



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
Main Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2006

Funktionelle Insulintherapie (FIT) beim Typ-1-Diabetes

Pavlicek, V ; Lehmann, R

Abstract: Das Ziel der Insulinbehandlung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 besteht darin, eine nahezu normoglykämische Blutzuckereinstellung unter Vermeidung von schweren Hypoglykämien zu erreichen, um einerseits die Entwicklung von mikro- und makrovaskulären Spätkomplikationen zu vermeiden und andererseits ein optimales körperliches Wohlbefinden zu ermöglichen. Die funktionelle Insulintherapie zusammen mit den heute verfügbaren kurz und lang wirksamen Analoginsulinen stellt eine Therapieoption für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 dar, die dem physiologischen Insulinersatz sehr nahe kommt. Eine weitere Verfeinerung der Insulinabgabe lässt sich mit einer Insulinpumpentherapie erreichen. Die funktionelle Insulintherapie bietet dem Patienten eine größere Autonomie in der Selbstbehandlung und erheblich mehr Flexibilität in der Lebensgestaltung. Umgekehrt ist für ihre erfolgreiche Anwendung eine vermehrte und regelmäßige Blutzuckerselbstkontrolle unabdingbar

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11428-006-0061-7>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-155709>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Pavlicek, V; Lehmann, R (2006). Funktionelle Insulintherapie (FIT) beim Typ-1-Diabetes. *Der Diabetologe*, 2(4):314-320.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s11428-006-0061-7>

Funktionelle Insulintherapie (FIT) beim Typ-1-Diabetes

Das Ziel der Insulinbehandlung beim Typ 1 Diabetes besteht darin, die Blutzuckerstoffwechsellage möglichst zu normalisieren, um einerseits die Entwicklung von diabetischen Folgeerkrankungen zu vermeiden und andererseits ein optimales körperliches Wohlbefinden unter Vermeidung von schweren Hypoglykämien zu erzielen. Um dieses Ziel zu erreichen, muss das fehlende Insulin möglichst physiologisch, d. h. bedarfsgerecht, ersetzt werden.

Die Grundlagen zur Berechnung des Insulinbedarfs wurden in den 1970er Jahren genau ermittelt. Diese Kenntnisse und die Möglichkeit der zuverlässigen Blutzuckerselbstmessung bildeten die Grundlagen für die Entwicklung einer Therapiestrategie nach dem Prinzip des so genannten funktionellen Insulinersatzes, auch funktionelle Insulintherapie (FIT) genannt.

Historie

Die erste konsequente Anwendung eines funktionellen Therapiekonzepts wurde von Richard Bernstein [3] realisiert, einem Arzt und Ingenieur, welcher selbst an Typ-1-Diabetes litt. Er erprobte seine Methode in Zusammenarbeit mit dem Ärzteteam des Diabeteszentrums am Albert-Einstein-Institut und des Montefiore-Krankenhauses, New York, langfristig und publizierte seine Erfahrungen 1981 in einer Monographie [3].

In Europa wurde diese Methode in erster Linie von Waldhäusl [9] und Howorka in Wien systematisch ausgebaut, wobei Schulungsprogramme zum Erlernen dieser Therapie entwickelt und ent-

sprechende Kurse durchgeführt wurden. In der Schweiz wurden ambulante Schulungsprogramme initial von Berger u. Grimm [2] zusammengestellt. Diese werden mittlerweile an allen Universitätskrankenhäusern der Schweiz und von vielen praktizierenden Diabetologen bei der überwiegenden Zahl der Patienten mit Typ-1-Diabetes angewandt.

Prinzip der funktionellen Insulintherapie

Der gesamte Insulinbedarf wird aufgetrennt in:

1. Basalinsulin
Es handelt sich um diejenige Insulinmenge, die erforderlich ist, um eine gute Stoffwechselkontrolle im Fastenzustand, d. h. ohne Zufuhr von Mahlzeiten bzw. Kohlenhydraten, zu garantieren. Die Basalinsulindosis wird mit Hilfe eines ganzen oder zweier halber Fastentage ermittelt. Das Basalinsulin wird entweder durch ein lang wirksames Insulin oder durch eine Insulinpumpe ersetzt (■ Abb. 1).
2. Mahlzeiteninsulin
Gemeint ist die Menge eines kurz wirksamen Insulins, die erforderlich ist, um die aus der Nahrung aufgenommenen Kohlenhydrate zu verstoffwechseln. Die für die Mahlzeiten benötigte Insulindosis wird durch Testmahlzeiten ermittelt und dann nach der Menge der Kohlenhydrate in der Nahrung berechnet (Einheiten Insulin pro 10 g Kohlenhydrate).
3. Korrekturinsulin
Auch hierbei handelt es sich um schnell wirksames Insulin. Blutzuckerwerte, die den gewünschten Be-

