

TITULO

Estudio observacional en Pacientes con diabetes tipo 1 con insulino terapia convencional Versus Pacientes diabetes tipo 1 con terapia basada en insulina inhalada.

Observational study in patients with type 1 diabetes with conventional insulin therapy versus patients with type 1 diabetes therapy based on inhaled insulin.

AUTORES:

Estudiante Investigador:

Roberto Antonio Sánchez Álava

Docente Investigador:

Dra. Aracely Basurto Calderón:

Ing. Química Farmacéutica; Educadora certificada en Diabetes

Directora FUVIDA: Fundación Aprender a Vivir con Diabetes

Ing. Ingrid Acosta Ochoa

Ing. Química Farmacéutica

Institución en la que se lleva a cabo el proyecto:

FUVIDA: Fundación Aprender a Vivir con Diabetes

Estudio: original, No ha sido publicado, con anterioridad

Resumen:

En los últimos años se ha trabajado en mejorar los esquemas de insulino terapia con el fin de mejorar la calidad de vida de los pacientes, misma la cual nos ha traído como resultado una notable mejoría en la acción micro vascular.

En este estudio se tratara de mejorar las glucemias tanto en ayunas así como las nocturnas, con el propósito de evitar disminuir y/o retrasar la aparición de complicaciones en órganos diana que se conocen en pacientes diabéticos, cuando la cuando se altera la microcirculación, ya que esta produce degeneración en órganos, para cumplir con el objetivo se empleara el uso de un análogo de la insulina que en este caso será la insulina inhalada para un grupo de estudio, el mismo que se evaluó periódicamente con el fin de ver sus mejorías, al mismo tiempo se lleva un grupo control el cual lleva una terapia convencional, con el fin de tener una idea de la dirección que el estudio deberá llevar tentativamente, e ir comparando y analizando los progresos del grupo en estudio los mismos que se evaluarán con los valores de HbA1c bimensual.

A medida que el estudio avanza los parámetros evaluadores del grupo en estudio se alejaron progresivamente de los objetivos, mientras que el grupo control fue mejorando notablemente. La dispersión en los resultados de los grupos fue de aproximadamente 30%, valores los cuales son relativamente altos, basándonos en estos resultados parciales, las incógnitas, y sospechas del por qué los resultados no son óptimos, las mismas inquietudes pueden plantearse en nuevos estudios con el fin de ir cerrando los márgenes, y alcanzar una nueva y optima terapia, que nos de las mismas garantías que los esquemas convencionales, y nos de mejores y nuevos beneficios.

Summary.

In recent years we have worked on improving insulin schemes to improve the quality of life of patients, which itself has resulted in a marked improvement in microvascular action.

In this study we try to improve both fasting blood glucose and the night, in order to avoid reducing and / or delay the onset of complications in target organs that are known in diabetic patients, when the altered microcirculation as that this degeneration occurs in organs to meet the target employ the use of an insulin analogue in this case is inhaled insulin for a study group, it is periodically evaluated to see their improvement, at the same time carries a control group which carries a conventional therapy in order to get an idea of the direction the study should take tentatively, and go comparing and analyzing the progress of the study group to evaluate them with bi-monthly HbA1c values.

As the study progresses the parameters evaluated in the study group gradually moved away from the targets, while the control group had improved considerably. The scatter in the results of the groups was about 30%, values which are relatively high, based on partial results, the unknown, and suspicions of why the results are not optimal, the same concerns may arise in further studies with to start closing the borders, and achieve a new and optimal therapy, give us the same guarantees as the conventional, and we improved and new benefits.

