

Nebenwirkung der Diabetestherapie

Hypoglykämische Notfälle bei Typ 1- und Typ 2-Diabetespatienten

B. Reinsch¹, M. Ehren¹, M. Pfohl²

¹ BG-Kliniken Bergmannsheil, Universitätsklinik Bochum

² evangelisches Krankenhaus Bethesda zu Duisburg

NOTFALLMEDIZIN 2003; 29: 134–138

Die Hypoglykämie ist die häufigste und schwerste Nebenwirkung der Diabetestherapie mit Insulin oder insulinotropen Substanzen. Typische Symptome einer schweren Hypoglykämie sind Bewusstseinstörung bis hin zum Koma. Durch eine Blutglukosebestimmung vor Ort ist rasch eine Diagnosestellung mit der effektiven Akuttherapie durch intravenöse Glukosezufuhr möglich; in der Regel kommt es rasch zu einer Symptombesserung. Aufgrund der lang anhaltenden Wirkung ist bei Patienten mit schwerer Hypoglykämie unter Sulfonylharnstoffen wegen erheblicher Rezidivgefahr eine stationäre Aufnahme und Überwachung indiziert. Ob neuere insulinotrope Substanzen hinsichtlich der Hypoglykämiegefahr wesentlich günstiger sind, müssen Langzeitbeobachtungen unter Alltagsbedingungen erst noch zeigen.

Hypoglykämien gehören zu den bedeutsamsten Nebenwirkungen der Diabetestherapie. Sie treten vor allem bei Typ 1-Diabetespatienten auf, weniger bei den meist insulinresistenten Patienten mit Typ 2-Diabetes. Die schwere Hypoglykämie, welche durch die Notwendigkeit von Fremdhilfe definiert ist, stellt mit Abstand den häufigsten endokrinologischen Notfall dar (ca. 3% aller Notarzteinsätze) (14). Sie ist gekennzeichnet durch eine Bewusstseinstörung bis hin zum Koma. Rasches Erkennen und Handeln ist wichtig, da die Symptomatik durch eine intravenöse Glukosezufuhr in der Regel schnell gebessert werden kann. Auch Typ 2-Diabetespatienten unter Therapie mit insulinotropen Substanzen sind gefährdet, insbesondere bei häufig vorhandener Komorbidität. In dieser Patientengruppe ist die Gefahr prolongierter Hypoglykämien (bis zu 72 Stunden!) unbedingt zu berücksichtigen und eine entsprechende stationäre Überwachung notwendig. Neben Komplikationen der Diabetesbehandlung kann eine Hypoglykämie auch als Folge von Insulinomen – dann typischerweise als Nüchternhypoglykämie –, von extrapancreatischen Tumoren (19), schweren Leber- und Nierenerkrankungen oder einer Hypophysenvorderlappen-beziehungsweise Nebenniereninsuffizienz auftreten. Weitere Ursachen können ein Spätdumping nach Magenresektion, seltene erbliche Defekte wie die Leucin-Überempfindlichkeit oder die Fruktoseintoleranz sein, welche durch reaktive Hypoglykämien gekennzeichnet sind, das heißt nach Nahrungszufuhr auftreten. Auch Al-



koholexzesse mit Nahrungskarenz können zu Hypoglykämien führen.

■ Wer ist gefährdet?

Obwohl Hypoglykämien bei allen Diabetespatienten – die mit insulinotropen Substanzen oder Insulin selbst behandelt werden – vorkommen können, sind sie doch vor allem ein Problem in der Behandlung des Typ 1-Diabetes, aber auch bei älteren, insbesondere niereninsuffizienten Typ 2-Diabetes Patienten unter insulinotroper oraler Therapie.

