

## Hintergrund zum Bellagio Report

Wissenschaftliche Informationen zum Bellagio Report 1996\*\* Deutsche Übersetzung der englischen Originalversion Human insulin hypoglycaemia unawareness. Accumulated evidence on the phenomenon Verhinderte oder fehlende Wahrnehmung von Humaninsulin-Hypoglykämien. Indizienhäufung zum Phänomen Offensichtliche Unterschiede zwischen tierischem und gentechnischem Insulin Die natürlichen tierischen Insuline werden seit ihrer Entdeckung vor 75 Jahren für die Diabetesbehandlung verwendet. Anfangs der 80er Jahre setzte die Umstellung auf die sogenannten Humaninsuline ein, welche heute weltweit in Gebrauch sind. Die verbreitete Meinung, dass die gentechnisch synthetisierten Insuline wegen ihrer Aminosäuren-Sequenz mit dem endogenen humanen Insulin identisch und deshalb vorzuziehen seien, lässt sich bis heute durch keinen Vorteilnachweis für die Diabetesbehandlung im Alltag stützen. Das Thema "hypoglycaemia unawareness", d. h. fehlende oder verminderte Hypoglykämie-Wahrnehmung, ist nicht neu und wird seit der Insulin-Entdeckung in den 20er Jahren diskutiert. Hauptsächlich insulinabhängige Diabetikerinnen und Diabetiker haben wiederholt über verminderte oder fehlende Warnsymptome und plötzliche, unerwartet auftretende Hypoglykämien geklagt. Die Debatte spitzte sich zu, als 1987 erstmals in der englischen Fachzeitschrift THE LANCET vor einer offensichtlichen Zunahme dieses Hypoglykämie-Syndroms in Zusammenhang mit der Umstellung auf Humaninsulin und den möglichen schwerwiegenden Folgen für insulinabhängige Diabetikerinnen und Diabetiker gewarnt wurde. 1, 2 Auf diese Beobachtungen aus der Sprechstunde folgten kontrollierte Studien in der Schweiz, die Humaninsulin mit tierischem Insulin verglichen und ähnliche Beobachtungen aus verschiedensten Ländern bestätigten. 3, 4, 5 Weltweit beobachten Fachleute seit 1982 bis heute bei Humaninsulin Unterschiede zum tierischen Insulin: Abschwächung der Hypoglykämiesymptome, Schwierigkeiten bei der Diabeteskontrolle (insbesondere auffallend schwankende Nüchternblutzuckerwerte), Zunahme schwerer Hypoglykämie-Ereignisse ohne Vorwarnung, unerwartete Todesfälle. Humaninsulin wird auch mit dem sogenannten "dead in bed syndrome" in Zusammenhang gebracht: plötzlicher unerklärbarer Tod bei ca. 50 jüngeren insulinabhängigen Diabetikern, "...die bei nachweisbar guter Gesundheit schlafen gingen und später tot im Bett gefunden wurden; alle wurden autopsiert ohne Befund, Alkohol oder Drogen" 6, 7, 8 Die vollständige Erklärung für dieses Syndrom steht noch aus. Seit der Einführung (1982) von DNA-rekombiniertem Humaninsulin trägt der Packungsprospekt in den USA auf Verlangen der Herstellerfirma Lilly (USA) eine Warnung der Food and Drug Administration FDA. Diese wurde 1991 von der US-Kontrollbehörde obligatorisch und in Fettdruck verlangt 9: "Einige Patientinnen und Patienten berichteten nach der Umstellung von Insulin tierischen Ursprungs auf Humaninsulin, dass bei Hypoglykämie-Reaktionen die Frühwarnsymptome weniger deutlich oder unterschiedlich auftraten im Vergleich mit ihrem früheren Insulin". Aktuelle Forschungsergebnisse über die Auswirkungen der Gehirn-Hypoglykämie... ergeben neue Indizien, die den Verlust der Wahrnehmung von Hypoglykämien bzw. deren Symptome bei insulinbedürftigen Diabetikern und Diabetikerinnen erklären können. 10 Sie liefern wichtige Informationen zur fehlenden oder abgeschwächten Hypoglykämiewahrnehmung, die hier bei einer Gruppe von Humaninsulin-Behandelten auftrat. Zum Phänomen "human insulin hypoglycaemia unawareness" wurden neurophysiologische und pharmakodynamische Untersuchungen am Menschen publiziert, welche bei Hypoglykämien eine unterschiedliche Signalübermittlung mit tierischem und humanem Insulin erkennen lassen. Die wichtigste und für eine grosse Zahl von Insulinbehandelten bedeutende Folgerung sollte bei allen im Gebiet der Diabetesbehandlung Tätigen Zugang finden: "... dass elektroencephalographisch registrierte optische und akustische Signale in einer frühen Hypoglykämiephase unter Schweineinsulin intensiver ablaufen im Vergleich zu humanem Insulin." 11 ...und Forschungsergebnisse, die den Mechanismus für die unterschiedliche Hypoglykämie-Erkennung mit Humaninsulin oder tierischem Insulin aufzeigen