PALABRAS CLAVE:

Insulinoterapia convencional, Insulina inhalada, Hb1Ac

Terapia Convencional, Diabetes tipo 1

INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 1 o insulino-requiere está considerado como una enfermedad de alta morbi-mortalidad en todo el mundo y con aparición de complicaciones en tiempo mediano y a largo plazo, debido a su correlación con los órganos diana o también conocidos como órganos blanco, entre los cuales están riñón, hígado, cerebro, corazón y nervios periféricos los cuales son afectados dependiendo directamente del plan, control y tratamiento periódico aplicado en el paciente y evolución del mismo. En el Ecuador debutan mensualmente de 1 a 2 niños – jóvenes con Diabetes tipo 1 en hospitales y clínicas privadas.

La terapia convencional en los pacientes diabéticos tipo 1 se basan normalmente en tres pilares fundamentales:

a) Insulinoterapia

a.1.) Insulina de acción prolongada (Glargina)

a.2.) Insulina de acción intermedia (N.P.H.)

a.3.) Insulina de acción rápida (Actrapid)

a.4.) Insulina de acción ultra rápida (Ultra rápida)

a.5.) Mixta 70/30% (70% N.P.H. + 30% Rapida)

a.6) Mixta 75/25% hasta (75% N.P.H. + 25% Ultra rápida)

b) Terapia nutricional: Una dieta equilibrada basada especialmente en los requerimientos de cada paciente, mas no en una dieta estándar, como sabemos en este tipo de patología cada paciente requiere un tratamiento individualizado

c) Terapia física: se aconseja caminar en terreno plano 3 veces por semana un periodo de 1 hora, o todos los días un periodo de 45 minutos de manera aerobia obteniendo mejores resultado en regiones a nivel del mar.

El éxito del tratamiento no depende solamente de corregir las glicemias en el momento de la aplicación de la insulina previa a la ingesta de alimentos, sino también en prevenir las hipoglucemias nocturnas que además de ser sumamente peligrosas, son también las generadoras de daño neuronal, y evitar las hiperglucemias en ayunas ya que son las principales causantes de aparición de cuerpos católicos, los cuales se hacen presentes cuando las hiperglucemias son sostenidas. Durante el transcurso se trataran de mejorar estos parámetros con la finalidad de retrasar y/o evitar las complicaciones en los pacientes con diabetes.

MATERIALES Y MÉTODO:

Glucómetro, Tiras reactivas, tiras de cetonas, disparador de Lancetas (lancetero), lancetas, insulinas: NPH, Actrapid, Inhalada, jeringas de 1ml, jeringas pen-fill, Equipo de Hemoglobina, Tabletas de Glucosa,

METODOLOGÍA:

Este es un estudio Analítico observacional, estudio con seguimiento de Casos y controles, para la selección de la muestra se partió de un universo de 110 pacientes con Diabetes tipo 1 (mismos los cuales pertenecen a la fundación FUVIDA), se efectuó los criterios de selección y exclusión,

resultando ser aptos para el estudio 60 pacientes, fueron divididos aleatoriamente en grupos de 30 pacientes (Grupo A, Grupo B) de estudio.

Los pacientes del Grupo A utilizaran insulino terapia convencional (insulina Inyectada) (N.P.H. + Insulina Rapida), los pacientes del grupo B utilizaran insulina inhalada.

Criterios de selección y exclusión:

Selección.

- 1). Pacientes con diabetes Tipi 1 (insulina requirentes)
- 2). Pacientes con Diagnostico de Diabetes tipo 1 entre las edades de 3 años hasta los 28 años
- 3). Pacientes con diagnóstico de Diabetes que registren problemas con el control de Hemoglobina Glicosilada
- 4). Pacientes que mantengan irregularidades con las glucemias a pesar de estar con insulino terapia.

Exclusión:

- 1). Pacientes que utilicen cualquier otra medicina o sustancia que se conozca que sensibilice a la función de la insulina de origen químico vegetal o mineral.
- 2). Pacientes que hayan sido sometidos a cirugías previas, para mejorar su condición de diabéticos, tales como by-pass gástrico, cirugía bariátrica, injerto de células madre en páncreas, con la finalidad de aumentar la función de células Beta pancreáticas productoras de Insulina.

