

SEMINAR

Von der Hypoglykämie bis zum diabetischen Fuß

Schwere Diabetesnotfälle schnell erkennen!

R. Schmidt, K.-D. Palitzsch

Da es immer mehr Typ-2-Diabetiker gibt, steigt auch die Wahrscheinlichkeit, dass Sie als Hausarzt mit schweren diabetologischen Notfällen konfrontiert werden. Sie sollten diese schnell erkennen, den Schweregrad bestimmen und eine zielgerichtete Therapie einleiten können.

Notfall Hypoglykämie

Die Hypoglykämie ist die häufigste Notfallsituation bei Diabetikern, die mit Insulin oder insulinotropen oralen Antidiabetika (Sulfonylharnstoffen, Gliniden) behandelt werden [1]. Auch eine Kombinationstherapie mit mehreren per se nicht hypoglykämisch wirkenden oralen Antidiabetika (z. B. Metformin, DPP4-Inhibitoren) mit Insulin kann eine Hypoglykämie begünstigen [2].

Weitere mögliche auslösende Faktoren sind: falsche Insulininjektionstechnik (nicht s.c., sondern i.m.), Dosierungsfehler (zu viel Insulin, zu wenig Kohlenhydrataufnahme), fehlende Dosisanpassung unter vermehrter körperlicher Aktivität, Lipodystrophien und gesteigerter Alkoholkonsum. Auch Erkrankungen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion sowie Endokrinopathien, z. B. Hypothyreose oder Hypokortisolismus, können Hypoglykämien begünstigen.

Eine schwere Hypoglykämie kann zu Bewusstseinsverlust, Krampfanfall oder sogar zum Tod führen (Todesursache bei 4–10% der Typ-1-Diabetiker) [3].

Hypoglykämie-gefährdet sind nicht nur Patienten mit

Typ-1-, sondern auch mit langjährigem Typ-2-Diabetes. Insbesondere bei Diabetikern mit Insulintherapie und niedrigem bzw. sinkendem HbA_{1c}-Wert sollte an rezidivierende Hypoglykämien gedacht werden. Je straffer das Insulinregime, desto häufiger kommt es zu Hypoglykämien [4].

Risikofaktor rezidivierende schwere Hypoglykämien

Rezidivierende schwere Hypoglykämien sind der wichtigste Risikofaktor für weitere schwere Hypoglykämien. Dies ist u. a. durch eine zunehmend kompromitierte hormonelle Gegenregulation (Glu-



Besonders tückisch: Nächtliche Hypoglykämien.



Robert Schmidt
Klinik für Endokrinologie,
Diabetologie, Angiologie
und Innere Medizin,
Notfallzentrum, Klinikum
Neuperlach – Städt. Klinikum
München GmbH, München



FACHKOMMISSION
DIABETES IN BAYERN E.V.

Diabetologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der MMW-Fortschr. Med., herausgegeben von der Fachkommission Diabetes in Bayern – Landesverband der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Dr. med. Arthur Grünerbel (1. Vorsitzender), München

Redaktion: PD Dr. M. Hummel, Rosenheim (Koordination); Prof. Dr. L. Schaaf, München (wissenschaftliche Leitung)

kagon, Adrenalin, Wachstumshormon und Kortisol) und eine sich daraus entwickelnde Hypoglykämiewahrnehmungsstörung erklärbar. Häufige Hypoglykämien erhöhen somit den Schwellenwert der gegenregulatorischen Stresshormonantwort, sodass die Symptome erst bei zunehmend niedrigeren Blutglukosewerten auftreten [5].

Einen bedeutenden prognostischen Faktor für den gesamten Krankheitsverlauf stellen insbesondere maligne Herzrhythmusstörungen („dead in bed“ bei nächtlichen Hypoglykämien) dar, begünstigt durch das proarrhythmogene Potenzial des bei Hypoglykämien vermehrt freigesetzten Stresshormons Adrenalin. Auch können rezidivierende Hypoglykämien eine progrediente Beeinträchtigung kognitiver Leistungen bedingen. Vor allem bei älteren, kardial vorerkrankten Patienten sind Hypoglykämien unbedingt zu vermeiden. Ggf. sollten die therapeutischen Zielbereiche für die Blutglukoseeinstellung angehoben werden.

