

Caracterização das Hipoglicémias Severas em Doentes Diabéticos Assistidos por uma Viatura Médica de Emergência e Reanimação

J. Figueira Coelho^{1,2}, C. Burgi Vieira³, S. Lourenço^{1,2}, A. Martins Batista^{1,4}

- 1- Serviço de Medicina I, Hospital de Curry Cabral, Lisboa
2- Médico da Viatura Médica de Emergência e Reanimação do Hospital de Curry Cabral, Lisboa
3- Aluno do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina de Lisboa
4- Director do Serviço de Urgência do Hospital de Curry Cabral, Lisboa

Resumo

Introdução: A Hipoglicémia severa é uma das causas mais frequentes de activação de Viatura Médica de Emergência e Reanimação.

Objectivos: Caracterizar clinicamente as hipoglicémias iatrogénicas severas assistidas por uma Viatura Médica de Emergência e Reanimação.

Material e Métodos: Estudo retrospectivo de 595 casos obtidos a partir dos registos da Viatura Médica de Emergência e Reanimação do Hospital de Curry Cabral (Janeiro 2005 - Dezembro 2009). Foram divididos em 2 grupos de análise (insulina vs antidiabéticos orais), com subgrupo insulina (diabetes tipo 1 vs tipo 2), e estudados em relação a: sexo, idade, horário de activação, tipo e classe de terapêutica, valor de glicémia e pontuação na *Glasgow Coma Scale* inicial e após intervenção terapêutica, e destino final do doente (análise estatística "SPSS Statistics 17.0").

Resultados: A maioria das hipoglicémias ocorreu em diabéticos tipo 2 (67,1%) e em relação com insulina (72,8%). No geral, a glicose hipertónica é a opção terapêutica mais utilizada, com tendência a maior dosagem nos diabéticos tipo 2 sob insulina (2,76 vs 2,46 ampolas; $Z=-2,574$, $p<0,05$) que por sua vez apresentam glicemias iniciais mais baixas (31,62 mg.dl⁻¹ vs 36,01 mg.dl⁻¹; $Z=-3,145$; $p<0,01$) comparativamente ao grupo sob antidiabéticos orais. Doentes com diabetes tipo 2 apresentam pontuação inicial inferior na *Glasgow Coma Scale* (12 vs 13; $Z=-2,835$; $p<0,05$). Existe uma distribuição bifásica na frequência de chamadas ao longo das 24h. Diabéticos tipo 2 são mais frequentemente transportados para o Hospital (63,7% vs 26,8%; $p<0,05$). A glibenclamida é o secretagogo mais frequentemente implicado (52,5%).

Conclusões: A maioria das hipoglicémias severas está relacionada com a insulino-terapia, são facilmente revertidas pela administração de glicose hipertónica e têm um excelente prognóstico, permitindo aos doentes permanecerem no domicílio em cerca de dois terços dos casos. A glibenclamida continua a ser o antidiabético oral mais implicado, parecendo recomendável a tendência para a escolha de sulfonilureias menos potentes ou o uso de outras classes de antidiabéticos orais não hipoglicemiantes, como adição à metformina, no tratamento de doentes com diabetes tipo 2.

Abstract

Introduction: Severe hypoglycemia is one of the most frequent causes for deployment of the Medical Emergency and Resuscitation Vehicle (VMER).

Objectives: Clinical characterization of severe iatrogenic hypoglycemia requiring VMER deployment.

Material and Methods: Data from 595 cases were obtained retrospectively from the VMER's records in a period spanning from January 2005 until December 2009. Patients were divided into two groups based on their treatment (insulin vs antidiabetic drugs). The insulin subgroup was further divided into type 1 and type 2 diabetics. Statistical analysis covered gender, age, time of deployment, treatment class, serum glucose and Glasgow Coma Scale score on arrival and after treatment on scene, as well as patient destination.