reich deutlich übersteigen, werden durch zusätzliche Dosen von rasch wirkendem Insulin korrigiert. Dabei wird angestrebt, den Blutzucker in den Bereich von 5–7 mmol/l (90–126 mg/dl) zu senken. Das Korrekturinsulin kann alleine oder vor einer Mahlzeit zusammen mit dem Mahlzeiteninsulin gespritzt werden.

Die Patienten lernen, meist und vorteilhaft in Gruppen, wie die Mengen dieser Insulinfractionen bestimmt werden und wie die Therapie an körperliche Aktivität durch zusätzliche Einnahme von Kohlenhydraten oder durch Reduktion der Insulindosis oder eine Kombination dieser beiden Maßnahmen angepasst wird.

Die individuellen Regeln für die Insulintherapie werden durch systematische Versuche unter der Anleitung von Diabetologen, Diabetesfachpersonen und ErnährungsberaterInnen ermittelt.

Verwendete Therapeutika

Am Universitätsspital Zürich kommen bei Patienten mit Typ-1-Diabetes v. a. die beiden neuen Analoga Glargin und Detemir als lang wirksame Insuline zum Einsatz, da sie eine stabilere Tag-zu-Tag-Variabilität aufweisen [5], nicht mehr resuspendiert werden müssen und insgesamt weniger Hypoglykämien verursachen als NPH-Insuline [7, 8]. Zusätzlich scheint Detemir auch bezüglich der Gewichtsentwicklung etwas günstiger zu sein [6].

Beim Mahlzeiten- und Korrekturinsulin kommen praktisch nur noch die kurz wirksamen Analoga Lispro, Aspart oder Glulisin zum Einsatz. Sie verursachen weniger Hypoglykämien als Nor-

Hier steht eine Anzeige.



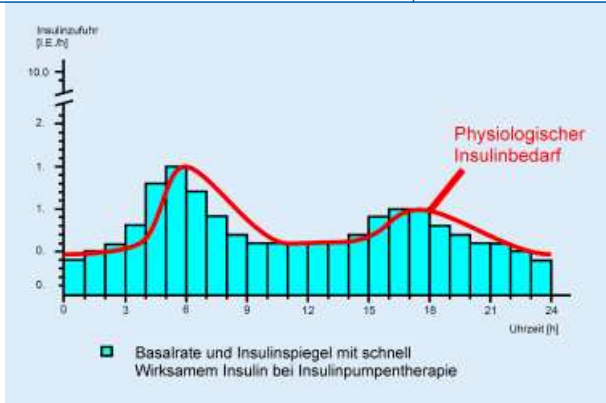


Abb. 1 ◀ Physiologischer basaler Insulinbedarf und Basalrate bei Insulinpumpentherapie, nach Dr. R. Renner, Klinikum München-Bogenhausen

malinsulin und führen zu einer besseren postprandialen Blutzuckerkontrolle [1, 4], machen Zwischenmahlzeiten überflüssig, und ein Spritz-Ess-Abstand ist ebenfalls nicht mehr nötig, was die Anwenderfreundlichkeit stark verbessert.

Durch die neuen Analoginsuline steht dem behandelnden Arzt und dem Patient mit Diabetes eine Therapieoption zur Verfügung, durch die der physiologische Insulinbedarf wesentlich besser imitiert werden kann als mit den bisherigen Insulinen. Durch Insulinpumpen kann diese „physiologische“ Form der Therapie, v. a. der Basalbedarf während der Nacht und in den frühen Morgenstunden, noch wesentlich verfeinert werden.

Vor- und Nachteile der funktionellen Insulintherapie

Die Ziele der funktionellen Insulintherapie bestehen in einer größeren Autonomie bei der Selbstbehandlung der Patienten mit Insulin. Dadurch wird eine große Flexibilität in der Lebensgestaltung erreicht, indem v. a. Zeitpunkt und Menge der Mahlzeiten willkürlich gewählt und verändert werden können. Auch die Anzahl der Hypoglykämien lässt sich mit dieser Therapie vermindern.