Die Hypoglykämie ist durch einen pathologisch erniedrigten Blutglukosespiegel, autonome und neurologische Symptome wie Schwitzen, Tachykardie,

Tab. 1 **Klassifikation der Hypoglykämie**

Graduierung	Klinik und Definition
Schwere Hypoglykämie	Fremdhilfe erforderlich
Dokumentierte symptomatische Hypoglykämie	Zeichen der Hypoglykämie und Blutzucker (BZ) ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l)
Asymptomatische Hypoglykämie	BZ < 70 mg/dl (3,9 mmol/l), keine Klinik
Nicht bestätigte, symptomatische Hypoglykämie	Zeichen der Hypoglykämie, ohne Messung, BZ vermutlich ≤ 70 mg/dl (3,9 mmol/l)
Pseudohypoglykämie	Zeichen der Hypoglykämie, BZ > 70 mg/dl (3,9 mmol/l)

In Anlehnung an [2]

Tab. 2 **Behandlung der Hypoglykämie im ambulanten Bereich**

Graduierung	Maßnahmen
Leichte Hypoglykämie, Patient bei Bewusstsein, Schlucken möglich	<ul style="list-style-type: none"> • 20 g schnell resorbierbare Kohlenhydrate p. o. (z. B. 4 Tafelchen Traubenzucker, entspricht 2 BE, alternativ 200 ml Apfel-, Orangensaft oder Coca-Cola) • Erneute Messung der Blutzucker (BZ) nach ca. 15 min, wenn BZ nicht über 80 mg/dl (4,5 mmol/l) angestiegen ist, Behandlung wiederholen und zusätzlich 1 „langsame“ BE (z. B. Apfel oder Vollkornbrot) • Erneute BZ-Messung nach 45 min, wenn BZ nicht über 80 mg/dl (4,5 mmol/l) angestiegen ist, zusätzlich kleine Mahlzeit
Schwere Hypoglykämie, Patient eingeschränkt oder nicht bei Bewusstsein, Schlucken nicht möglich	<ul style="list-style-type: none"> • Sicherung der Vitalfunktionen • Venöser Zugang, 40 ml G40% i.v. als Bolus (wenn nicht verfügbar: 200 ml G10% zügig i.v.) • Gabe von 1 mg Glukagon s.c. oder i.m. (wenn verfügbar) Cave: nicht wirksam bei Alkoholintoxikation • Falls Insulinpumpe vorhanden: passagere Diskonnektion • Bei unklarer Situation und Rezidivgefahr (prolongierte BZ-senkende Wirkung unter z. B. Sulfonylharnstoff-Therapie bei eingeschränkter Nierenfunktion): Glukoseinfusion mit 2 mg/kg KG/min (z. B. 500 ml G5% i.v. in 2 Stunden) • Erneute BZ-Messung nach 15 min; wenn BZ nicht über 80 mg/dl (4,5 mmol/l) angestiegen und Patient wach, möglichst orale Aufnahme von 20 g schnell resorbierbaren Kohlenhydraten (weiteres Vorgehen wie bei leichter Hypoglykämie)

In Anlehnung an [1]

Palpitationen, Schwindel, Verwirrtheit, Parästhesien und Reversibilität der Symptome durch Zufuhr von Kohlenhydraten definiert.