Results: VMER deployment times show a bimodal distribution, with the majority of hypoglycemic events related to type 2 diabetes mellitus (67.1%) and insulin use (72.8%). Glibenclamide was the most frequently involved secretagogue (52.5%). Overall, hypertonic glucose is the preferred treatment option, with higher doses administered to type 2 diabetics treated with insulin (2.76 vs 2.46 vials; $Z=-2.574$, $p<0.05$). This patient subgroup also registered lower serum glucose levels on arrival when compared to type 2 diabetics on antidiabetic drugs (31.62 mg.dl⁻¹ vs 36.01 mg.dl⁻¹; $Z=-3.145$; $p<0.01$). Type 2 diabetics also registered lower Glasgow coma scale scores on arrival (12 vs 13; $Z=-2.835$; $p<0.05$) and are mostly transferred to the hospital after on scene care (63.7% vs 26.8%; $p<0.05$).

Conclusion: The majority of severe hypoglycemic events is associated with insulin therapy and is easily treated with hypertonic glucose. Patient prognosis is excellent and almost two thirds of patients require no further care. Glibenclamide is still the most frequently implicated antidiabetic drug. A shift towards less potent sulfonylureas or non hypoglycemic antidiabetic drugs, such as metformin, seems advisable when treating type 2 diabetics.

INTRODUÇÃO

A Hipoglicémia é um problema importante para o doente

Correspondência:

João Figueira-Coelho
Rua Domingos Sequeira Ed. 2 Bl. B 6ºA
2675-338 Odivelas, Portugal
Tlm.: 933 260 906
E-mail: jffcoelho@gmail.com

diabético. A primeira definição de hipoglicémia foi postulada por Allen O. Whipple⁽¹⁾, reputado cirurgião, pioneiro na cirurgia pancreática. Propunha que nenhuma cirurgia pancreática que se destinasse à identificação e remoção de um insulinoma fosse realizada sem que critérios específicos estivessem presentes. Estes critérios, conhecidos como a tríada de Whipple, eram: valores de glicémia plasmática baixos, com sinais e sintomas compatíveis com hipoglicémia, e reversão destes mesmos sintomas e sinais após correcção do valor de glicémia.

Tentativas para definir hipoglicémia com base na concentração de glicémia plasmática têm sido controversas. Um valor inferior a 70mg/dL foi definido pela “American Diabetes Association” (ADA) tendo em conta a redução da secreção endógena da insulina e o aumento da secreção de glicagina que podem ser demonstrados a este nível ⁽²⁾. Contudo, evidência clínica de hipoglicémia pode ocorrer a níveis de glicémia plasmática mais baixos ou mais altos, consoante o doente ⁽³⁾.

Hipoglicémia severa, definida como suficientemente grave que necessita da assistência de 3ª pessoa para a sua resolução, é a emergência endocrinológica mais frequente e uma das causas mais frequentes de activação de Viatura Médica de Emergência e Reanimação (VMER) em Portugal.

O nosso estudo procurou caracterizar clinicamente as hipoglicémias iatrogénicas severas assistidas por uma VMER da área de Lisboa.

MATERIAL E MÉTODOS

Os registos da VMER do Hospital de Curry Cabral, Lisboa, Portugal, foram analisados num período de cinco anos compreendido entre Janeiro de 2005 e Dezembro de 2009. De um total de 9856 registos foram identificados 772 casos de hipoglicémia severa. Destes, 177 foram excluídos devido a causa não diabética ou não identificada e registo incompleto. Os restantes 595 casos foram divididos em 2 grupos de análise: grupo medicado com insulina e grupo medicado com antidiabéticos orais (ADO). O grupo medicado com insulina foi ainda subdividido em 2 grupos: doentes com diabetes tipo 1 (D1) e doentes com diabetes tipo 2 (D2). Os grupos foram analisados de acordo com os seguintes parâmetros: sexo, idade, horário de activação, tipo e classe de terapêutica, valor de glicémia e pontuação na *Glasgow Coma Scale* (GCS) inicial e após intervenção terapêutica, e destino final do doente.

Pretendeu-se estudar a influência do tipo de diabetes e da terapêutica sobre o valor de glicémia, a pontuação na GCS inicial e após intervenção terapêutica e ainda sobre o destino final do doente.