Andererseits ist eine vermehrte Blutzuckerselbstkontrolle unabdingbar. Während der Grundeinstellungsphase sind bis zu 8 Blutzuckermessungen täglich erforderlich, für die spätere Behandlung reichen in der Regel 4–5 Messungen/Tag aus.

➤ Regelmäßige ärztliche Kontrollen und Therapieanpassungen sind unerlässlich

Die funktionelle Insulintherapie ermöglicht den Patienten zwar einen hohen Grad an Selbständigkeit, dennoch sind regelmäßige ärztliche Kontrollen zur Überprüfung der Zweckmäßigkeit der gewählten Insulinstrategie, zur regelmäßigen Kontrolle der Blutzuckerstoffwechsellage und der Aufrechterhaltung einer guten Motivation unerlässlich.

Zudem muss das Therapieziel immer wieder den wechselnden Umständen angepasst werden. Zum Beispiel kann es erforderlich sein, den Blutzucker auf ein

Zusammenfassung Mahlzeiten- Auslassversuch

Mit der Fastenzeit kann festgestellt werden, ob das Basisinsulin optimal dosiert ist.

- Gespritzt wird**
 - └ Basalinsulin (Lantus oder 2x Levemir in den Oberschenkel)
 - └ Korrekturinsulin gemäss Blutzucker (Humalog / Novo Rapid)
- Nicht gespritzt wird**
 - └ Essensinsulin (d.h. kein Bolus)
- Gemessen wird**
 - └ 2 bis 3 stündlich der Blutzucker, sofern im Zielbereich (auch in der Nacht sollten mind. 2 Messungen erfolgen)
 - └ 30 Min., 1 Std., 2 Std. und 3 Std. nach Korrektur

Korrigiert wird	BZ < 3.0 mmol/l	20g KH (= 6 Dextroenergen)
	BZ 3.0 -4.0 mmol/l	10 g KH (= 3 Dextroenergen)
	BZ 4.1 – 8.0 mmol/l	keine Korrektur
	BZ 8.1 - 10.0 mmol/l	1 E Humalog / Novo Rapid
	BZ 10.1 - 12.0 mmol/l	2 E Humalog / Novo Rapid
	BZ 12.1 – 14.0 mmol/l	3 E Humalog / Novo Rapid
	BZ > 14.1 mmol/l	4 E Humalog / Novo Rapid

Achtung: nach einer Korrektur mindestens 2 Stunden warten bis zur nächsten Korrektur!

Es wird zwei mal ein halber Fastentag durchgeführt:

1. Auslassen des Abendessens
2. Auslassen des Frühstücks und des Mittagessens

Die testrelevante Zeit ist jeweils nach der ausgelassenen Mahlzeit.

Also:

1. ab dem ausgelassenen Abendessen (z.B. 19.00) bis zum Frühstück (z.B. 8.00)
2. ab dem ausgelassenen Frühstück (z.B. 8.00) bis zum Abendessen (z.B. 19.00)

Vorraussetzung:

- Guter Ausgangswert, d.h. der Blutzucker zu Beginn der Fastenperiode sollte zwischen 4 und 8 mmol/l liegen.
- Die zuletzt eingenommene Mahlzeit sollte nicht fett- und eiweissreich sein (also z.B. keine Pizza, Fondue, Raquelette) und ohne Alkohol.
- Es muss mindestens 1 Liter ungesüsster Tee oder Mineralwasser getrunken werden zur Aufrechterhaltung des Flüssigkeitshaushaltes. Es darf fettarme Boullion getrunken werden. Cola light und Kaffee (ohne Rahm, nur mit Süsstoff) darf maximal 1 Glas bzw. Tasse genommen werden.
- Die körperliche Aktivität sollte während des Fastentages wie üblich sein (keine aussergewöhnliche Aktivität).

24.03.06 V.M., K.M., M.J.

Abb. 2 ▲ Mahlzeitenauslassversuch, Instruktion und Korrekturschema

höheres Blutzuckerniveau einzustellen, wenn vermehrt Hypoglykämien auftreten oder gar eine Hypoglykämiewahrnehmungsstörung vorliegt. Bei bestehender Schwangerschaft sollte die Therapie an den höheren Insulinbedarf angepasst werden.

Die Patienten müssen für die Anwendung der funktionellen Insulintherapie besonders geschult werden, entweder individuell oder besser in einem Kurs zusammen mit anderen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1.