Una vez divididos los grupos A, B, serán sometidos a los exámenes y a los análisis respectivos para determinar el estado en el que ingresan al estudio, esto es importante para así poder evaluar su progreso o no durante el estudio, se tomaran en cuenta los siguientes datos: talla, peso, índice de masa corporal, nivel de Hb1Ac previo al programa, sensibilidad a la insulina

Desarrollo:

Se procederá a la selección y distribución de los grupos, lo cual será aleatoriamente para disminuir el sesgo estadístico se los separa en 2 grupos. La dosificación de insulina se determinara como se menciona anteriormente por dosis estándar (la dosis final se calculara por el resultado de Dosis estándar x Kg de peso, (la dosis inicial que se utilizara para empezar el estudio será 0.5 UI x Kg de peso), las cuales están sensibles al cambio por cualquier novedad que se presente durante el estudio.

Durante el tiempo en que el estudio transcurra, se harán evaluaciones periódicas con la finalidad de evaluar el progreso de aceptación individual del organismo con la interacción de la medicación.

Se evaluaran otros factores que pudieran dar algún indicio de mejoría o rechazo al método empleado, entre loscuales están: Hb1Ac, cuerpos cetonicos en orina, depuración renal, fondo de ojo, acompañado de las glicemias habituales, sensibilidad a la insulina (importante de examinar ya que la sensibilidad de la insulina puede variar al cambiar la medicación habitual).

Los datos se irán archivando en los expedientes los mismos que serán utilizados para dar el soporte de la hipótesis previamente planteada, se tomarán 2 glicemias al día con el fin de tener constancia del avance que se obtiene o tener en cuenta para los cambios de dosificación con el objetivo de mejorar concluir acerca del avance del estudio.

Paciente en el cual se evidencie que el estudio este causando alguna desmejoría, causada por la metodología, la medicación aplicada en el mismo, será retirado del estudio, ya que los objetivos son mejorar la calidad de vida y la sobrevida del paciente. Cualquier emergencia o urgencia por la cual curse cualquiera de los pacientes tanto sea de la misma diabetes o de cualquier otra patología sea tanto física psiquiátrica psicológica será asumida como responsabilidad del grupo que ejerce el estudio y correrán con los gastos y medidas que se tomen para corregir la situación una vez superada esta se evaluara al paciente para verificar si este está apto para seguir el estudio, o ser retirado del mismo

*En cualquier momento los pacientes pueden renunciar a su participación del mismo.

Resultados:

Para analizar los resultados nos vamos a centrar casi exclusivamente en los valores bimensuales de la HbA1c debido a que este es el parámetro evaluador más confiable en la actualidad para el promedio de las glucemias en 2 a 3 meses aproximadamente. Al inicio del estudio ambos grupos tenían promedios similares de la cantidad de pacientes que se acercaban al objetivo previamente planteado, siendo este el 40% (12 pacientes de 30 que conforman el grupo) de los pacientes del Grupo A, y 43.3% (13 pacientes de 30 que conforman el grupo) Grupo B, quienes se mantenían con los niveles de HbA1c dentro de los parámetros de 4.5 – 7% como rango óptimo según A.D.A. (Tabla 2, Tabla 3).

A medida que el estudio fue avanzando, y la metodología del mismo fue obligando a los pacientes del Grupo B a adoptar un nuevo esquema de insulinización, mismo el cual era completamente nuevo para ellos, tanto en metodología y en dosificación. Mientras que el Grupo A se mantenía con esquemas habituales, el mismo que favoreció para que este grupo se acerque a los objetivos planteados al inicio del mismo.

