

Risikoindikatoren für das Auftreten schwerer Hypoglykämien bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus

N. Hermanns, B. Kulzer, B. Maier, T. Kubiak, T. Haak

Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie Mergentheim (FIDAM)
Diabetes-Zentrum Mergentheim

Zusammenfassung:

Problemstellung: Es wurde untersucht, inwieweit das Hypoglykämierisiko durch relativ einfach erfaßbare Risikofaktoren wie glykämische Kontrolle, C-Peptid, Diabetesdauer, Polyneuropathie, Therapieform, Wissen über Hypoglykämie und die Hypoglykämiewahrnehmungsschwelle prädiagnostiziert werden kann.

Methodik: Bei 256 Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus (Alter $38,6 \pm 12,9$ Jahre, Diabetesdauer $15,8 \pm 10,6$ Jahre, HbA_{1c} $8,0 \pm 1,6\%$, stimuliertes C-Peptid $0,14 \pm 0,25$ nmol/l, 36,0% diabetische Polyneuropathie, 64% intensivierte und 36% konventionelle Insulintherapie) wurde mittels einer logistischen Regressionsanalyse der Einfluß der genannten Prädiktoren auf das Kriterium „Auftreten von zu Hilflosigkeit führenden Hypoglykämien im letzten Jahr“ (128 Patienten ohne, 128 Patienten mit mindestens einer schweren Hypoglykämie) geprüft.

Ergebnis: Das Auftreten von Hypoglykämien ließ sich mittels einer schrittweisen logistischen Regressionsanalyse signifikant bestimmen (Log-Likelihood-Statistik 52.3 $p < .01$, $R^2 = 0,15$). Das Vorliegen einer Insulinrestsekretion ($p = ,04$) senkt das relative Hypoglykämierisiko um 49%, eine Erhöhung des HbA_{1c} -Wertes um 1% ($p < ,01$) senkt das entsprechende Risiko um 24% und das Anheben der Hypoglykämiewahrnehmungsschwelle um 10 mg/dl ($p < .01$) ist mit einer Risikoreduktion von 64% verbunden.

Schlußfolgerung: Insgesamt ist mittels der genannten, relativ einfach erhebbaren klinischen Parameter eine möglichst frühzeitige Identifikation von Risikopatienten im Hinblick auf Hypoglykämieprobleme möglich.

Schlüsselwörter: Typ-1-Diabetes mellitus, Hypoglykämie, glykämische Kontrolle, C-Peptid

Indicators of Risk for Serious Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes mellitus

Summary:

Introduction: This study examines the contribution of clinical parameters (diabetes duration, glycemic control, c-peptide, polyneuropathy, type of insulin regimen, knowledge about hypoglycemia and the glycemic threshold of hypoglycemia awareness) for the risk prediction of severe hypoglycemia in type 1 diabetes patients.

Methods: 256 patients with type 1 diabetes (age 38.6 ± 12.9 years, diabetes duration 15.8 ± 10.6 years, HbA_{1c} $8.0 \pm 1.6\%$, stimulated C-peptide 0.14 ± 0.25 nmol/l; 36.0% diabetic polyneuropathy, 64% intensive and 36% conventional insulin treatment) were studied. 128 patients did not experience severe hypoglycemia (assistance required) in the last year, while 128 patients at least had one hypoglycemic episode. A logistic regression analysis was performed to predict occurrence of severe hypoglycemic episodes during the past 12 months by the above mentioned parameters.

Results: The occurrence of severe hypoglycemia could be significantly predicted by the logistic regression model (Log-Likelihood-Statistic 52.3 $p < .01$, $R^2 = 0.15$). Residual insulin secretion reduced the relative risk for hypoglycemia by 49% ($p < .04$). An increase in HbA_{1c} by 1% reduced the relative risk by 24% ($p < .01$) and an elevation of the threshold for hypoglycemia awareness by 10 mg/dl reduced the risk for hypoglycemia by 64% ($p < .01$).

Conclusion: Identification of an elevated risk for hypoglycemia by easily available clinical parameters could be demonstrated.

Key words: type 1 diabetes, hypoglycemia, glycemic control, C-peptide

Problemstellung

Hypoglykämien gehören zu den bedeutsamsten Nebenwirkungen der Insulintherapie bei Typ-1-Diabetes und sind ein limitierender Faktor der Diabetestherapie [1]. Für Menschen mit

einem Typ-1-Diabetes ist das Auftreten von schweren Hypoglykämien mit einer hohen Fremd- und Eigengefährdung verbunden [2-4].