Voraussetzungen für die Durchführung

- Der Patient muss bereit sein, bei der Insulintherapie vermehrte Selbstverantwortung zu übernehmen.
- Er muss seinen persönlichen Insulinbedarf durch gezielte Versuche (Fastentag zur Ermittlung des Basalinsulins, Testmahlzeiten zur Ermittlung des Essensinsulins, Übungen zur Anwendung des Korrekturinsulins) ermitteln.
- Er sollte insbesondere während der Versuchsphase ein ausführliches Protokoll führen (Blutzuckerwerte, Insulindosierung, Zeitpunkt und Ort der Injektion, Zeitpunkt der Mahlzeiteinnahme und Menge der Kohlenhydrate der einzelnen Mahlzeiten, Zeitdauer und Art der körperlichen Aktivität, Angaben über Korrekturinsulin und eingenommene Menge KH bei Hypoglykämie).
- Der Patient muss zur korrekten Blutzuckerselbstmessung fähig sein und seine Blutzuckerwerte 4- bis 5-mal täglich messen.
- Er sollte Kenntnisse der Ernährungsgrundlagen für die Diabetesbehandlung (v. a. Kohlenhydrate, Eiweiße, Fette und Nahrungsfasern) haben und über die Fähigkeit zur quantitativen Berechnung der Kohlenhydrate und zum Abschätzen von Protein- und Fettgehalt in den einzelnen Mahlzeiten verfügen (Brot-, Obst- und Milchwerte werden als KH-Werte zusammengefasst, wobei 1 Wert 10 g KH entspricht).
- Dem Patienten sollte der Zusammenhang zwischen Insulin, Mahlzeiten-

Zusammenfassung · Abstract

Diabetologe 2006 · 2:314–320 DOI 10.1007/s11428-006-0061-7
© Springer Medizin Verlag 2006

V. Pavlicek · R. Lehmann

Funktionelle Insulintherapie (FIT) beim Typ-1-Diabetes

Zusammenfassung

Das Ziel der Insulinbehandlung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 besteht darin, eine nahezu normoglykämische Blutzuckereinstellung unter Vermeidung von schweren Hypoglykämien zu erreichen, um einerseits die Entwicklung von mikro- und makrovaskulären Spätkomplikationen zu vermeiden und andererseits ein optimales körperliches Wohlbefinden zu ermöglichen. Die funktionelle Insulintherapie zusammen mit den heute verfügbaren kurz und lang wirksamen Analoginsulinen stellt eine Therapieoption für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 dar, die dem physiologischen Insulinersatz sehr nahe

kommt. Eine weitere Verfeinerung der Insulinabgabe lässt sich mit einer Insulinpumpentherapie erreichen. Die funktionelle Insulintherapie bietet dem Patienten eine größere Autonomie in der Selbstbehandlung und erheblich mehr Flexibilität in der Lebensgestaltung. Umgekehrt ist für ihre erfolgreiche Anwendung eine vermehrte und regelmäßige Blutzuckerselbstkontrolle unabdingbar.

Schlüsselwörter

Insulintherapie · Analoginsuline · Autonomie · Flexibilität · Selbstkontrollen

Functional insulin therapy in type 1 diabetes

Abstract

The goal of insulin treatment in patients with type 1 diabetes mellitus is to achieve near-normal blood glucose levels and avoid severe hypoglycaemic episodes, so as to prevent micro- and macrovascular complications and achieve a good quality of life. Functional insulin therapy together with the short- and long-acting analogue insulins now available offers patients with type 1 diabetes mellitus a treatment option that simulates physiological insulin substitution very closely. An insulin pump allows further refinement of the in-

ulin dose administered. Functional insulin therapy allows the patient greater autonomy in self-treatment and much more flexibility in activities of daily living. Conversely, frequent and regular self-monitoring of blood glucose levels is crucial to the successful implementation of functional insulin therapy.