Devido à controvérsia em torno da definição de hipoglicémia, apenas foram considerados para análise os casos em que os doentes assistidos pela VMER apresentam valor de glicemia inferior a 70mg.dl⁻¹, de acordo com a definição da ADA. Primeiro, foram comparados os valores de glicemia entre os grupos de doentes com D1 e D2. Em seguida, foram considerados dois subgrupos dos doentes com D2: os doentes sob terapêutica com ADO e os doentes sob terapêutica com insulina. Em ambas as análises foi testada a normalidade da variável glicemia para todos os subgrupos em questão, recorrendo ao teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Uma vez que nenhuma das variáveis apresentava distribuição normal ($p < 0,05$), recorreu-se ao teste de *Mann-Whitney-U* para determinar a existência de diferenças significativas entre grupos. A amostra foi então dividida num grupo de doentes sob terapêutica com ADO e outro sob terapêutica com insulina. O grupo de doentes tratado com insulina foi subdivi-

dido: um subgrupo de doentes com D1 e outro com D2. A variável glicemia foi testada quanto à sua normalidade com o teste de *Kolmogorov-Smirnov* em todos os subgrupos definidos. Em todos os casos, a variável desviava-se significativamente da normalidade ($p < 0,05$), tendo-se utilizado o teste de *Mann-Whitney-U* para testar diferenças na glicemia entre os grupos.

Seguidamente, os subgrupos utilizados na análise anterior foram testados para verificar a diferenças nos índices da GCS entre os vários grupos. Para tal, foram definidos três níveis de pontuação para a GCS: 1) três ao oito, 2) nove ao doze e 3) treze ao quinze, e definida uma variável com três níveis. Este agrupamento foi feito tanto para os índices na GCS iniciais e finais e serviu para testar diferenças entre os subgrupos definidos. Para tal, foi utilizado o teste do Qui-Quadrado, que permitiu verificar a existência de diferenças entre a distribuição dos índices na GCS entre subgrupos.

Toda a análise estatística foi realizada no *software* “SPSS Statistics 17.0” tendo sido utilizado em todos os testes um nível de significância $\alpha = 0,05$.

RESULTADOS

Análise Global da Amostra

A amostra em estudo é composta por 595 indivíduos, cuja distribuição por idade e sexo está representada na Figura 1. A amostra é composta por maioritariamente por indivíduos com mais de 50 anos de idade, com um peso crescente do sexo feminino com o aumento da idade.

Diabetes Tipo 1 vs Diabetes Tipo 2

Comparando os grupos de indivíduos D1 e D2, verifica-se que os indivíduos com D1 são, em média, mais novos que os indivíduos com D2 (D1: 37,5 anos; D2: 71,58 anos), com um maior proporção de indivíduos do sexo masculino no grupo com D1 (D1 ♀: 41,1%; D1 ♂: 58,9%; D2 ♀: 59,3%; D2 ♂: 40,7%)

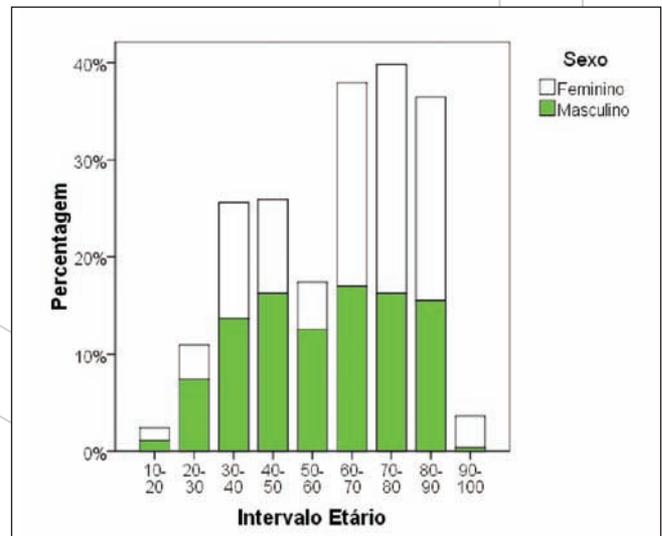


Figura 1 - Composição da amostra por intervalo etário e sexo.