Typ 1-Diabetespatienten

Das Risiko schwerer Hypoglykämien ist bei Patienten mit intensiver Insulintherapie etwa dreimal so hoch wie bei konventioneller Insulintherapie (4, 5), so dass rezidivierende Hypoglykämien ein ernsthaftes Problem bei Bemühungen, eine nahe normoglykämische Stoffwechseleinstellung zu erreichen, darstellen können. Aus dem Diabetes Control and Complications Trial (4, 5) lässt sich ableiten, dass der stärkste Risikofaktor für symptomatische Hypoglykämien bei Typ 1-Diabetespatienten eine bereits stattgehabte Hypoglykämie ist. Dabei waren in dieser Studie Patienten mit intensiver konventioneller Therapie, das heißt drei oder noch mehr Insulininjektionen pro Tag, einem zwei- bis dreimal so hohen Risiko ausgesetzt wie die konventionell behandelten Patienten mit nur ein bis zwei Insulininjektionen pro Tag. Ein sehr hohes Risiko besteht auch bei Patienten, die bei vorher unzureichender Stoffwechsellage rasch eine nahezu normoglykämische Diabeseinstellung zu erreichen versuchen. Zwischen einer intensivierten konventionellen Therapie und einer Insulinpumpenbehandlung bestehen keine wesentlichen Unterschiede, und interessanterweise scheint auch das Vorhandensein einer autonomen Neuropathie keine wesentliche Rolle zu spielen (22). Bei vereinzelt Patienten erhöht auch die Behandlung mit einem ACE-Inhibitor, der die Insulinsensitivität und die Glukoseaufnahme im Gewebe verbessert, das Hypoglykämie-Risiko, und auch die Behandlung mit Betablockern kann

vor allem bei älteren Patienten offenbar das Hypoglykämie-Risiko deutlich erhöhen (11).

Typ 2-Diabetespatienten

Hypoglykämien treten bei Typ 2-Diabetespatienten relativ gesehen zwar seltener auf als bei Typ 1-Diabetespatienten, spielen aber angesichts der hohen Prävalenz des Typ 2-Diabetes in der Notfallmedizin eine bedeutsame Rolle. Hypoglykämien bei Typ 2-Diabetespatienten verlaufen häufig weniger schwer, weil in der Regel die hormonelle Gegenregulation weitgehend intakt ist und häufig auch bereits bei etwas höheren Plasmaglukosewerten einsetzt (15). Insbesondere die Problematik von nächtlichen Hypoglykämien ist bei Typ 2-Diabetespatienten wesentlich seltener. Hypoglykämien treten bei Patienten mit Typ 2-Diabetes vor allem im Zusammenhang mit körperlichen Belastungen oder beim Weglassen beziehungsweise Reduktion der Kohlenhydratzufuhr auf. Insbesondere auch in der ersten Phase einer Diabetesneueinstellung, beispielsweise auch nach einer Krankenhausentlassung, besteht bei Typ 2-Diabetespatienten ein deutlich erhöhtes Hypoglykämie-Risiko (Tab. 1). Häufig werden die Hypoglykämien von den Patienten fehlinterpretiert, typischerweise geben viele Patienten „Übelkeit nach der Tabletteneinnahme“ oder Schwindelattacken, beispielsweise beim Einkaufen, an. Auch bei Typ 2-Diabetespatienten können Hypoglykämie-Symptome durch eine Begleitmedikation mit ACE-Inhibitoren mit hervorgerufen oder durch Beta-blocker in ihrer Symptomatik maskiert sein. Alkoholkonsum kann bei beginnenden oder anhaltenden Hypoglykämien problematisch sein, da die Früh-



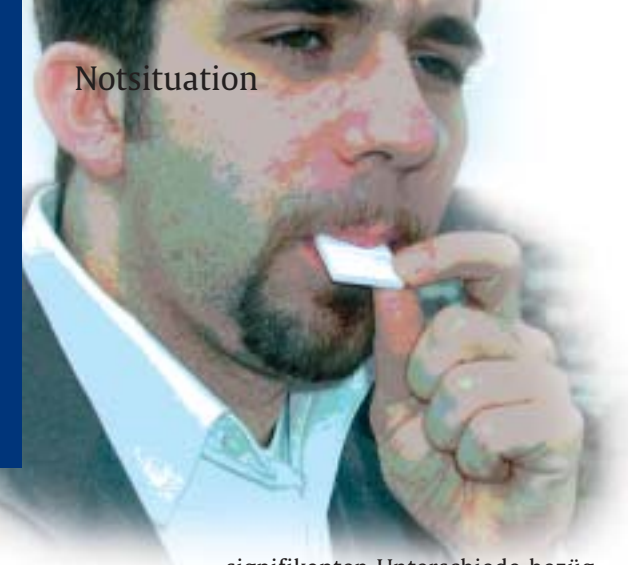
Tab. 1 Ursachen für Hypoglykämien bei Typ 2-Diabetikern