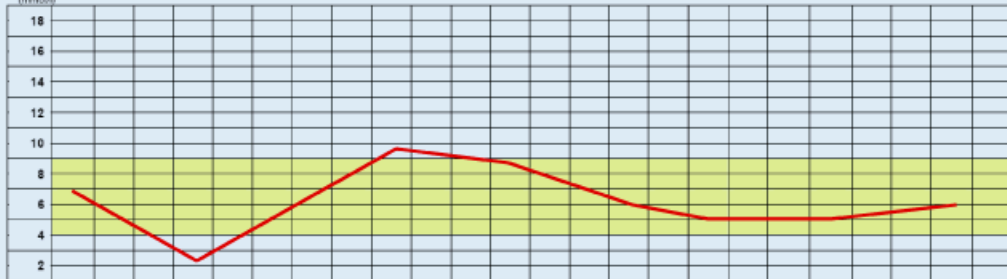
Keywords

Insulin therapy · Analogue insulins · Independence · Flexibility · Blood glucose self-monitoring

Mahlzeiten – Auslassversuch

Datum	Frühstück						Mittagessen						Abendessen											
Zeit	00.00 00.59	01.00 01.59	02.00 02.59	03.00 03.59	04.00 04.59	05.00 05.59	06.00 06.59	07.00 07.59	08.00 08.59	09.00 09.59	10.00 10.59	11.00 11.59	12.00 12.59	13.00 13.59	14.00 14.59	15.00 15.59	16.00 16.59	17.00 17.59	18.00 18.59	19.00 19.59	20.00 20.59	21.00 21.59	22.00 22.59	23.00 23.59
BZ	6.7			3.7			6.4		9.6				7.8		5.9		4.7			4.9				5.3
Basis													8E											8E
Bolus									1E															
KH				10 g																				
Bemerkungen																								

Grafik



Diabetesberatung USZ Merik 21.03.2006

Abb. 3 ◀ Protokoll für Mahlzeitenauslassversuch (Blutzucker in mmol/l)

UniversitätsSpital
Zürich



Klinik für Endokrinologie und Diabetologie
Ernährungsberatung

August 2004 JAC/WGS
Diabetes-Ernährungsberatung

Testmahlzeiten-Protokoll Frühstück

Datum:

- FrühstückIE/10 g KH
- MittagessenIE/10 g KH
- NachtessenIE/10 g KH

* Bedingung: Blutzucker vor dem Essen soll unter 8 mmol sein

Umschreibung der Testmahlzeiten (Angabe was, wie viel und wie zubereitet gegessen wurde)	Menge KH in Gramm	Spritz-Ess- Abstand (Min.)	Essens- Insulin	Blutzucker			
				vor dem Essen*	1 h	(2 h)	3 h
Ovomaltine, Milch, Birchermüesli	70 g	- 10 min	7 E	7.1	9.2	8.0	7.2
Milch, Birchermüesli	50 g	- 7 min	5 E	7.5		11.1	7.8
Ovomaltine, Milch, Brot	70 g	- 5 min	7 E	7.7	11.1	9.6	7.3

Erstellt von der Diabetesernährungsberatung USZ, 1995
Überarbeitet von der Diabetesernährungsberatung USZ 2004
Testmahlzeiten Protokoll_Frühstück.doc

Abb. 4 ◀ Protokoll für Testmahlzeiten (Blutzucker in mmol/l)

einnahme, körperlicher Aktivität und Erkrankungen im Bezug auf den Blutzuckerspiegel bekannt sein.

Praktische Umsetzung

Die Schulung kann einzeln oder in Gruppen erfolgen, wobei Letzteres laut unseren Erfahrungen wegen der Gruppendyna-

mik von Vorteil ist. Die Schulung kann als Kurs an 6–8 Abenden während 8 Wochen durchgeführt werden, was sich jedoch wegen dem Arbeitsalltag der meist werktätigen Patienten häufig als schwierig erweist. Wir sind deshalb dazu übergegangen, 6–8 Einzelmodule anzubieten.

Nach einer Einführung in die funktionelle Insulintherapie werden die Patienten

in der Durchführung von Mahlzeitenauslassversuchen zur Ermittlung des basalen Insulinbedarfs instruiert.

Die Initialdosis für den Mahlzeitenauslassversuch wird wie folgt ermittelt: Der gesamte Insulinbedarf beträgt im Normalfall 0,5–0,7 Einheiten Insulin/kg Körpergewicht. Davon werden dem Patienten 40–50% als Basalinsulin verordnet (Dete-

Hier steht eine Anzeige.



mir mittags und vor der Bettruhe oder Glargin vor der Bettruhe). Die Patienten korrigieren den Blutzucker gemäß vorgegebenem Schema (■ **Abb. 2**) und tragen die 2- bis 3-stündlich gemessenen Blutzuckerwerte in ein standardisiertes Protokoll ein (■ **Abb. 3**). Anschließend werden die Ergebnisse ausgewertet und die Dosis des Basalinsulins festgelegt.