Prävalenzerkrankungen zeigen, daß sich das Hypoglykämierisiko recht ungleichmäßig auf die Gruppe der Typ-

1-Diabetiker verteilt. So trat im DCCT im Verlauf der Langzeitbeobachtung bei 30% der Patienten mit einer intensivierten Insulintherapie keine schwere Hypoglykämie auf, während bei 22% der Studienteilnehmer fünf und mehr schwere Hypoglykämien zu ver-

zeichnen waren [5]. Hepburn und Mitarbeiter fanden bei 23% von insgesamt 302 Typ-1-Diabetikern eine reduzierte Hypoglykämiewahrnehmung und ein mehr als sechsfach erhöhtes Risiko für schwere Hypoglykämien [6]. Auch Bott et al. [7] fanden bei 33% der untersuchten Typ-1-Diabetiker mindestens eine schwere Hypoglykämie im mehrjährigen Beobachtungszeitraum.

Insgesamt ist aufgrund der Datenlage davon auszugehen, daß es in Bezug auf Hypoglykämien Risikogruppen gibt. Für den klinischen Alltag ist eine frühzeitige Identifikation dieser Risikogruppen wichtig, um dies bei der Planung der Insulintherapie zu berücksichtigen oder Patienten spezielle Schulungsangebote machen zu können.

In der bisherigen Literatur wird eine intensiviertere Insulintherapie mit einer erhöhten Hypoglykämieinzidenz in Verbindung gebracht [8, 9, 10].

Als weitere wesentliche Risikobedingungen gelten eine gute bis sehr gute glykämische Kontrolle [5, 7, 8], eine lange Diabetesdauer [11], das Fehlen einer Insulinrestsekretion [7, 5], ein höheres Lebensalter [14], das Vorliegen einer diabetischen Neuropathie [15], weibliches Geschlecht [16] und ein niedriger Insulinbedarf [14, 15]. Bei diesen potentiellen Risikoparametern handelt es sich um in der klinischen Praxis prinzipiell relativ leicht erhebbare Variablen.

In diesem Beitrag soll anhand einer retrospektiven Analyse nach solchen möglichst einfach erhebbaren Patientencharakteristika gesucht werden, die ein erhöhtes Hypoglykämierisiko anzeigen. Insbesondere soll der quantitative Beitrag geklärt werden, den diese einzelnen Risikoparameter zur Bestimmung des Hypoglykämierisikos leisten können.

Ziel hierbei ist es, für die klinische Praxis eine Orientierung zu schaffen, welche Variablen eine zuverlässige und rasche Bestimmung eines erhöhten Hypoglykämierisikos erlauben, damit Patienten mit potentiellen Hypoglykämieproblemen frühzeitig identifiziert werden können.

Methodik

Alle 256 Patienten mit Typ-1-Diabetes (45% weiblich), die sich während eines Zeitraums von drei Monaten zur stationären Behandlung im Diabetes Zentrum Mergentheim befanden, wurden in diese Studie aufgenommen. Das Durchschnittsalter betrug $38,6 \pm 12,9$ Jahre und die mittlere Diabetesdauer $15,8 \pm 10,6$ Jahre. Der HbA_{1c}-Wert lag bei $8,0 \pm 1,6\%$ und das stimulierte C-Peptid bei $0,14 \pm 0,25$ nmol/L. 36,7% der Patienten wiesen eine sensible Polyneuropathie auf. Eine intensiviertere Insulintherapie (mehr als 2 Insulininjektionen oder Insulinpumpentherapie) führten 64% durch. Die durchschnittliche Insulintagesdosis lag bei $0,66 \pm 0,2$ IE/kg. Im Mittel betrug die Prävalenz schwerer Hypoglykämien $0,96 \pm 2,5$ Ereignisse in den letzten 12 Monaten. Diese waren definiert über das Kriterium Fremdhilfe durch Glukagon- oder Glukoseinjektion. Bezieht man sich auf alle hypoglykämischen Ereignisse, bei denen zwar Fremdhilfe, aber keine Glukose- und Glukagoninjektion notwendig war, so erhöht sich die entsprechende Prävalenz auf $2,5 \pm 4,2$ Episoden im letzten Jahr. Die hohe Prävalenz schwerer hypoglykämischer Episoden erklärt sich aus der Tatsache, daß diese Stichprobe nicht repräsentativ für alle Menschen mit einem Typ-1-Diabetes ist, sondern auch Patienten umfaßte, bei denen teilweise aufgrund rezidivierender Hypoglykämien eine Indikation für eine stationäre Behandlung bestand.