Für die tägliche Praxis gilt nach Konsens der internationalen diabetologischen Fachgesellschaften folgender Schwellenwert für eine Hypoglykämie: Plasmaglukose von 70 mg/dl (3,9 mmol/l). Hier ist ein rechtzeitiges und adäquates Gegensteuern durch den Patienten (aber auch den Arzt) meist noch sicher möglich. Darüber hinaus wird auch der angenommenen technischen Messgenauigkeit von Blutzuckermessgeräten (bis zu 15% Abweichung) zwischen ge-

messenem Wert und Klinik Rechnung getragen (**Tab. 1**). Die Behandlung der Hypoglykämie richtet sich nach der klinischen Graduierung (**Tab. 2**).

Vor der Blutzuckermessung Hände waschen!

Jede Hypoglykämie und der Blutzuckerseverlauf nach Behandlung sollten genau dokumentiert werden, um Schlüsse hinsichtlich einer notwendigen Therapieanpassung ziehen zu können. Auch sollten die Patienten angehalten werden, sich vor der Blutzuckermessung die Hände zu waschen, um falsch hohe Blutzuckerwerte und dadurch eine verzögerte

Detektion einer drohenden Hypoglykämie zu vermeiden.

Bei jeglichem V.a. Hypoglykämie bzw. ersten Symptomen gilt für den Patienten, zuerst schnell resorbierbare Kohlenhydrate zu sich zu nehmen und erst dann die Blutzucker zu messen! Auf fettthaltige Kohlenhydrate (z. B. Schokolade) zum Hypoglykämieausgleich sollte auf keinen Fall zurückgegriffen werden, da hier eine verzögerte Resorption besteht. Dem Patienten sollte bewusst sein, dass ein temporär etwas zu hoher Blutzuckerwert nicht so gravierend ist wie eine Hypoglykämie.

Präventionsmaßnahmen

Bei der Vermeidung von Hypoglykämien spielt die Schulung eine entscheidende Rolle [6]. Die individuelle Motivation, Krankheitsakzeptanz und Fähigkeiten des Patienten sollten stets erfragt und berücksichtigt werden. Auch das unmittelbare soziale Umfeld (Partner, Familie, Freunde) sollte in die Schulung mit einbezogen werden, um schnelles Handeln durch Anwesende in einer Notfallsituation zu ermöglichen (z. B. Glukagongabe bei schwerer Hypoglykämie und erforderlicher Fremdhilfe). Wichtige Teilaspekte der Schulung sollten engmaschig wiederholt werden. Daraus folgen individuelle Therapieziele, die effektiv und sicher sind, sowie ein individueller Behandlungsplan.

Hyperosmolare hyperglykämische Entgleisung

Die hyperosmolare hyperglykämische Entgleisung (Koma diabeticum) gilt als schwere, akut lebensbedrohliche Komplikation des Diabetes mellitus. Auch in den Industrieländern liegt die Letalität der Patienten in Abhängigkeit von Alter, Komorbidität und dem Komastadium bei bis zu 10% der Fälle [7].

Das hyperosmolare hyperglykämische Koma entwickelt sich im Gegensatz zur diabetischen Ketoazidose meist schleichend über einige Tage und weist eine stärker ausgeprägte Hyperglykämie ohne signifikante Ketose und Azidose auf. Betroffene Patienten präsentieren eine eindruckliche Klinik, geprägt durch ein schweres Defizit von Flüssigkeit und

Elektrolyten (Volumendefizit bis zu 10 l, Erhöhung der Serumosmolalität) bei initialer Polydipsie und Polyurie. Gerade bei übergewichtigen Patienten wird der damit einhergehende Gewichtsverlust zu Beginn als angenehm, aber nicht zwingend als Hinweis für ein drohendes Koma diabeticum empfunden. Auf diese Symptome sollten Patient und Hausarzt jedoch besonders achten.

Außerdem können sich neurologische Symptome (Lethargie, Fokalneurologie, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma) und im weiteren Verlauf ein Volumenmangelschock und ein akutes Nierenversagen entwickeln. Die Blutglukose liegt typischerweise bei > 600 mg/dl (33 mmol/l), kann aber Werte bis > 1.000 mg/dl (56 mmol/l) erreichen.