- Weglassen oder Reduktion der Kohlenhydratzufuhr
- Körperliche Belastung
- Überdosierung von Insulin oder insulinotropen Substanzen
- Gastroparese
- Niereninsuffizienz
- Beschleunigte Resorption
- Alkoholkonsum



symptome der Hypoglykämie durch die Alkoholkwirkung überlagert und damit häufig nicht vom Patienten registriert werden. Durch die nach Aufnahme großer Alkoholmengen gehemmte Glukoneogenese ist aber auch die hormonelle Gegenregulation weniger wirksam. Dies kann insbesondere in Kombination mit einer Sulfonylharnstofftherapie schwerste Hypoglykämien verursachen. Beim Genuss kleinerer Alkoholmengen spielt dieses Phänomen aber keine allzu große Rolle, wobei die typischen „Diabetiker“-Biere und -Weine aufgrund ihres geringeren Kohlenhydratgehalts bei höherem Alkoholanteil ein größeres Hypoglykämierisiko bedingen. Der in alkoholischen Getränken enthaltene Kohlenhydratanteil soll zur Vermeidung von Hypoglykämien bei der Insulindosierung nicht berücksichtigt werden.

Auch unter den neueren insulinotropen Substanzen wie dem Sulfonylharnstoff Glimperid, dem Benzoesäure-Derivat Repaglinid und dem Aminosäurederivat Nateglinid treten relevante Hypoglykämien auf, obwohl die bei Einführung vorgelegten Studiendaten eine erhebliche Risikoreduktion erwarten ließen. Es wurde beschrieben, dass das Hypoglykämierisiko unter Glimperid etwa 40% niedriger liegt als unter Glibenclamid (6, 12); in einer aktuellen Untersuchung an deutschen Kliniken bei 93 schweren Hypoglykämien fanden sich aber keine



signifikanten Unterschiede bezüglich der klinischen Charakteristika von Glimperid- und Glibenclamid-induzierten Hypoglykämien (13). Als erheblicher Risikofaktor für eine Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämie wurde eine bereits geringgradige Niereninsuffizienz gefunden (13). Bezüglich der Glinide ist anzunehmen, dass sie aufgrund ihrer deutlich kürzeren insulinotropen Wirkung bei Auslassen einer Mahlzeit ein geringeres Hypoglykämierisiko zur Folge haben als Sulfonylharnstoffe (16). Es fehlen jedoch noch Langzeitergebnisse, die belegen, dass die Glinide unter Alltagsbedingungen eine geringere Hypoglykämiegefahr beinhalten als die Sulfonylharnstoffe. Unter dem langwirkenden Insulin-Analogen Glargin treten nächtliche Hypoglykämien bei abendlicher Gabe wegen des relativ gleichmäßigen Wirkspiegels deutlich seltener auf als unter NPH-Insulin (21, 24). Neuere Untersuchungen von Fritsche et al. (7) und Hamann et al. (9) konnten zeigen, dass das nächtliche Hypoglykämierisiko durch morgendliche Gabe von Insulin Glargin noch einmal deutlich reduziert werden kann.

Kennzeichen der Hypoglykämie

Die Symptome, die während einer Hypoglykämie auftreten, sind abhängig von der Tiefe der Plasmaglukose-Konzentration. In einem ersten Schritt kommt es als Folge der Sympathikusaktivierung zu autonomen Symptomen und erst bei weiter fallenden Konzentrationen treten zentrale neuroglykopenische Symptome auf. Zu autonomen Hypoglykämie-Symptomen kommt es in der Regel bei Plasmaglukose-Konzentrationen von unter 60 mg/dl (3,3 mmol/l). Sie umfassen Symptome wie Schwitzen, Palpitationen, Tremor, Hunger und Ängstlichkeit (Tab. 2). In der Regel finden sich neuroglykopenische Symptome bei stoffwechselgesunden Probanden erst bei Plasmaglukose-Konzentrationen von unter 50–55 mg/dl (2,8–3,1 mmol/l) (1). Fällt die Plasmaglukose-Konzentrationen unter 45–50 mg/dl (2,5–2,8 mmol/l), kommt es zu schweren zentralen neurologischen Symptomen wie Lethargie, teilweise kann es aber auch zu Aggression kommen. Ein hypoglykämisches Koma, das heißt ein völliger Bewusstseinsverlust, droht bei Plasmaglukose-Konzentrationen von unter 30 mg/dl (1,7 mmol/l), während Krampfanfälle ab etwa 20 mg/dl (1,1 mmol/l) auftreten.