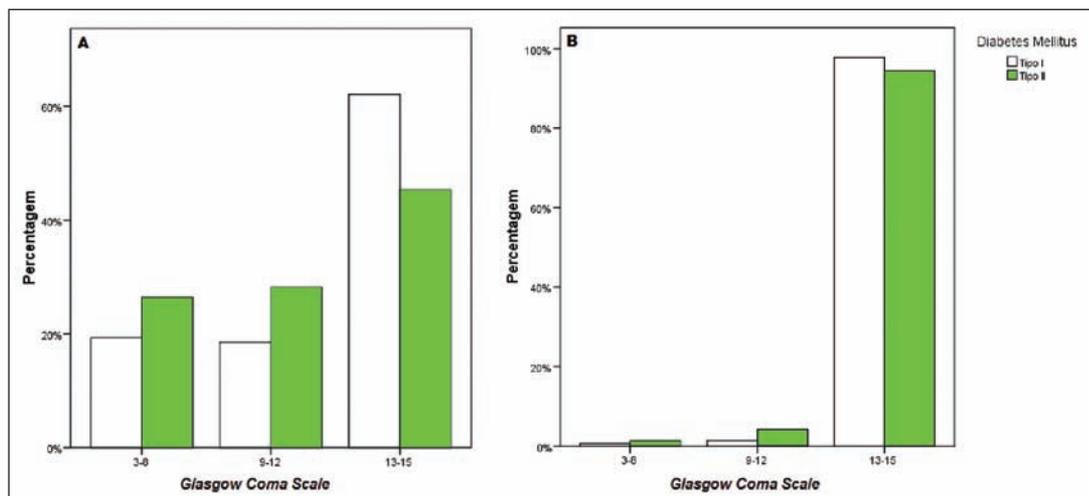


Figura 2 - Distribuição das pontuações na Glasgow Coma Scale por tipo de diabetes.

Os dados foram analisados para testar a influência do tipo de diabetes na glicemia à chegada. Na maior parte dos casos, a hipoglicémia ocorreu em indivíduos com D2 (D1: 32,9%; D2: 67,1%; $p < 0,01$), apesar de não haver diferenças significativas no valor da glicémia entre indivíduos com D1 e D2 ($Z = -0,597$; $p = 0,550$).

Mesmo considerando um limiar mais baixo ao da ADA na definição de hipoglicémia - glicémia inferior a 40 mg.dl⁻¹-, não foram encontradas diferenças significativas entre a glicémia dos indivíduos com D1 e D2 ($Z = -1,580$; $p = 0,114$). Dentro do grupo de indivíduos com D2, foram comparados os subgrupos medicados com insulina e ADO. Constatou-se o valor da glicémia entre estes dois grupos diferia significativamente ($Z = -3,145$; $p < 0,01$), sendo mais baixo no subgrupo medicado com insulina (D2 e ADO: 36,01 mg.dl⁻¹; D2 e Insulina: 31,62 mg.dl⁻¹).

As pontuações na GCS foram significativamente mais baixas nos indivíduos com D2 (D1: 13, D2: 12; $Z = -2,835$; $p < 0,05$). Comparando a distribuição das pontuações na GCS agrupadas, verifica-se que estas diferem significativamente ($\chi^2 = 14,071$; $p < 0,01$) e a análise gráfica mostra que os indivíduos com D2 apresentam níveis de consciência mais baixos aquando da abordagem inicial (Figura 2A). Apesar de no gráfico de recuperação de nível de consciência após intervenção terapêutica os indivíduos com D2 apresentarem pontuações na GCS ligeiramente inferiores no escalão máximo de 13-15, a diferença entre grupos não é significativa.

Quadro I - Terapêutica administrada – grupo diabetes tipo I versus grupo diabetes tipo 2.