An hohe Blutglukosewerte adaptiert

Meist sind ältere, schlecht eingestellte Patienten mit längerer Krankheitsdauer betroffen. Sie sind an hohe Blutglukosewerte adaptiert und die metabolische Entgleisung wird zu spät wahrgenommen. Die häufigsten Ursachen sind schwere Infektionen und das Vernachlässigen einer notwendigen Insulintherapie.

Das Krankheitsbild der hyperosmolaren hyperglykämischen Entgleisung stellt eine Indikation zur umgehenden Krankenhauseinweisung dar. Vor dem Kliniktransport kann die Gabe von 1.000 ml 0,9% NaCl-Lösung begonnen werden. Die klinische Behandlung umfasst die zügige Akutdiagnostik und eine meist intensivmedizinische Therapie mit Ausgleich des großen Volumendefizits (4–6 l und mehr in den ersten 24 Std.) in Verbindung mit engmaschiger Kontrolle und Ausgleich der Serumelektrolyte (insbesondere Serumkalium), i.v. Insulingabe und Behandlung der auslösenden Faktoren. Aufgabe der Rehydrierung sind der Ausgleich des extra- und intrazellulären Flüssigkeitsdefizites sowie die forcierte Glukoseausscheidung als wesentlicher Anteil der antihyperglykämischen Therapie.

Weiter gilt es zu beachten, dass die Insulinempfindlichkeit sehr unterschiedlich sein kann (bei Erstmanifestation des Typ-2-Diabetes oft sehr hoch) und daher die Insulindosis nur vorsichtig un-

Tab. 3 Grundzüge der Therapie der diabetischen Ketoazidose (DKA)

<p>Akutdiagnostik bei DKA</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Anamnese und körperliche Untersuchung • Laborchemische Bestimmungen: Plasmaglukose, Ketonkörper (Urin/Plasma), Differenzialblutbild, CRP, Serumosmolalität, Anionenlücke, Elektrolyte im Serum, Kreatinin, Harnstoff, Bikarbonat, Laktat, Blutgasanalyse mit pH-Wert • EKG • Urin- und ggf. Blutkultur • Röntgen-Thorax • Abdominalsonografie
<p>Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution</p>	<p>Insulinsubstitution</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Mittleres Flüssigkeitsdefizit 7–10% des KG • Beseitigung des intra- und extrazellulären Flüssigkeitsmangels • Laut Leitlinie noch 0,9% NaCl-Lösung initial 1.000–1.500 ml i.v. in der ersten halben Stunde, Trend jedoch zu balancierten Elektrolytlösungen • Weitere kontinuierliche Substitution nach Bedarf • Steuerung mittels hämodynamischem Monitoring sowie je nach BZ, Bilanz, korrigiertem Serumnatrium und Serumosmolalität • Kaliumsubstitution unter engmaschiger Kaliumkontrolle • Beginn unmittelbar mit Insulinsubstitution • Bei Serumkalium < 5,0 mmol/l Substitution mit 20–30 mmol KCl/l Infusionsflüssigkeit • Bei initialem Serumkalium < 3,3 mmol/l Kaliumsubstitution vor Insulinsubstitution 	<ul style="list-style-type: none"> • Zur kausalen Therapie der Ketoazidose u. a. über die antipolytische Insulinwirkung • i.v. Gabe von Normalinsulin • Zunächst Bolus von 0,1 IE/kg KG • Dann kontinuierlich 0,1 IE/kg KG/h über den Perfusor • Ziel: Absinken des BZ um 50–60 mg/dl/h (3 mmol/l/h) bis zu einem Wert von 250 mg/dl (14 mmol/l) innerhalb der ersten 24 h; Cave: Hirnödem • Wenn Zielwert erreicht: Insulindosis 1–4 IE/h; ggf. überbrückend gleichzeitig 5% Glukoselösung, um den BZ zu stabilisieren • Beenden der kontinuierlichen i.v. Insulingabe erst wenn: BZ < 200 mg/dl (11 mmol/l); Anionenlücke ≤ 12 mmol/l, Bikarbonat ≥ 15 mmol/l; pH-Wert > 7,3; Ketonkörper im Plasma normwertig • Umstellung auf ein s.c. Insulinschema 2 h vor Beendigung der i.v. Therapie

In Anlehnung an [1] und [9]

ter engmaschiger Kontrolle der Blutglukose angepasst werden sollte.