Al finalizar el segundo bimestre del estudio los pacientes del Grupo A se acercaron en un 46.7 % (14 de 30 pacientes) a los objetivos de mantener la HbA1c dentro de 4.5 a 7% mientras que los Pacientes del Grupo B solo alcanzaron un 20% (6 de 30 Pacientes) cayendo en un 23% (los Pacientes que se mantenían en el objetivo eran 13 al inicio del estudio y al cabo del segundo bimestre solo 6) en relación al inicio del estudio. Esto deja con una leve inquietud ya que de mantenerse así el resto del estudio no se alcanzaran a realizar los objetivos.

A Medios del tercer bimestre hubo un incremento bilateral en los valores de HbA1c (tanto en grupo A como en el B) (Tabla 2, Tabla 3, HbA1c #4 en cada tabla) lo que nos deja como resultado que en el Grupo A solo 10 pacientes se mantienen dentro de los objetivos planteados dando como valor porcentual un 33.3% y en el Grupo B solo 1 Paciente el cual nos da como resultado un valor porcentual de 3.33%

En el 2 semestre del estudio desde el inicio hasta prácticamente el final este tuvo una constante en ambos grupos, en el Grupo A los resultados se empezaron a tornar favorables, ya que llego a un 53.33% el valor del número de pacientes que se mantenían dentro de los parámetros del objetivo con un valor total de 16 pacientes que se mantenían en los rangos determinados en el estudio y con un porcentaje de HbA1c de 7.26% dentro de los 30 pacientes en este grupo valores que se repitieron durante todo el segundo semestre (número de pacientes dentro de los parámetros, y porcentaje de efectividad de la terapia) con pequeñas variables dentro de los

promedios de las HbA1c que en el segundo bimestre del segundo trimestre fue de 7.18% y en el tercer Bimestre este fue de 7.21% dando como valor porcentual de efectividad un 45.22 (tabla2)

En el mismo periodo de tiempo (segundo semestre) los resultados del Grupo B también se mantuvieron estables, a diferencia que no fueron favorables ni para los pacientes ni para el estudio, ya que desde el primer bimestre el numero total de pacientes que se mantuvieron dentro de los objetivos fue de 0, dándonos un porcentaje de 0%, y esta fue la constante durante del segundo semestre, y los valores de HbA1c 8.028% en el primer bimestre, 8.23% en el segundo bimestre, y finalmente un 8.42% en el tercer bimestre, dándonos como número final solo un 15.22% de pacientes que aunque sea de manera momentánea se mantuvieron dentro de los objetivos planteados (Tabla 3 Grafico 1)

Discusión:

Basándonos en los resultados ya expuestos podemos pensar que la terapia convencional con insulina sigue siendo la más efectiva, y la que mantiene a los pacientes dentro de los rangos más cercanos a lo óptimo, mientras que las terapias alternativas aún están lejos de cumplir los objetivos, mismo motivo el cual a medida de pasaba el segundo bimestre del primer semestre nos obligó a cambiar el objetivo principal, el mismo que se tornó difícil de cumplir por más de un motivo, el principal el factor tiempo, ya que para mejorar la sobrevida del paciente no basta con seguimiento de un año, y aunque el tratamiento propuesto en el estudio haya sido favorable se debería hacer un seguimiento de por lo menos 5 a 10 años para valorar que no haya deterioro de los órganos diana, y que la microcirculación este indemne, o al menos que no empeore al pasar de los años, un parámetro que no se evaluó en los pacientes ni antes ni durante el estudio.

Al replantear el objetivo principal quedo uno de los objetivos secundarios como principal, que es “Mantener la HbA1c dentro de los niveles considerados como óptimo en un margen de 4.5 hasta

7%” estos valores según la A.D.A. ya que si mantenemos a los pacientes dentro de este rango sabemos que se retrasa y en algunos casos hasta se detiene la aparición de complicaciones en los mismos pacientes, tanto en sistema vascular como nervioso, sin olvidarnos los desordenes metabólicos de órganos tanto como celulares.