	Diabetes tipo I	Diabetes tipo 2
Papa de açúcar	5.0%	1.2%
Glicose hipertónica (GH)	84.4%	93.2%
Soro dextrosado	-	0.8%
Glucagon	1.4%	0.8%
GH + Glucagon	1.4%	0.8%
Papa de açúcar + GH	0.5%	0.8%
Sem terapêutica	6.8%	2.4%

($\chi^2 = 2,477$; $p = 0,244$) (Figura 2B).

Na maioria dos casos, a terapêutica administrada para reverter a hipoglicémia foi a glicose hipertónica em ambos os grupos (Quadro I). No entanto, não foram encontradas diferenças significativas na dose administrada a cada grupo de indivíduos (D1: 2,65, D2: 2,69; $Z = -0,927$, $p = 0,354$).

Relativamente ao destino, os resultados mostram que uma proporção mais elevada de indivíduos com D2 foi transferida para o hospital, relativamente ao doentes com D1 (D1: 26,8%; D2: 63,7%; $p < 0,05$).

Insulina vs ADO

Foi feita uma análise para estudar a influência da terapêutica para a diabetes instituída na altura da hipoglicémia e subsequente activação da VMER.

Analisando a composição da amostra, o grupo de indivíduos medicados com ADO é maioritariamente composto por indivíduos do sexo feminino, ao contrário do grupo medicado com insulina (ADO ♀: 61,5%; ADO ♂: 38,5%; Insulina ♀: 50,3%; Insulina ♂: 49,7%). A idade média dos indivíduos é mais elevada no grupo medicado com ADO (ADO: 75,8 anos; Insulina: 54,5 anos).

Foram registados mais eventos hipoglicémicos no grupo medicado com insulina, do que no grupo medicado com ADO (Insulina: 72,8%; ADO: 27,2%; $p < 0,01$). No entanto, o valor de glicémia não diferia significativamente, quer fosse considerado um limiar mais alto (70mg.dl⁻¹; $Z = -0,597$; $p = 0,550$) ou mais baixo (40 mg.dl⁻¹; $Z = -1,091$; $p = 0,275$) na definição de hipoglicémia. Dentro do grupo dos indivíduos medicados com insulina, compararam-se os subgrupos de indivíduos com D1 e D2. Dos doentes sob insulino-terapia, 53% tinham D2.

Quadro II - Terapêutica administrada – grupo medicado com insulina versus grupo medicado com ADO.

	Insulino-terapia	Antidiabéticos orais
Alimentos	0.2%	0.5%
Papa de açúcar	3.0%	3.4%
Glicose hipertónica (GH)	89.1%	91.6%
Soro dextrosado	0.4%	1.7%
Glucagon	1.1%	-
GH + Glucagon	1.1%	1.1%
Papa de açúcar + Glucagon	0.6%	-
Sem terapêutica	4.5%	1.7%

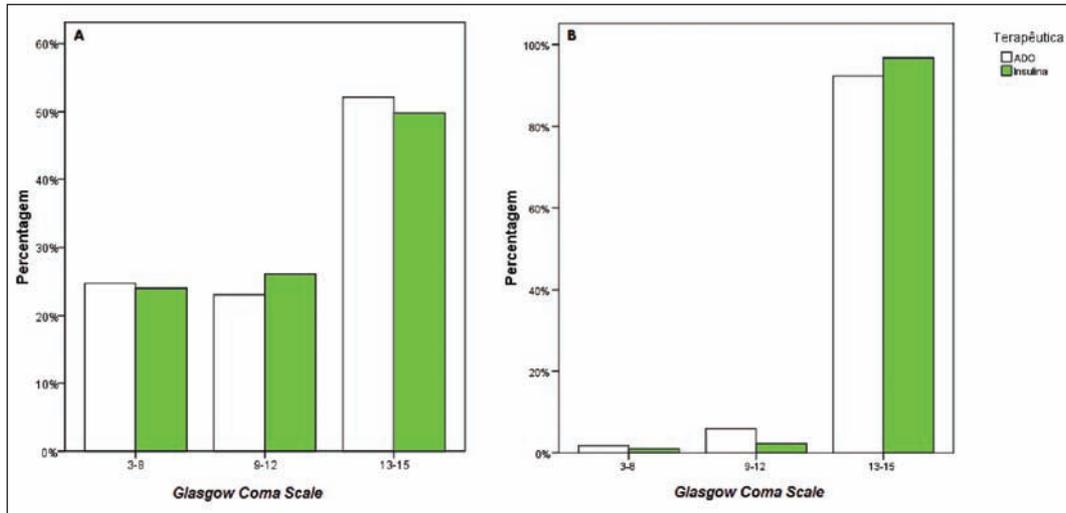


Figura 3 - Distribuição das pontuações na Glasgow Coma Scale por terapêutica.