Die Prognose der hyperosmolaren hyperglykämischen Entgleisung hängt von Patientenalter, Komorbidität und Ausmaß der Entgleisung ab. Die meisten Patienten erholen sich bei adäquater Therapie gut, jedoch ist gerade bei älteren Menschen mit einer hohen Rate von kardiovaskulären, pulmonalen und renalen Komplikationen zu rechnen [8]. Nach klinischer Besserung sollte besonders auf die Klärung der Ursache, Optimierung der individuellen antidiabetischen Therapie und Schulung geachtet werden.

Diabetische Ketoazidose

Die diabetische Ketoazidose ist eine typische Komplikation bei Typ-1-Diabetes (bei 25–40% der Erkrankten im Rahmen der Erstmanifestation, inkl. LADA – Latent Autoimmune Diabetes in Adults), kann aber auch bei pankreoprivem Diabetes oder in seltenen Fällen bei langjäh-

rigem Typ-2-Diabetes (in besonderen Situationen, z.B. während fortgesetzter Therapie mit einem SGLT2-Inhibitor in einer prolongierten katabolen Stoffwechselsituation) auftreten [9, 10]. Bei 4–9% der Typ-1-Diabetiker ist die Ketoazidose der Grund für einen Krankenhausaufenthalt [11].

Klinische Kennzeichen sind die Hyperglykämie > 250 mg/dl (14 mmol/l), eine metabolische Azidose, die vermehrte Bildung von Ketonkörpern (Ketonurie bzw. Ketonämie) bedingt durch den absoluten Insulinmangel, die daraus resultierende gesteigerte Lipolyse und das ausgeprägte Defizit von Flüssigkeit und Elektrolyten.

Die Stoffwechselentgleisung kann sich über wenige Stunden bis Tage entwickeln. Hauptursachen sind Infektionen und andere akute Erkrankungen (z. B. Pankreatitis, Myokardinfarkt), außergewöhnliche Stresssituationen, verminderte Therapieadhärenz sowie Behandlungsfehler



© CID GmbH

Regelmäßig die Füße inspizieren!

wie das Auslassen von Insulininjektionen, Alkoholabusus oder auch Medikamente (z. B. Glukokortikoide, Thiazide) [9, 10]. Besonders gefährdet sind Patienten mit Pumpentherapie, bei denen es technische Probleme geben kann.

Die Symptome sind initial oft atypisch. Häufig und pathognomonisch sind jedoch Polydipsie mit Polyurie, ausgeprägte körperliche Schwäche, Übelkeit und Erbrechen, mit zunehmendem Schweregrad Kussmaul-Atmung und der typische Acetongeruch in der Atemluft (vergleichbar mit dem Geruch von verdorbenen Äpfeln oder Nagellack), Abdominalbeschwerden (Pseudoperitonitis diabetica), Muskelkrämpfe, warme Haut, arterielle Hypotonie und Tachykardie sowie neurologische Auffälligkeiten wie zeitweise Agitation, aber auch Somnolenz bis hin zum Koma.

Rasche Krankenhauseinweisung!

Schon bei V.a. eine diabetische Ketoazidose sollte die rasche Krankenhauseinweisung erfolgen, da nicht die Höhe des Blutglukosespiegels, sondern der Schweregrad der metabolischen Entgleisung und das Ausmaß der Exsikkose entscheidenden Einfluss auf den Verlauf haben.