Demostrado el no cumplimiento de los objetivos por el Grupo B nos hace pensar y analizar metódicamente en que falla la droga en este caso el análogo de la insulina, o la metodología de la utilización del mismo, y analizando todas las variables que implica la utilización del análogo de la insulina de manera inhalada, el inhalador, la utilización del mismo, la disposición en el uso del mismo y sumada la parte en que los pacientes no están acostumbrados al uso de la misma, se vienen 2 tentativas a la falla de la terapia con insulina inhalada, una de ellas recae directamente sobre la droga en la que nos hace pensar que la biodisponibilidad de esta y el tiempo de acción es reducido, motivos por el cual los niveles de glucosa no se alcanzaban a entrar a los parámetros y objetivos deseados, la siguiente tentativa de error recae sobre los pacientes, en cuanto al método de utilización de los recursos, vale recalcar que el uso del inhalador es similar al inhalador para pacientes asmáticos, con la variable que cada puff del inhalador equivale tan solo a 1 UI de insulina, y aunque sabemos que las dosis de insulina son dependientes de varios factores tales como peso talla y sensibilidad a la insulina, y a los carbohidratos sin embargo en la hora del almuerzo una dosis que se repite mucho es de entre 5 a 8 UI de insulina Regular esto implicaría que el paciente tenga que aplicarse de 5 a 8 veces el puff.

Las inquietudes que se nos presentan en este estudio deberían de servir de incentivo para nuevos estudios, y a nuevos investigadores para replantear los objetivos vencer los obstáculos que se presentaron en el desarrollo del estudio, modificando la metodología y resolver estas

barreras recordemos que el uso de la insulina es prácticamente nuevo y no se han explorado alternativas en el uso de las mismas, hay un terreno amplio aun por recorrer.

Tablas

LISTADO DE PACIENTES EN EL PROGRAMA

Nº	Edad	PESO Kg	TALLA (cm)	DOSIS (TTD)	HbA1c (1)
1	17	51	175	25,5	7,6
2	15	49	171	24,5	7,6
3	19	57	158	28,5	9,5
4	33	62	180	31	7,6
5	60	73	162	36,5	7,8
6	55	59	169	29,5	7,6
7	30	75	165	37,5	8,1
8	29	59	159	29,5	8,1
9	18	68	161	34	10,2
10	30	75	173	37,5	7,9
11	12	80	178	40	8
12	45	61	152	30,5	7,1
13	19	66	158	33	9
14	22	69	167	34,5	8,1
15	7	25	115	12,5	9,7
16	28	63	175	31,5	7,6
17	15	52	167	26	5,8
18	32	63	149	31,5	8,1
19	25	57	167	28,5	7,9
20	16	32	132	17,5	6,2
21	40	50	155	25	8,3
22	16	37	160	18,5	8,4
23	37	45	145	22,5	7,9
24	42	54	156	27	8,1
25	60	62	162	31	11
26	21	50	162	25	6,5
27	15	40	148	20	5,8
28	13	39	130	19,5	5,8
29	18	41	154	20,5	11,1
30	11	33	121	16,5	6,4

31	40	36	162	18	7
32	5	12	65	6	6
33	19	53	158	26,5	8,1
34	13	42	160	21	9,4
35	29	50	167	25	5,7
36	24	71	163	35,5	7,2
37	19	66	157	33	7,9
38	10	37	105	18,5	8,4
39	17	42	164	21	7,8
40	23	45	155	22,5	7,9
41	26	42	150	21	7,7
42	24	65	169	32,5	7,6
43	16	52	171	26	6,9
44	16	41	164	21	6,4
45	11	35	153	17,5	7,3
46	53	79	168	39,5	7,6
47	12	30	160	15	7,9
48	34	55	168	27,5	7,5
49	18	39	153	19,5	7,9
50	24	73	181	36,5	12,6
51	16	35	162	17,5	8,6
52	15	33	166	16,5	8
53	23	81	174	40,5	8,3
54	57	73	158	36,5	7,9
55	17	60	169	30	5,3
56	56	72	181	14,4	7,6
57	15	36	118	18	7,6
58	10	31	109	15,5	13
59	20	51	168	25,5	7,6
60	49	62	175	31	8,2