Diese Patienten wurden zu Beginn ihres stationären Aufenthaltes im Diabetes Zentrum Mergentheim untersucht. Das Auftreten schwerer Hypoglykämien wurde anamnestisch erfaßt. Aufgrund der Hypoglykämieanamnese wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe umfaßte 128 Patienten, bei denen in den letzten 12 Monaten keine schwere Hypoglykämie (Kriterium Fremdhilfe, ohne Glukagon- oder Glukoseinjektion) aufgetreten war; die zweite Gruppe bestand ebenfalls aus 128 Patienten mit mindestens ei-

ner schweren Hypoglykämie, zu deren Behandlung Fremdhilfe im oben beschriebenen Sinne notwendig war. Zu Beginn des stationären Aufenthaltes bearbeiteten die Patienten die Skala Hypoglykämie aus dem Diabeteswissenstest für Typ-1-Diabetiker [16].

Der HbA_{1c} wurde mittels der HPLC-Methode (Analyser der Firma Tosoh, Eurogenetics, Tessenderlo, Belgien) bestimmt. Der Referenzwert dieser Methode für eine nicht diabetische Stichprobe liegt bei $5,0 \pm 0,4\%$. Die Abnahme des stimulierten C-Peptids erfolgte eine Stunde nach einem Standardfrühstück (bestehend aus 36 g Kohlenhydraten), welches zusammen mit 7 mg Glibenclamid per os eingenommen wurde. Die Messung des stimulierten C-Peptids erfolgte über einen Radio-Immuno-Assay (C-PEP-CT2 Radioimmunoassay der Firma ISOTOPEN Diagnostik CIS GmbH, 63303 Dreieich; Mult Kristall Gammazähler, der Firma Bertold, 78861 Bad Wildbad). Die Probanden mit stimulierten C-Peptidwerten von $\leq 0,1$ nmol/l wurden als „C-Peptid-negativ“, entsprechende Werte $> 0,1$ nmol/l wurden als „C-Peptid-positiv“ klassifiziert [7]. Vom Vorliegen einer sensiblen diabetischen Polyneuropathie wurde ausgegangen, wenn mindestens zwei der folgenden drei Kriterien erfüllt waren:

1. Stimmgabeltest $< 5/8$;
2. subjektive Beschwerden;
3. Achilles-Sehnen- und/oder Patellarreflex nicht auslösbar [17].

Eine intensiviertere Insulintherapie wurde definiert über eine mindestens dreimalige Insulininjektion mit Dosisanpassungen oder eine Insulinpumpentherapie. Die Erhebung der Blutzuckerschwelle, ab der eine Hypoglykämie wahrgenommen wurde, erfolgte anamnestisch. Die Gewichtsmessung wurde mittels einer Balkenwaage vorgenommen.

Die statistische Auswertung erfolgte durch T-Tests bzw. Chi-Quadrat-Tests. Mittels einer schrittweise logistischen Regressionsanalyse wurden zunächst die Parameter ausgewählt, welche den größten Erklärungsanteil für das Auftreten von Hypoglykämieproblemen leisteten. Abschließend wurde für die

Tabelle 1. Unterschiede zwischen Typ-1-Diabetikern mit und ohne Hypoglykämieprobleme in den letzten 12 Monaten.

Variable	keine Hypoglykämieprobleme n=128	Hypoglykämieprobleme n=128	t ^a bzw. χ^b	p
Alter (J.)	37,8 ±13,5	39,4 ±12,3	1,0	.31
Diabetesdauer (J)	14,4 ±10,7	17,2 ±10,4	2,1	.04
Geschlecht (% weiblich)	48,4	43,0	0,8	.38
HbA _{1c} %	8,3 ±1,8	7,6 ±1,4	3,9	.00
IE/kg	0,65 ±0,23	0,67 ± 0,2	0,8	.42
% Bolusinsulin	0,45 ±0,53	0,39 ±0,16	1,2	.22
Intensivierte Insulin- therapie (%)	60,1	68	1,7	.19
stim. C-Peptid ^c (nmol/l)	0,18	0,10	2,7	.00
% mit sensibler Poly- neuropathie	32,0	41,6	2,4	.12
# ^d Hypoglykämien im letzten Jahr	0	1,9 ±3,3	n.a.	n.a.
# ^e Hypoglykämien im letzten Jahr	0	5,0 ±4,8	n.a.	n.a.
Blutzuckerwahrneh- mungsschwelle mg/dl	54,8 ±8,2	47,6 ±8,3	7,1	.00
Wissensscore Hypoglyk- ämie (DWT 1)	6,3 ±1,8	6,1 ±1,9	0,6	.52