Präklinische Maßnahmen sind eine problemorientierte Eigen- und Fremdanamnese (soweit möglich), körperliche Untersuchung, Messung der Blutglukose und wenn möglich der Blutketone (analog zur BZ-Messung im kapillären Blut mit Nachweis von β -Hydroxybutyrat als Leitsubstanz; Messung der Urinketone bei exsikkierten Patienten meist nicht möglich). Vor dem Kliniktransport kann schon die Gabe von 1 Liter 0,9% NaCl-

Lösung begonnen werden. Eine weitere ambulante Anbehandlung (z. B. mit Insulin) sollte nicht erfolgen, da sich die innerklinische Akutdiagnostik und Therapie hinsichtlich Volumen-, Insulin- und Elektrolytsubstitution nach dem klinischen Ausgangsbefund richtet (**Tab. 3**).

Um wiederkehrende diabetische Ketoazidosen, insbesondere bei jüngeren Typ-1-Diabetikern zu verhindern, bedarf es einer engmaschigen diabetologischen Anbindung und Schulung, um Krankheitsakzeptanz und -verständnis zu festigen. Auch die Etablierung einer Selbstmessung der Blutketone kann helfen, einer drohenden Ketoazidose zügig und eigenständig entgegenzuwirken.

Diabetisches Fußsyndrom

Frühe Symptome eines diabetischen Fußsyndroms (DFS) werden oft durch eine diabetische Polyneuropathie verschleiert. Nicht selten führen eine Allgemeinzustandsverschlechterung, hyperglykämische Entgleisung oder Fieber die Betroffenen, bei denen eine schwere Entzündung am Fuß die eigentliche Ursache ist, zum Hausarzt [13].

Akutsituationen sind ein Abszess oder eine schwere Entzündung mit Ulzeration und V.a. Weichteil- und Knochenaffektion (Osteomyelitis), die akute Extremitätenischämie oder gar ein Kompartmentsyndrom mit drohender Amputation. In solchen Fällen sollte eine notfallmäßige Einweisung in ein Krankenhaus mit einer spezialisierten Diabetesabteilung erfolgen.

Die Prävalenz des Fußulkus beträgt bei Diabetikern 15–25% [14]. Ca. 70% aller nicht-traumatischen Amputationen werden bei Diabetikern durchgeführt [15]. Dies entspricht ca. 42.000 Amputationen in Deutschland pro Jahr, wobei in den letzten Jahren ein tendenzieller Rückgang des Anteils der Majoramputationen verzeichnet werden konnte [16].

Wichtig ist die quartalsweise Inspektion der Füße (Hyperkeratose, Hautturgor, Deformitäten, Beweglichkeit, Läsionen, Zehenzwischenräume, Fußnägel) und des Schuhwerks hinsichtlich geeigneter Größe und adäquater Druckentlastung durch den Arzt. Auch die jährliche Prüfung auf Neuropathie (Berührungs-

empfindlichkeit, Reflexe) und des Pulsstatus sollte nicht vergessen werden.

Bereits das Vorliegen einer Hyperkeratose und/oder Neuropathie sind Risikofaktoren für ein diabetisches Fußsyndrom. Gefährdete Patienten müssen hinsichtlich des konsequenten Vermeidens von Barfußlaufen und der Wichtigkeit der täglichen selbstständigen Fußkontrolle sowie regelmäßiger medizinischer Fußpflege zur Vorbeugung eines DFS sensibilisiert und geschult werden. ■

→ **Literatur:** springermedizin.de/mmw

→ **Title and Keywords:** Severe emergencies in patients with diabetes

Diabetes / emergency / hypoglycemia / diabetic ketoacidosis / hyperosmolar hyperglycemic state / diabetic foot ulcer / general practice

→ **Für die Verfasser:**

Prof. Dr. med. Klaus-Dieter Palitzsch
 Klinik für Endokrinologie, Diabetologie, Angiologie und Innere Medizin, Notfallzentrum, Klinikum Neuperlach – Städt. Klinikum München GmbH, Oskar-Maria-Graf-Ring 51, D-81737 München
 E-Mail: klaus-dieter.palitzsch@klinikum-muenchen.de