Die hormonelle Antwort des Körpers auf eine fallende Plasmaglukose-Konzentration ist bei einem Stoffwechselgesunden abhängig von der Tiefe der jeweiligen Plasmaglukose-Konzentration. Sinkt die Plasmaglukose-Konzentration unter 80 mg/dl (4,4 mmol/l), so wird die

Insulinsekretion stark gedrosselt, bei Werten von unter 65 bis 70 mg/dl (3,6–3,9 mmol/l) steigen zusätzlich die Plasmaspiegel von Glukagon und Adrenalin deutlich an. Zu einer Ausschüttung von Kortisol- und Wachstumshormon kommt es, wenn die Plasmaglukose-Konzentration unter 60 mg/dl (3,3 mmol/l) fällt. Diese hormonellen Gegenregulationsvorgänge beginnen bereits vor Auftreten klinisch bemerkbarer Hypoglykämie-Symptome.

Die hormonelle Gegenregulation ist bei vielen Diabetespatienten gestört. Entscheidend ist aber, dass das exogene Insulin aus dem subkutanen Insulindepot – beziehungsweise durch das endogene Insulin bei Therapie mit insulinotropen Substanzen – trotz fallender Plasmaglukose-Konzentration weiter freigesetzt wird, der Körper somit keine Möglichkeit hat, den Blutinsulinspiegel zu senken. Durch dieses Insulin schreitet der Glukoseverbrauch fort, die hepatische Glukoneogenese wird weiter gehemmt und die Ausschüttung der kontrainsulinären Hormone ist deutlich reduziert. Die Glukagonantwort ist bei Patienten mit Typ 1-Diabetes bereits in den ersten Jahren nach Diagnosestellung deutlich vermindert (8). Nach langjährig bestehendem Diabetes kann auch die Adrenalinantwort deutlich eingeschränkt sein. Da dann die typischen Hypoglykämie-Symptome wie Schwitzen, Herzklopfen, Hunger etc. fehlen, besteht eine besonders große Neigung zu schweren Hypoglykämien. Bei Patienten mit gestörter Glukagon- und Adrenalinantwort erhöht sich das Risiko für eine schwere Hypoglykämie um den Faktor 25 (23). Auch bei bis dato ungestörter hormoneller Gegenregulation kann eine einzige schwere Hypoglykämie die hormonelle Gegenregulation so verringern, dass die Wahrnehmung für eine Folge-Hypoglykämie deutlich eingeschränkt sein kann (3, 2, 17).

Therapie der Hypoglykämie

In der Therapie der Hypoglykämie gilt es zwischen der leichten, durch den Patienten selbst zu behandelnden, und der schweren, nur durch Fremdhilfe zu durchbrechen-

Tab. 2 Typische Symptome einer akuten Hypoglykämie

Autonom	Neuroglykopenisch	Unspezifisch
Schwitzen	Verwirrung	Übelkeit
Herzklopfen	Benommenheit	Schwindel
Tachykardie	Sprachstörungen	Kopfschmerzen
Tremor	Sehstörungen	
Hunger	Koordinationsstörungen,	
	Paresen	
	Atypisches Verhalten	
	Psychotische oder delirante Zustände	
	Krampfanfälle	
	Koma	