Verificou-se que a glicémia entre estes dois sub-grupos não diferia significativamente ($Z=-0,699$; $p=0,485$). Considerando um limiar mais baixo na definição de hipoglicémia (glicémia inferior a 40 mg.dl⁻¹), continua a não existir diferença significativa entre grupos ($Z=-0,519$; $p=0,604$).

Comparadas as pontuações na GCS dos dois grupos, estas não diferem significativamente ($Z=-1,028$; $p=0,304$). Comparando as distribuições das pontuações na GCS agrupadas, verifica-se que não há diferenças significativas entre o grupo medicado com ADO e o grupo medicado com insulina, quer para a pontuação na GCS à chegada ($\chi^2=0,414$; $p=0,813$) (Figura 3A), quer para a pontuação na GCS final após intervenção ($\chi^2=3,671$; $p=0,160$) (Figura 3B).

A terapêutica instituída no local foi a glicose hipertónica, para ambos os grupos, verificando-se diferenças significativas na dose administrada (Insulina: 2,76 ampolas; ADO: 2,46 ampolas; $Z=-2,574$, $p<0,05$).

Após assistência pela VMER, uma maior proporção de indivíduos medicados com ADO foi transferida para o Hospital (ADO: 95,2%; Insulina: 26,8%; $p<0,05$). A glibenclamida foi o ADO mais frequentemente relacionado com hipoglicémia (Quadro III); de 2005 a 2008 verificou-se uma

Quadro III - Antidiabéticos orais utilizados nos doentes com hipoglicémia severa.

Antidiabético oral	% doentes
Metformina	56.4
Glibenclamida	52.5
Gliclazida	18.4
Glimepirida	11.2
Acarbose	6.7
Nateglinida	1.7

tendência etiológica decrescente (2005 – 62,1%, 2006 – 51,8%, 2007 – 48,6%, 2008 – 35,1%), que se reverteu em 2009 (58,6%). Uma sulfonilureia era a única classe de ADO em 36,9% dos casos. Medicação com uma classe de ADO foi identificada em 46,9% dos casos; 44,1% estavam sob 2 classes e apenas 9% com 3 classes diferentes.

A activação da VMER é maioritariamente durante a 2ª metade do

dia em ambos os grupos. Identificamos uma tendência bifásica na distribuição: 1 – 2h e 12 – 13h no grupo medicado com insulina; 9 – 10h e 20 – 21h no grupo medicado com ADO (Figura 4). Uma frequência aumentada de activações é igualmente observada durante a noite no grupo sob insulina, e à tarde e noite no grupo sob ADO.

Os esquemas de insulino terapia utilizados pelos doentes estão presentes no Quadro IV. Quando verificamos a distribui-

Quadro IV - Esquemas de insulino terapia utilizados pelos doentes com hipoglicémia severa assistidos pela VMER.

Esquema	Diabetes tipo 1	Diabetes tipo 2
Desconhecido	61.4%	48.5%
Insulina de acção intermédia	9.9%	17.6%
Mistura	12.9%	13.0%
Intensivo	10.7%	5.3%
Outros	5.1%	15.6%