Tabla # 1: Recolección de datos del paciente en estudio

Grupo A: Promedio de Hemoglobinas

Meses	Promedio
Enero	8,02
Marzo	7,92
Mayo	7,56
Julio	7,44
Septiembre	7,26
Noviembre	7,19
Enero	7,21

Tabla # 2: Grupo A Promedio de las Hemoglobinas Glicosiladas Recolectadas durante el estudio

Grupo B: Promedio de Hemoglobinas

Meses	Promedio
Enero	6,9
Marzo	7,2
Mayo	7,5
Julio	7,7
Septiembre	8
Noviembre	8,2
Enero	8,4

Tabla # 3: Grupo B Promedio de las Hemoglobinas Glicosiladas Recolectadas durante el estudio

Gráficos:

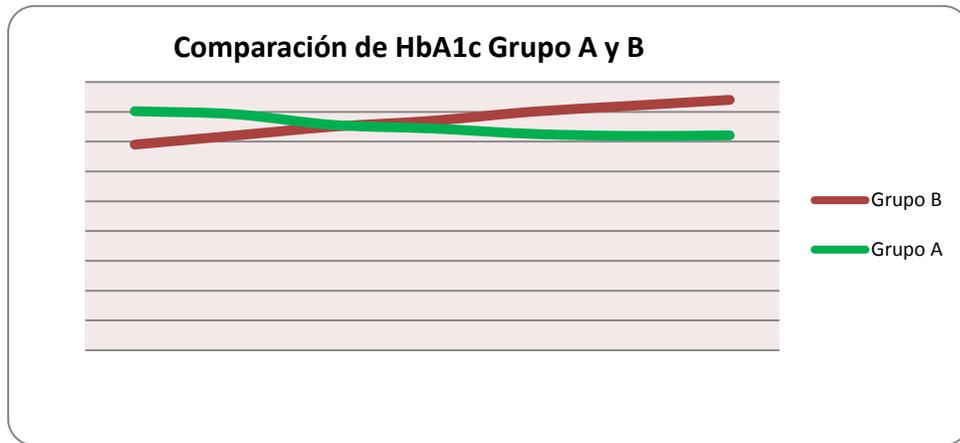


Grafico # 1: Comparativo de Hemoglobinas glicosiladas entre el Grupo A y B

Bibliografía:

- 1.- Ruiz De Adams M.S.*, Domínguez, M*, Machado. , **, Añarte MT*.*Servicio de Endocrinología y nutrición, Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga:
**Facultad de psicología Malaga España *Impacto de la Terapia con Infusión subcutánea de insulina en calidad de vida de los pacientes con diabetes tipo 1*
Vol. 3 2007.**
- 2.- Zackary BloomGardem. MD. Silvio E. Inzucchi. MD. *New Treatments for Diabetes* New England Journal of Medicine* 356; 21 www.nejm.org May 24/2007**
- 3.- Jay S Skyler . Md. University of Miami “ Effects of Insulin Relative of Patients With Type 1 Diabetes Mellitus “New England Journal of Medicine www.nejm.org May 30; 2002**
- 4.- Miklos D Kertal MD. Erick Boersma Ph.D *Erasmus Medical center. Charles C Miller. III Ph.D Tam. T Huynh MD. UNIVERSITY OF TEXAS MEDICAL SCHOOL Thomas E. Finucane. Jhon Hopkins University. *Therapy to prevent Type 1 Diabetes Mellitus* “New England Journal of Medicine www.nejm.org Vol. 347 Nº. 14 October 3th; 2002.**

5.- Becker RH, Frick Ad, Burger F, Potgieter JH, Scholtz H. Insuline Glulisine, a new rapid-acting insuline analogue, displays a rapid time-active profile in obese non-diabetic subjects.