den Hypoglykämie zu unterscheiden. Jeder Patient, der mit Insulin oder einer insulinotropen Substanz therapiert wird, sollte rasch resorbierbare Kohlenhydrate mit sich führen. Hierzu zählen unter anderem Traubenzucker, Glukose-Gel und gesüßter Fruchtsaft. Mit diesen Kohlenhydraten kann der Patient, sobald frühe Hypoglykämie-Symptome auftreten, selber adäquat reagieren. Wichtig ist, dass in einer solchen Situation die Regel „erst messen – dann essen“ nicht gilt. Nach der Einnahme der schnellwirksamen Kohlenhydrate – in der Regel genügen 20–30 g Traubenzucker (4–6 Täfelchen) – sollten zusätzlich noch langwirksame Kohlenhydrate (z.B. eine Scheibe Brot) gegessen werden, um eine erneute Hypoglykämie zu vermeiden (Tab. 3). Fett-haltige Nahrungsmittel – wie zum Beispiel Schokolade – sind, obwohl sie auch Kohlenhydrate enthalten, aufgrund der langsamen Resorption zur Behandlung der Akut-Situation ungeeignet. Eine besondere Situation besteht bei Patienten, die zusätzlich zu ihrer Therapie mit Insulin oder insulinotropen Substanzen Alphaglukosidasehemmer (Acarbose, Glucobay® oder Miglitol, Diastabol®) erhalten. Alphaglukosidasehemmer blockieren die Resorption von Oligo- und Disacchariden bzw. komplexerer Kohlenhydrate im Dünndarm. Eine Hypoglykämie kann in diesen Fällen nur durch Aufnahme von Einfachzucker (z.B. Traubenzucker) effektiv behandelt werden. Bei bewusstseinsgetrübten oder bewusstlosen Patienten mit schwerer Hypoglykämie sollte der Versuch einer oralen Glukose-Gabe wegen der Gefahr der Aspiration unterlassen werden. Sinnvoll ist es, eine Bezugsperson des Patienten in die Behandlung von schweren Hypoglykämien zu unterweisen. Hierfür sollte der Patient mit einem Glukagon-Kit ausgestattet sein, so dass bei einer Hypoglykämie von der Bezugsperson subkutan oder intramuskulär Glukagon injiziert werden kann. Glukagon mobilisiert die Glykogenreserven aus der Leber und führt innerhalb von zehn bis 15 Minuten zum Wiedererlangen des Bewusstseins, so-

Tab. 3 Therapie der Hypoglykämie

Blutzucker	Therapie
60 und 80 mg/dl	1 schnellwirksame BE (10 g Traubenzucker = 2 Täfelchen) plus 1–2 langwirksame BE (z.B. Brot)
<60 mg/dl Patient wach und kooperativ	2–3 schnellwirksame BE (20–30 g Traubenzucker = 4–6 Täfelchen) plus 1–2 langwirksame BE
<60 mg/dl bewusstloser Patient	<ul style="list-style-type: none"> • stabile Seitenlage als Aspirationsschutz • i.v. Gabe von 1 ml/kg KG 40%iger Glukose, anschließend BZ mit 5–10%iger Glukose zwischen 150 und 200 mg/dl halten • Kaliumkontrollen • wenn i.v. Therapie nicht möglich ist, 1 mg Glukagon i.m. • cave: wirkt nur, wenn Glykogenreserven nicht verbraucht sind • Nach Erwachen: 1–2 schnellwirksame BE oral und 1–2 langwirksame BE

(BZ = Blutzucker, BE = Berechnungs-/Brot-Einheit)

fern die Speicher nicht aufgrund einer lang anhaltenden Hypoglykämie oder hypokalorischen Ernährung erschöpft sind. Diese Speicher müssen sich anschließend wieder füllen, was zu einem erneuten Abfall der Plasmaglukose-Konzentration führen kann, weshalb nach dem Aufwachen weiter Glukose zuzuführen ist. Deutlich schneller und effektiver als die Glukagongabe ist die intravenöse Gabe einer 40%igen Glukoselösung (1 ml/kg Körpergewicht), anschließend sollte die Plasmaglukose-Konzentration mit 5–10%iger Glukose zwischen 150 und 200 mg/dl gehalten werden. Bei gehäuften Vorkommnissen oder nach schweren Hypoglykämien ist wegen des ho-

hen Rezidivrisikos eine stationäre Diabetes-Neueinstellung bzw. Diabetes-Überwachung notwendig (18, 20). Eine besondere Situation besteht auch bei den Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämien. Hier kann es zu prolongierten Hypoglykämien über bis zu 72 Stunden und länger kommen, dies gilt nicht nur für Glibenclamid, sondern auch für Glimpirid (13). Sulfonylharnstoff-induzierte Hypoglykämien bedürfen in jedem Fall einer stationären Überwachung.