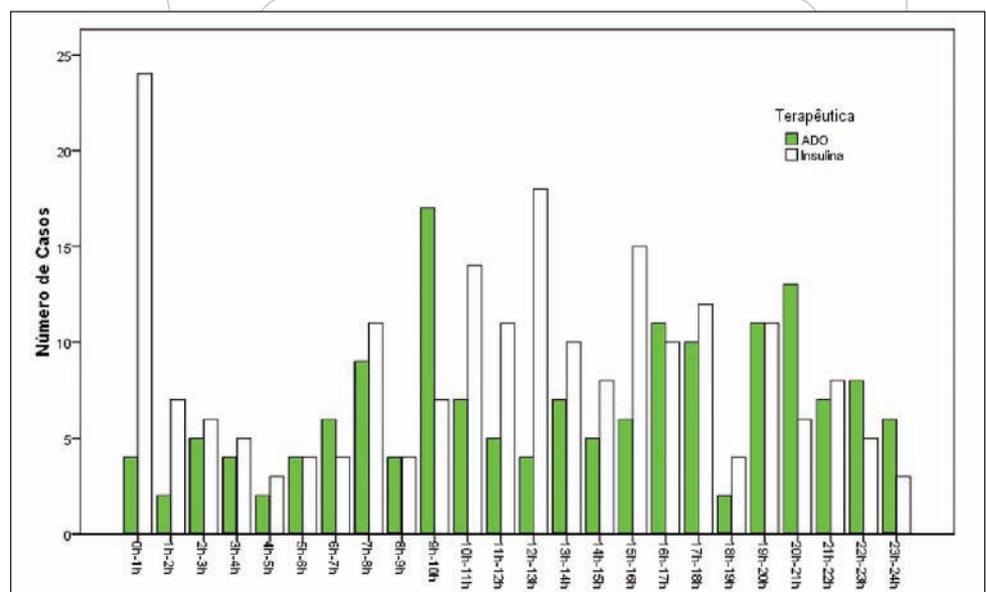


Figura 4 - Distribuição diária dos eventos hipoglicémicos

ção das activações ao longo do dia, nos doentes sob insulino-terapia, constatamos que o pico 0 – 1h é principalmente devido a doentes com D2, enquanto que o pico mais elevado (12 – 13h) está equitativamente dependente de doentes com D1 e D2.

A frequência de hipoglicémia severa em doentes sob insulino-terapia tem aumentado desde 2005, particularmente em relação com doentes com D1 (41,8% em 2005 para 51,9% em 2009). No grupo medicado com ADO a frequência tem-se mantido estável.

DISCUSSÃO

O nosso estudo procurou caracterizar as hipoglicémias iatrogénicas severas assistidas por uma Viatura Médica de Emergência e Reanimação (ambiente pré-hospitalar) da área de Lisboa. A escassez de dados sobre esta temática na literatura nacional e internacional se por um lado motivou a realização deste estudo, por outro limita análises comparativas. O fenómeno de hipoglicémia é menos frequente na D2 do que na D1 ⁽⁴⁾. Dados de estudos populacionais indicam que o índice de incidência de hipoglicémia severa em indivíduos com D2 insulino-tratados é aproximadamente 30% do de indivíduos com D1 (35 vs. 115 episódios / 100 doentes-ano) ⁽⁵⁾, e que índices de hipoglicémia necessitando apoio médico especializado de emergência foram 40 a 100% dos de incidência de indivíduos com diabetes tipo I ^(6,7). Os dados do nosso estudo indicam que a maioria dos casos de hipoglicémia severa assistidos pela VMER são em doentes com D2 e que nestes esteve mais associada com insulino-terapia do que com anti-diabéticos orais. Estes dados espelham os da literatura e obviamente serão explicados pela maior proporção de D2 na população assistida.

Os doentes com D2 medicados com insulina apresentam valores de glicémia inicial mais baixos do que os medicados com ADO, por isso existindo tendência à realização de maior dosagem de GH nestes doentes. Comparando com D1, os doentes com D2 apresentam índices de GCS à chegada mais baixos mas que foi estatisticamente independente dos valores de glicémia inicial. Parece assim não existir relação entre o valor de glicémia inicial e o estado de consciência nestes doentes.