In den nächsten Modulen werden die Testmahlzeiten morgens (■ **Abb. 4**), mittags und abends durchgeführt und die Dosis des schnell wirksamen Mahlzeiteninsulins sowie ein allfälliger Spritz-Ess-Abstand, der mahlzeitenabhängig (Fettgehalt) sein kann, ermittelt. Initial kann jeweils davon ausgegangen werden, dass 1 E des schnell wirksamen Analoginsulins 10 g Kohlenhydrate abdeckt. Häufig ist der Bedarf morgens aber etwas höher (z. B. 1,5 E pro 10 g KH). Analog wird dann beim Korrekturinsulin vorgegangen, wobei initial davon ausgegangen werden kann, dass 1 E des schnell wirksamen Analoginsulins den Blutzucker tagsüber um 1,5–2,5 mmol (27–45 mg/dl) und nachts um 3–5 mmol (54–90 mg/dl) senkt.

Analoge Module werden auch für Hypoglykämieschulung und besondere Situationen wie Sport, Krankheit oder Reisen angeboten.

Unerfüllte Erwartungen

Die funktionelle Insulintherapie ist keine Garantie für eine gute Blutzuckereinstellung unter Missachtung aller Therapieprinzipien. Vielmehr soll sie das Werkzeug sein, mit dem Diabetes besser umgehen zu können. Eine gesunde und bewusste Ernährung ist für den Patienten mit Typ-1-Diabetes mindestens ebenso wichtig wie für eine Person ohne Diabetes. Erfahrungsgemäß gelingt eine gute Stoffwechselkontrolle bei mehr oder weniger regelmäßigem Lebensrhythmus leichter als bei „unregelmäßiger“ Lebensweise. Die Schulung zur funktionellen Insulintherapie soll helfen, die im Alltag unvermeidlichen Unregelmäßigkeiten besser bewältigen zu können.

Fazit für die Praxis

Die funktionelle Insulintherapie bietet zwar einerseits die Vorteile einer größe-

ren Flexibilität in der Lebensgestaltung und einer höheren Autonomie des Patienten. Andererseits erfordert sie von diesem eine hohe Compliance und Eigenverantwortlichkeit. Regelmäßige Blutzuckermessungen mehrmals täglich, regelmäßige ärztliche Kontrollen und ggf. Anpassung der Therapie sind unabdingbare Voraussetzungen für den Erfolg dieser Behandlungsform, die demzufolge nicht für jeden Patienten in Frage kommt. Die Patienten müssen für die Anwendung der funktionellen Insulintherapie besonders geschult werden, wofür sich besonders Gruppenschulungen als geeignet erwiesen haben.

Korrespondierender Autor

Dr. V. Pavlicek

Dept. Innere Medizin, Klinik für Endokrinologie und Diabetologie, Universitätsspital
8091 Zürich
vojtech.pavlicek@usz.ch

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Anderson JH Jr, Brunelle RL, Koivisto VA et al. (1997) Reduction of postprandial hyperglycemia and frequency of hypoglycemia in IDDM patients on insulin-analog treatment. Multicenter Insulin Lispro Study Group. *Diabetes* 46: 265–270
2. Berger W, Grimm JJ (1995) *Praxis der intensivierten Insulintherapie*. Thieme, Stuttgart New York
3. Bernstein RK (1981) *Diabetes: the glucograph method for normalizing blood sugar*. Crown Publishing, New York
4. Heller SR, Colagiuri S, Vaaler S et al. (2004) Hypoglycaemia with insulin aspart: a double-blind, randomised, crossover trial in subjects with type 1 diabetes. *Diabet Med* 21: 769–775
5. Heise T, Nosek L, Ronn BB et al. (2004) Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 53: 1614–1620
6. Pieber TR, Draeger E, Kristensen A et al. (2005) Comparison of three multiple injection regimens for type 1 diabetes: morning plus dinner or bedtime administration of insulin detemir vs. morning plus bedtime NPH insulin T. *Diabet Med* 22: 850–857
7. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL et al. (2000) Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 23: 639–643

8. Vague P, Selam JL, Skeie S et al. (2003) Insulin detemir is associated with more predictable glycemic control and reduced risk of hypoglycemia than NPH insulin in patients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 26: 590–596
9. Waldhausl WK (1986) The physiological basis of insulin treatment – clinical aspects. *Diabetologia* 29: 837–849