Auswirkung der DMPs auf die Häufigkeit von Hypoglykämien

Die Disease-Management-Programme (DMPs) Diabetes werden voraussichtlich zu einer besseren Erfassung und vermutlich auch gleichmäßigeren Schulung von Diabetespatienten führen. Für die Häufigkeit von Hypoglykämien bei Typ 1-Diabetespatienten sind keine größeren Auswirkungen zu erwarten, da hier vor allem kleinere Therapiefehler bei nahe normoglykämischer Diabeseinstellung und Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen bedeutsam sind, die durch die DMPs nicht entscheidend zu bessern sind. Bei den Patienten mit Typ 2-Diabetes ist möglicherweise sogar



mit einer vorübergehenden Zunahme von Hypoglykämien zu rechnen, da durch die DMPs das nach wie vor teilweise verdrängte Krankheitsbild Typ 2-Diabetes vermehrt wahrgenommen und behandelt werden wird, zumal den Sulfonylharnstoffen und der Insulintherapie in den DMPs eine zentrale Rolle zukommen wird. Mittelfristig wird durch die mit den DMPs verbundenen Schulungsprogrammen zumindest die Hypoglykämie-Erkennung durch die Typ 2-Diabetespatienten verbessert werden können.

Wann ist eine stationäre Therapie unverzichtbar?

Eine stationäre Überwachung und Therapie ist nicht nach jeder Hypoglykämie notwendig. Typische Beispiele für ambulant therapierbare Hypoglykämien sind kurzdauernde, durch klar identifizierbare Therapiefehler bedingte Hypoglykämien bei sonst guter Diabeteseinstellung, vor allem wenn sie durch kurz wirkendes Insulin oder ein kurz wirkendes Insulinanalogon ausgelöst wurden (z.B. ungewohnte körperliche Aktivität ohne Insulindosisanpassung). Eine Überwachung durch eine Vertrauensperson des Patienten, die in der Erkennung und Behandlung von Hypoglykämien versiert ist, sollte in diesen Fällen sichergestellt sein. Bei nicht eindeutig erklärlichen Hypoglykämien, bei rezidivierenden Hypoglykämien, insbesondere bei Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen, und bei Sulfonylharnstoff-induzierten Hypoglykämien ist eine stationäre Überwachung indiziert. Auch bei längerer Bewusstlosigkeit oder protrahiertem Aufklaren des Patienten ist eine stationäre Überwachung indiziert, da in diesen Situationen ein relativ hohes Rezidivrisiko besteht. Wie bereits ausgeführt, stellen Hypoglykämien unter einer Sulfonylharnstofftherapie ebenfalls eine besondere Situation dar, wegen des hohen Rezidivrisikos sollte hier eine stationäre Überwachung erfolgen.

Summary

Hypoglycaemia is the most common and most severe side effect of the treatment of diabetes with insulin or

insulinotropic substances. Typical symptoms of severe hypoglycaemia range from clouding of consciousness to co coma. Immediate determination of serum sugar rapidly establishes the diagnosis, and acute treatment with intravenous glucose can be applied; as a rule, symptoms improve rapidly. On account of the long-lasting effect, patients experiencing severe hypoglycaemia under treatment with sulfonylurea agents, in whom the risk of relapse is high, should be hospitalized and monitored. The question as to whether more recent insulinotropic substances are appreciably superior in terms of the risk of hypoglycaemia can be answered only when long-term observations in the day-to-day setting are available.