Anmerkungen:

^aT-Tests für unabhängige Stichproben; ^bPearson Chi-Quadrat; ^cRadio-Immun-Assay; Standardfrühstück mit 7 mg Glibenclamid (per os); Bestimmung eine Stunde nach Stimulation; ^dAnzahl schwerer Hypoglykämie (Glukose- bzw. Glukagoninjektion); ^eAnzahl schwerer Hypoglykämie (Fremdhilfe, jedoch keine Glukose- bzw. Glukagoninjektion).

im Regressionsmodell verbliebenen Parameter das auf diese Variablen rückführbare relative Hypoglykämierisiko berechnet (odds ratio).

Ergebnisse

Die Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen mit bzw. ohne Hypoglykämieprobleme hinsichtlich der erhobenen Variablen sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Es zeigt sich, daß Typ-1-Diabetiker mit Hypoglykämieproblemen eine signifikant längere Diabetesdauer, eine bessere glykämische Kontrolle, ein niedrigeres stimulierbares C-Peptid und eine niedrigere Blutzuckerwahrnehmungsschwelle aufweisen als Patienten ohne ein Hypoglykämieproblem in ihrer jüngeren Vergangenheit.

Um den genauen Erklärungsbeitrag der erhobenen demographischen und klinischen Variablen für das Auftreten

von Hypoglykämieproblemen zu bestimmen, wurde eine schrittweise logistische Regressionsanalyse vorgenommen. Hierbei werden schrittweise alle Variablen, die keinen signifikanten Erklärungsbeitrag für das Auftreten von Hypoglykämieproblemen leisten, ausgeschlossen („backward-Methode“). Nach Elimination nicht signifikanter Erklärungsvariablen verblieben in dem Regressionsmodell die Variablen glykämische Kontrolle, C-Peptid negativ vs. positiv und die Blutzuckerwahrnehmungsschwelle (Tab. 2).

Das Regressionsmodell mit den verbliebenen drei Erklärungsvariablen ist signifikant (Gesamtmodell Chi-Quadrat 52,31 $p < .001$) und kann 14,7 % der Varianz des Hypoglykämierisikos aufklären.

Das Vorhandensein einer Insulinrestsekretion (C-Peptid $> 0,1$ nmol/l) senkt das Risiko für eine schwere Hy-

poglykämie um 48 %. Jede Anhebung des HbA_{1c}-Wertes um 1% senkt die Auftretenswahrscheinlichkeit einer schweren Hypoglykämie um 24%. Ebenso erweist sich die Blutzuckerwahrnehmungsschwelle als statistisch signifikante Erklärungsvariable. Wird eine Hypoglykämie bei Blutzuckerwerten zwischen 40 und 50 mg/dl bemerkt, so senkt sich das Risiko für schwere Hypoglykämien um 65 % im Vergleich zu einem Bemerkten der Hypoglykämie bei Blutzuckerwerten unter 40 mg/dl.

Diskussion

Mit Hilfe einer logistischen Regressionsanalyse konnte retrospektiv das Auftreten von Hypoglykämien anhand von einfach erhebbaren klinischen Parametern wie stimulierbarem C-Peptid, HbA_{1c}-Wert und der anamnestischen Angabe zur Höhe der Hy-

Tabelle 2. Ergebnisse der logistischen Regressionsanalyse (Gesamtmodell $\chi = 55,23$, $p < .001$)

Variable	Koeffizient	relatives Risiko (95% KI) ^a	p
Insulinrestsekretion vorhanden ^b	-0,65	0,52 (0,97-0,28)	.03
HbA _{1c}	-0,27	0,76 (0,93-0,62)	< .01
Blutzuckerwahrnehmungsschwelle ^c	-1,03	0,35 (0,53-0,24)	< .01

Anmerkungen:

^a95%-KI = 95% Konfidenzintervall; ^bC-Peptid < 0,1 = C-Peptid = 0, C-Peptid > 0,1 = C-Peptid = 1;

^cBlutzuckerwahrnehmungsschwelle < 40 mg/dl = 1, Blutzuckerwahrnehmungsschwelle 40-50 mg/dl = 2, Blutzuckerwahrnehmungsschwelle > 50 mg/dl = 3

poglykämiewahrnehmungsschwelle signifikant bestimmt werden. Das Gesamtmodell erreichte 14,7% Varianzaufklärung des Hypoglykämierisikos. Diese ist somit sogar höher als die Varianzaufklärung, die in der Diabetes Control and Complication Trial erreicht wurde, welche je nach Modell zwischen 1% und 12% betrug [5]. Der Zusammenhang zwischen glykämischer Kontrolle und Hypoglykämierisiko war aufgrund der in der Literatur berichteten Befundlage zu erwarten [5, 7].