6.- Dreyer M, Prager R, Robinson A, Busch K, Ellis G, Souhami E, Van Leendert R, Efficacy and safety on insulin glulisine patients with tipe 1 diabetes. *Horm Metab Res.*

7.- Luzio S, Peter R, Dunseath G, Mustafa N, Owens D. A comparison preprandrial insulin glulisine versus insulin lispro in people with type 2 diabetes over a 12-h period. *Diabetes research and clinical practice.* 2008; 79:269-75.

8.- Zimmet P, Alberti KG, Shaw S. Global social implications of diabetes Epidemic. *Nature.* 2001; 414; 782-7. Upper respiratory tract infection on the absortion of inhaled insulin.

9.- Ira Goldfine, MD. University of California, San Francisco, CA 94143 “diabetes in Childhood and Adolescents” (*Pediatric and Adolescent Medicine. Vol 10*) Edited by Francesco Chiarelli, Knut Dahl-Jorgensen, and Wieland Kiess. 381 pp, Illustrated. Basel, Switzerland, Karger, 2005 \$ 229.25. ISBN 3-8055-7766-4

-
- 1.- Ruiz De Adams M.S.*, Dominguez. M*, Machado. A**, Añarte MT*. *Servicio de Endocrinología, Nutrición, hospital Universitario Carlos Haya, Málaga: **Facultad de psicología Málaga España "Impacto de la Terapia con Infusión subcutánea de insulina en la calidad de vida de los pacientes con Diabetes Tipo 1" Vol.3 No.3 2007
 - 2.- Zackary Bloomgarden MD. Silvio E. Inzucchi. MD. "New treatments for Diabetes" New England Journal Of Medicine 356;21 www.nejm.org May 24 2007
 - 3.- Jay S Skyler. M.D. University of Miami "Effects of Insulin relatives of Patients With Type 1 Diabetes Mellitus" New Englad Journal Of Medicine www.nejm.org Vol. 346;22 May 30; 2002
 - 4.- Miklos D Kertal. MD. Erick Boersma Ph.D *Erasmus Medical center. Charles C Miller. III Ph.D Tam . T Huynh MD. UNIVERSITY OF TEXAS MEDICAL SCHOOL Thomas E. Finucane. John Hopkings University. "Therapy To prevent Type 1 Diabetes Mellitus" New England Journal Of Medicine, Vol. 347 No.14 October 3th 2002
 - 5.- Becker RH, Frick AD, Burger F, Potgieter JH, Scholtz H. Insulin glulisine, a new rapid-acting insulin analogue, displays a rapid time-action profile in obese non-diabetic subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005 Sep;113(8):435-43.
 - 6.- Dreyer M, Prager R, Robinson A, Busch K, Ellis G, Souhami E, Van Leendert R. Efficacy and safety on insulin glulisine in patients with type 1 diabetes. *Horm Metab Res* 2005;37(11):702-7
 - 7.- Luzio S., Peter R., Dunseath G., Mustafa N., Owens D. A comparison preprandial insulin glulisine versus insulin lispro in people with type 2 diabetes over a 12-h period. *Diabetes research and clinical practice*. 2008;79:269-75.
 - 8.- Zimmet P, Alberti KG, Shaw S. Global and social implications of diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414:782-7. upper respiratory tract infection on the absorption of inhaled insulin
 - 9.- Ira D. Goldfine, M.D. University of California, San Francisco San Francisco, CA 94143 "Diabetes in Childhood and Adolescence" (Pediatric and Adolescent Medicine. Vol. 10.) Edited by Francesco Chiarelli, Knut Dahl-Jørgensen, and Wieland Kiess. 381 pp., illustrated. Basel, Switzerland, Karger, 2005. \$229.25. ISBN 3-8055-7766-4.