Os registos médicos da VMER não fornecem informação sobre vários aspectos do doente diabético assistido, os quais poderiam justificar a tendência para uma distribuição bifásica das chamadas/activações. Podemos apenas especular sobre este assunto. Assim, o pico de incidência durante a madrugada (0 – 2h) no grupo insulino-tratado (principalmente devido a doentes com D2) poderá estar relacionado com uma maior proporção de doentes sob insulina de acção intermédia. Dose única de insulina de acção intermédia ao jantar ou à noite é um esquema de transição de terapia oral para injectável popularmente utilizado nos diabéticos tipo 2 em Portugal. Hipoglicémia de jejum poderá ser responsável por um dos picos de incidência no período 9-10h no grupo tratado com ADO. O incorrecto fraccionamento das refeições pelos doentes diabéticos portugueses, nomeadamente

a ausência de lanche ao meio da tarde, irregularidades de aporte calórico almoço *versus* jantar e prolongado intervalo entre administração de insulina rápida e início da ingesta, poderiam explicar a incidência do segundo pico logo à hora tradicional de jantar 20-21h, bem como a frequência geralmente mais elevada durante a tarde e noite.

A glibenclamida é tradicionalmente a sulfonilureia mais associada a hipoglicémia severa ⁽⁸⁾. Este facto foi igualmente evidenciado no nosso estudo. De 2005 a 2008 encontramos uma tendência decrescente da glibenclamida como causa de hipoglicémia severa, o que poderia estar associado a um possível aumento do uso dos novos e menos hipoglicemiantes ADO. Contudo, o aumento de casos em 2009 tende a refutar esta ideia.

Dois terços dos casos de hipoglicémia severa em doentes sob insulino-terapia permaneceram no domicílio após intervenção terapêutica, sem necessidade de assistência adicional pela VMER. Isto é habitualmente possível quando os doentes ficam acompanhados por 3ª pessoa, compreendem o esquema de vigilância da glicémia capilar e ingesta de hidratos de carbono nas horas subsequentes ao evento e terapêutica, ou têm já marcada experiência em situações de hipoglicémia. Este último ponto talvez seja a razão pela qual uma maior proporção de diabéticos tipo I fica no domicílio. Os restantes casos são transportados para o hospital, habitualmente devido a recuperação parcial, agravamento de doença de base ou intercorrência concomitante de etiologia diferente. Embora sendo, de longe, a melhor terapêutica (e em alguns casos a única) para a diabetes, podemos concluir que a maioria das hipoglicémias severas assistidas pela VMER está relacionada com a insulino-terapia. Não obstante, estas são facilmente revertidas pela administração de glicose hipertónica e têm um excelente prognóstico, permitindo aos doentes permanecerem no domicílio em dois terços dos casos. Isto evita custos adicionais das Unidades de Saúde, nomeadamente na admissão hospitalar e dias de internamento, quando comparados com as hipoglicémias severas relacionadas com ADO. Nestas, a sulfonilureia de acção longa glibenclamida continua a ser o agente etiológico mais frequente. Sempre tendo em conta a individualidade que é cada doente, parece recomendável a tendência para a escolha de sulfonilureias menos potentes ou o uso de outras classes de ADO não hipoglicemiantes (como os inibidores da Dipeptidil Peptidase IV – DPP-IV), como adição à metformina, no tratamento de doentes com D2.

BIBLIOGRAFIA

1. Whipple A. The surgical therapy of hyperinsulinism. *J Int Chir.* 1938; 3: 237-276.
2. Workgroup on Hypoglycaemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28: 1245-1249.
3. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2008; 25: 245-254.
4. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes.* 2008; 57: 3169-3176.
5. Donnelly LA, Morris AD, Frier BM, Ellis JD, Donnan PT, Durrant

- R, et al. Frequency and predictors of hypoglycemia in Type 1 and insulin-treated Type 2 diabetes: a populaion-based study. *Diabet Med.* 2005; 22: 749-755.
6. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Clinical characterisation of severe hypoglycaemia - a prospective population-based study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2003; 111: 364-369.
7. Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and type 2 diabetes: a population-based study of health service resource use. *Diabetes Care.* 2003; 26: 1176-1180.
8. Holstein A, Plaschke A, Egberts E. Lower incidence of severe hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes treated with glimepiride versus glibenclamide. *Diabetes Metab Res Rev.* 2001; 17: 467-473.