Überrascht hat uns jedoch der deutliche Einfluß des stimulierten C-Peptids auf das Hypoglykämierisiko. Ein nachweisbarer C-Peptidspiegel scheint ein Protektionsfaktor im Hinblick auf Hypoglykämien zu sein. Ein Erkrankungsverlauf, welcher mit einem frühen Verlust der Insulinrestsekretion einhergeht, scheint daher mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko verbunden zu sein. Das gefundene Ergebnis, wonach die Insulinrestsekretion zur Verminderung des Hypoglykämierisikos eine relativ große Bedeutung besitzt, korrespondiert mit den Befunden anderer Studien, wie dem Diabetes Control and Complication Trial, in dem bei Vorhandensein einer Insulinrestsekretion eine relative Risikoreduktion um 65% beobachtet wurde [5, 18]. Eine relativ groß angelegte Nacherhebung zur Hypoglykämiefrequenz bei 636 geschulten Typ-1-Diabetikern in Deutschland konnte eben-

falls die Relevanz einer Insulinrestsekretion für das Auftreten schwerer Hypoglykämien aufzeigen [7]. Ebenso weisen die Langzeitergebnisse von Inselzelltransplantationen auf die Bedeutsamkeit einer Insulinrestsekretion für die Vermeidung schwerer Hypoglykämien hin. Selbst wenn sich eine vollständige Insulinunabhängigkeit nur bei einem Teil der „Inselzell-Transplantierten“ einstellte, gelang eine Vermeidung schwerer Hypoglykämien aufgrund der Restitution der Insulinrestsekretion innerhalb des Beobachtungszeitraumes [19]. Bei der Interpretation des in dieser Studie gefundenen Zusammenhangs ist jedoch einschränkend zu berücksichtigen, daß die Stimulationswirkung des Glibenclamids aufgrund der oralen Verabreichung nicht optimal standardisierbar ist.

Auch die Absenkung der Wahrnehmungsschwelle für Hypoglykämien ist in dem von Cryer [1] beschriebenen Syndrom des Hypoglykämie-assoziierten autonomen Versagens ein relevanter Risikofaktor für die Entstehung bzw. Aufrechterhaltung von Hypoglykämieproblemen. Eine Anhebung der Wahrnehmungsschwelle für Hypoglykämien kann durch die Vermeidung von niedrigen Blutzuckerwerten erreicht werden [19, 20, 21]. In der hier vorgestellten logistischen Regressionsanalyse geht eine Anhebung dieser Wahrnehmungsschwelle um 10 mg/dl mit einer Reduktion des Hypo-

glykämierisikos um immerhin 65 % einher.

Insgesamt konnte mit Hilfe dieser Erhebung gezeigt werden, daß sich das Hypoglykämierisiko mit Hilfe einfach bestimmbarer klinischer und laborchemischer Parameter recht gut vorhersagen läßt. Dies sollte in der klinischen Praxis für die frühzeitige Identifikation von Risikopatienten im Hinblick auf ein erhöhtes Hypoglykämierisiko genutzt werden. Bei identifizierten Risikopatienten könnten auf diese Weise Modifikationen der Insulintherapie, wie z. B. Definition von angemessenen Blutglukosezielbereichen, erfolgen, um ein erhöhtes Hypoglykämierisiko zu reduzieren. Ebenso können solchen Patienten spezifische Interventionsmaßnahmen wie Hypoglykämiewahrnehmungstrainings [22, 23] angeboten werden.