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Notfälle bei Patienten mit Diabetes sind häufig und bedürfen einer raschen Diagnostik und Therapie (insbesondere bei Hypoglykämien).
2. Lebensbedrohliche Stoffwechsellentgleisungen können sich unterschiedlich schnell entwickeln.
3. Die Differenzialdiagnose diabetischer Notfälle kann für den Hausarzt schwierig und deren nicht eindeutige Zuordnung (z. B. Ketoazidose) für den Patienten lebensgefährlich sein.
4. Kontinuierliche Langzeitbetreuung und regelmäßige Schulung von Diabetespatienten sind essenziell.
5. Jeder Verdacht auf ein „akutes“ diabetisches Fußsyndrom sollte umgehend gezielt (diabetologisch, angiologisch, neurologisch, ggf. gefäßchirurgisch) vorgestellt werden.

Hier steht eine Anzeige.



Literatur

1. American Diabetes Association Standards Of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care 2017; 40: Supplement 1.
2. Seaquist ER, Anderson J, Childs B et al.: Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. Diabetes Care 2013;36:1384-1395.
3. Feltbower RG, Bodansky HJ, Patterson CC et al.: Acute complications and drug misuse are important causes of death for children and young adults with type 1 diabetes: results from the Yorkshire Register of diabetes in children and young adults. Diabetes Care 2008;31:922-926.
4. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ et al.: Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. NEJM 2009;361:1736-1747.
5. Davis SN, Shavers C, Mosqueda-Garcia R, Costa F. Effects of differing antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulation in normal humans. Diabetes 1997;46:1328-1335.
6. Samann A, Muhlhauser I, Bender R et al.: Glycaemic control and severe hypoglycaemia following training in flexible, intensive insulin therapy to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: a prospective implementation study. Diabetologia 2005;48:1965-1970.
7. Wang J, Williams DE, Narayan KM et al.: Declining death rates from hyperglycemic crisis among adults with diabetes, U.S., 1985-2002. Diabetes Care 2006;29:2018-2022.
8. Schatz H, Pfeiffer AFH. Diabetologie kompakt: Grundlagen und Praxis: Springer Berlin Heidelberg, 2014.
9. Berndt M, Lehnert H. Diabetische Ketoazidose. Der Diabetologe 2014;10:638-644.
10. Burchardi H, Larsen R, Marx G, Muhl E, Schölmmerich J. Die Intensivmedizin: Springer Berlin Heidelberg, 2011.
11. Hensen J, Thomas T, Mueller-Ziehm J et al.: Management of diabetes mellitus and hospital-related hyperglycemia in patients of a medical ICU, with the use of two „down-to-earth“ protocols: a feasibility study. Exp Clin Endocrinol Diabetes, German Society of Endocrinology and German Diabetes Association 2007;115:577-583.
12. Skrepnek GH, Mills JL, Sr., Lavery LA et al.: Health Care Service and Outcomes Among an Estimated 6.7 Million Ambulatory Care Diabetic Foot Cases in the U.S. Diabetes Care 2017.
13. Trocha AK, Tillenburg B, Suermann A et al.: Notfälle bei Patienten mit diabetischem Fußsyndrom. Der Diabetologe 2014;10:650-655.
14. Jeffcoate WJ, Harding KG. Diabetic foot ulcers. Lancet 2003;361:1545-1551.
15. Risse A. Ätiologie und Pathophysiologie des diabetischen Fußsyndroms – Polyneuropathie ist Ursache der Verletzungen. Diabetes aktuell 2008;6:258-262.
16. Siess M, Siewert JR. Patientensicherheit unter dem Gesichtspunkt von Spezialisierung, Mindestmengen und Zentrenbildung. Deutsche medizinische Wochenschrift 2005;130:503-507.