Literatur

- Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N Engl J Med* 1988; 318:1487-1492
- Cryer PE. Glucose counterregulation: prevention and correction of hypoglycemia in humans. *Am J Physiol* 1993; 264: E149-E155
- Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes mellitus. Recent antecedent hypoglycemia reduces autonomic responses to, symptoms of, and defence against subsequent hypoglycemia. *J Clin Invest* 1993; 91: 819-828
- DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complication trial. *Am J Med* 1991; 90 (4): 450-459
- DCCT Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1997; 46 (2): 271-286
- Dills DG, Schneider J, et al. Clinical evaluation of glimepiride versus glyburide in NIDDM in a double-blind comparative study. *Horm Metab Res* 1996; 28: 426-429
- Fritsche A, Schweitzer MA, Häring H, and the HOE901/4001 study group. Improved glycaemic control and reduced nocturnal hypoglycaemia in patients with Type 2 diabetes with morning administration of insulin glargine compared with NPH insulin. *Diabetologia* 2002; 45: A52, Suppl. 2
- Gerich JE, Mookan M, Veneman T, Korytkowski M, Mitakou A. Hypoglycemia unawareness. *Endocr Rev* 1991; 12: 356-371
- Hamann A, Matthaes S, et al. Once Daily Insulin Glargine Is Effective and Safe Regardless of Whether Injected before Breakfast or Dinner, or at Bedtime. *Diabetes* 2002; 51 (Suppl. 2): 215-OR
- Hasslacher C, Wittmann W. Schwere Hypoglykämien bei Diabetikern mit eingeschränkter Nierenfunktion. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 253-256
- Hirsch IB, Boyle PJ, et al. Higher glycemic

- thresholds for symptoms during beta-adrenergic blockade in IDDM. *Diabetes* 1991; 40: 1177-1186
- Holstein A, Plaschke A et al. Lower incidence of severe hypoglycemia in type 2 diabetic patients treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetologia* 2000; 43 (Suppl. 1): A40
 - Holstein A, Plaschke A et al. Characteristics and time course of severe glimepiride-versus glibenclamide induced hypoglycaemia. *Europ J Clin Pharmacol* 2003 (im Druck)
 - Kuhn-Halder M, Brueckel J et al. Inzidenz diabetischer Entgleisungen. Diabetesbedingte Notarzteinsätze im Stadtkreis Ulm 1995-97. *Diabetes und Stoffwechsel* 1999; 8 Suppl 1: 53
 - Levy CJ, Kinsley BT, Bajaj M, Simonson DC. Effect of glycemic control on glucose counterregulation during hypoglycemia in NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 1330-1338
 - Ligueros-Saylan M, Khalilieh S et al. Nateglinid had a low hypoglycemic potential in a missed-meal situation. *Diabetes* 2000; 49 (Suppl. 1): A1511
 - Lingenfelser T, Renn W, Sommerwerck U et al. Compromised hormonal counterregulation, symptom awareness, and neurophysiological function after recurrent short-term episodes of insulin-induced hypoglycemia in IDDM patients. *Diabetes* 1993; 42: 610-618
 - Pfohl M, Ehren M. Hypoglykämie. In: Schatz H. (Hrsg.). *Diabetologie kompakt. Grundlagen und Praxis*. Berlin, Blackwell Verlag, 2002: 316-322
 - Plikat K, Reichle A, Elmlinger MW, Schölmerich J. Hypoglykämien bei malignem Hämangioperizyom der Leber. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 257-260
 - Reinsch B, Ehren M, Hering St, Pfohl M. Hyper- und Hypoglykämien im Praxisalltag. *Notfallmedizin* 2000; 26: 22-26
 - Rosenstock J, Schwartz SL, et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 24: 631-636
 - Ryder RE, Owens DR, et al. Unawareness of hypoglycemia and inadequate hypoglycemic counterregulation: no causal relation with diabetic autonomic neuropathy. *BMJ* 1990; 301: 783-787
 - White NH, Skor DA, Cryer PE et al. Identification of type I diabetic patients at increased risk for hypoglycemia during intensive therapy. *N Engl J Med* 1983; 308: 485-491
 - Yki-Järvinen H, Dressler A, et al. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime-insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;

Anschrift für die Verfasser

Dr. med. Bernadette Reinsch
 BG-Kliniken Bergmannsheil
 Universitätsklinik Bochum
 Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
 44789 Bochum
 Tel.: 02 34/3 02-0
 Fax: 02 34/3 02-64 10
 e-mail:
 bernadette.reinsch@ruhr-uni-bochum.de