Literaturverzeichnis:

1. Cryer P: Hypoglycemia is the limiting factor in the management of IDDM. *Metabolism Research and Reviews* 15 (1999) 42-46
2. Sovik O, Thordarson H: Dead-in-bed syndrome in young diabetic patients. *Diabetes Care* 22 (1999) B40-B42
3. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Clarke W: Driving decrements in type I diabetes during moderate hypoglycemia. *Diabetes* 5 (1993) 239-243
4. Tattersall RB, Gale EAM: Mortality. In: Frier B, Fisher M, (eds): *Hypoglycaemia and diabetes*. London: Edward Arnold (1993) 190-198
5. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group: Hypoglycemia in the diabetes control and complication trial. *Diabetes* 46 (1997) 271-286.
6. Hepburn D, Partick A, Eadington D, Ewing D, Frier B: Unawareness of hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients: Prevalence and relationship to autonomic neuropathy. *Diabetic Medicine* 7 (1990) 711-717
7. Bott S, Bott U, Berger M, Mühlhauser I: Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycemia. *Diabetologia* 40 (1997) 926-932
8. Amiel SA, Sherwin R, Simonson DC, Tamborlane WV: Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for countere regulatory hormone release. *Diabetes* 37 (1988) 901-907
9. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine* 329 (1993) 977-986
10. Tattersall RB: Frequencies, causes and treatment of hypoglycaemia. In: Frier BM, Fisher BM, (eds). *Hypoglycaemia in clinical diabetes*. New York: Wiley & Sons (1999) 55-87
11. Mokan M, Mitrakou A, Raptis G, et al.: Differential effects of duration of diabetes and glycemic control on thresholds and magnitudes of responses to hypoglycemia. *Diabetes* 40 (1991) 556A-556A

12. Matyka KCI, Evans M, Macdonal I, Lomas J, Amiel SA: Altered hierarchy of protective responses against severe hypoglycemia in normal aging healthy men. *Diabetes Care* 20 (1997) 135-141
13. Frier BM, Fisher BM: Impaired hypoglycaemia awareness. In: Frier BM, Fisher BM, (eds). *Hypoglycaemia in clinical diabetes*. New York: Wiley & Sons, (1999) 111-146.
14. Mühlhauser I: Hypoglykämie. In: Berger M (Hrsg). *Diabetes Mellitus*. München: Urban & Fischer (2000) 370-386
15. Bolli GB: How to ameliorate the problem of hypoglycemia in intensive as well as nonintensive treatment of type-1-diabetes. *Diabetes Care* 22 (1999) B43-B52
16. Roth R, Kulzer B, Teupe B, Borkenstein M: Der Diabetes-Wissens-Test: Typ-I (DWT: Typ-I). Göttingen: Hogrefe (1995)
17. Ziegler D, Gries FA: Epidemiologie der peripheren diabetischen Neuropathie. *Diabetes und Stoffwechsel* 1 (1992) 24-28
18. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group: Effect of intensive therapy on residual beta-cell function in patients with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial. A randomized, controlled trial. *Annals of Internal Medicine* 128 (1998) 517-523
19. Alejandro R, Lehmann R, Ricordi C, Kenyon N S, Angelico M C, Burke G, Esquenazi V, Nery J, Betancourt A E, Kong S S, Miller J, and Mintz D H: Long term function (6 years) of islet allografts in type 1 diabetes. *Diabetes* 46 (1997) 1983-1989
20. Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA: Restoration of hypoglycemia awareness in patients with long duration insulin dependent diabetes. *The Lancet* 34 (1994) 283-287
21. Fanelli CG, Epiphano L, Rambotti AM et al.: Meticulous prevention of hypoglycemia normalizes the glycemic thresholds and magnitude of most neuroendocrine responses to symptoms of, and cognitive function during hypoglycemia in intensively treated patients with short term IDDM. *Diabetes* 42 (1992) 1683-1689
22. Dagogo-Jack I, RC, Cryer PE: Reversal of hypoglycemia unawareness, but not defective glucose counterregulation, in IDDM. *Diabetes* 9 (1994) 14264-11434
23. Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Lee JH, Julian DM, Carter WR, Clarke WL: Effects and correlates of blood glucose awareness training among patients with IDDM. *Diabetes Care* 12 (1989) 13-18
24. Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Polonsky W, Schlundt D, Julian DM, Clarke WL: A multicenter evaluation of blood glucose awareness training II. *Diabetes Care* 18 (1995) 523-528

Korrespondenzadresse:
 PD Dr. Norbert Hermanns
 Forschungsinstitut der Diabetes-Akademie
 Mergentheim (FIDAM)
 Diabetes-Zentrum Mergentheim
 Theodor-Klotzbücher-Str. 12
 97980 Bad Mergentheim
 E-Mail: hermanns@diabetes-zentrum.de
 Internet: www.fidam.de

Eingereicht: 20.12. 2001
 zur Revision: 28. 2. 2002
 angenommen: 24. 4. 2002