Insulin Glargine in Acute Management of Diabetic Ketoacidosis in the Emergency Department: A Pilot Study. *Annals of Emergency Medicine* 2013; **62**(4): 133. doi: 10.1016/j.annemergmed.2013.07.199
 23. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling MA. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: a consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2006; **29**: 1150-2259. doi: 10.2337/dc06-9909
 24. White NH. Diabetic ketoacidosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000; **29**: 657-682. doi: 10.1016/S0889-8529(05)70158-4
 25. Graves EJ, Gillium BS. The National Center for Health Statistics. Detailed diagnoses and procedures: National Hospital Discharge Survey. *Vital Health Stat* 1995; **13**: 130-146.
 26. Malone ML, Gennis V, Goodwin JS. Characteristics of diabetic ketoacidosis in older versus younger adults. *J Am Geriatr Soc* 1992; **40**: 1100-1104.
 27. V. Sadauskaite-Kuehne. Severity at onset of childhood type 1 diabetes in countries with high and low incidence of the condition. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; **55**(3): 247-254. doi: 10.1016/S0168-8227(01)00328-X
 28. Punnose J, Agarwal M, El Khadir A. Childhood and adolescent diabetes mellitus in Arabs residing in the United Arab Emirates. *Diabetes Res Clin Pract* 2002; **55**(1): 29-33. doi: 10.1016/S0168-8227(01)00267-4
 29. Rodacki M, Pereira JR, Nabuco de Oliveira AM, Barone B, Mac Dowell R, Perricelli P, et al. Ethnicity and young age influence the frequency of diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes. *Diab Res Clin Pract* 2007; **78**: 259-262. doi: 10.1016/j.diabres.2007.04.002
 30. Heber D, Molitch ME, Sperling MA. Low-dose continuous insulin therapy for diabetic ketoacidosis. Prospective comparison with "conventional" insulin therapy. *Arch Intern Med* 1977; **137**: 1377-1380.