- Zu den Diabetikern und Diabetikerinnen, die Schwierigkeiten mit Humaninsulin erlebten, gehören vor allem diejenigen mit sehr guter ("spitzer") Diabeteskontrolle. 12
- Eine neue Studie kommt zum Schluss, dass eine erhöhte Aufnahme von Glukose ins Gehirn bei einer beginnenden Hypoglykämie verantwortlich für die Nichtwahrnehmung des abfallenden Blutzuckers in der Körperperipherie ist. Dies ist bei sehr guter Einstellung ausgeprägter der Fall als bei mittelmässiger oder schlechter Kontrolle. 10
- Autor Boyle fand bei zwei Patientengruppen mit erhöhtem mittlerem Blutzucker (HbA1c 8.5 und 10.2 %) unter experimentellen Hypoglykämiebedingungen eine verminderte Glukoseaufnahme ins Gehirn sowie eine Auslösung der Gegenregulationshormone und früh auftretender Warnsymptome. Hingegen blieb bei der Patientengruppe mit guter oder strenger Diabeteskontrolle (HbA1c 7.2 %) die intracerebrale Glukoseaufnahme unverändert gut, um den Hirnstoffwechsel zu erhalten. Dies könnte auch der Fall sein bei vorangegangener Hypoglykämie z.B. am vorhergehenden Tag. Die ausbleibende Reaktion des Gehirns auf Hypoglykämie kann eine mangelnde Gegenregulation, z. B. einen fehlenden oder verminderten Adrenalin Schub, erklären. Boyle's Studie wurde mit Humaninsulin im Stoffwechsellabor und nicht vergleichend mit tierischem Insulin durchgeführt.
- Einen weiteren Teil der Erklärung der Hypoglykämieunterschiede liefern die molekularen Differenzen von Human- und tierischem Insulin. Tierisches Insulin ist lipophiler (fettlöslicher) als Humaninsulin mit mehr hydrophilen Eigenschaften. 13, 14 Daraus resultiert eine raschere Passage der Blut-Hirnschranke mit erhöhter intracerebraler Anreicherung von Schweineinsulin im Hirngewebe und nachweisbarer höherer Insulinkonzentration während der ersten 20 Minuten einer Hypoglykämie. 15 Unter Schweineinsulin fällt die Glukose im Gehirn rascher und parallel zum peripheren Blutzucker mit Auslösung von Adrenalin symptomen ab. Entsprechend können unter Humaninsulin mit Passage-Verzögerung die klassischen Warnsymptome und die Wahrnehmung eines abfallenden Blutzuckers verzögert auftreten oder ganz fehlen.
- Aus experimentellen Forschungsarbeiten über akustische und visuelle Signale gibt es weitere Indizien, die in ausführlichen Literaturübersichten oftmals nicht zitiert wurden. Die Ergebnisse zeigen Unterschiede im neurophysiologischen Verhalten 15, 16 und in höheren sensorischen Funktionen zwischen Human- und tierischem Insulin 11, 17: das Signal-Processing im Hirnstamm war während den ersten 20 Minuten der ausgelösten Hypoglykämie unter

Humaninsulin signifikant schwächer als unter tierischem Insulin. Die Autoren Kern et al. kommen zum Schluss: "... durch tierisches und Humaninsulin induzierte Hypoglykämien unterscheiden sich in ihren Auswirkungen."

- Diese Forschungsergebnisse ergeben eine Erklärungsmöglichkeit für die aus Patienten-Studien bekannte unterschiedliche Hypoglykämie-Wahrnehmung unter Human- und tierischem Insulin. 1,18,19,20, 21, 22, 23,24

- Weitere Untersuchungen, bei denen eine verminderte Adrenalinausschüttung bei Hypoglykämien unter Humaninsulin im Vergleich zu tierischem Insulin festgestellt wurde, unterstützen diese Erklärungen. 25, 26,27,28 Insbesondere von Bedeutung ist dabei eine mehr oder weniger starke Adrenalin-Antwort unter tierischem Insulin, die im Vergleich dazu unter Humaninsulin vermindert ist. 29,30 Es gibt keine Studie, welche unter Humaninsulin eine gegenüber tierischem Insulin erhöhte Adrenalin-Antwort zeigt, nur das Umgekehrte. Der Wechsel von den klassischen, deutlich erkennbaren Adrenalinzeichen zu neuroglykopenischen Symptomen bei primärer oder sekundärer Humaninsulinbehandlung kann somit die von Patienten und Patientinnen beobachteten Erfahrungen erklären.

- Heller und Cryer 31 fanden, dass eine einzige Hypoglykämie-Episode genügt, um bei erneuter Hypoglykämie während einiger Tage den Warnmechanismus zu blockieren. Mitrakou et al. 32 zeigten, dass eine Hypoglykämie per se zu einer Nichtwahrnehmung und Verminderung der Gegenregulationshormone führen kann.

- Unerwartet abfallende Blutzuckerwerte unter Humaninsulin können ebenfalls durch eine nachweisbare raschere Insulinabsorption aus dem subkutanen Fettgewebe bedingt sein mit kürzerer Wirkdauer von Humaninsulin. 33

- Pharmakokinetische Untersuchungen belegen die raschere Aufnahme von Humaninsulin im Vergleich zu tierischem Insulin bis zu signifikanten Differenzen der Serumkonzentration während den ersten Stunden nach subkutaner Injektion. 34

- Die Abklärung weiterer, von Angehörigen und Kollegen beschriebener Veränderungen kognitiver Funktionen unter Humaninsulin - wie Konzentrations- und Koordinationsstörungen, Depressionen, Ängste, Verhaltensstörungen, Aggressionen, Persönlichkeitsveränderungen - drängt sich nun auf. In zwei umfangreichen Datenerhebungen der British Diabetic Association BDA und dem Insulin Dependent Diabetes Trust IDDT wurden diese Störungen von den Betroffenen oder deren Angehörigen in bemerkenswerter Übereinstimmung mitgeteilt. Die Mehrheit dieser von Humaninsulin Betroffenen verlor ihre Schwierigkeiten durch eine Umstellung auf tierische Insuline, unabhängig von der Dauer der Humaninsulinbehandlung.

- Diese Erfahrungen führten in der Schweiz 1989 zur Patientenvereinigung zur Erhaltung des natürlichen Insulins PVNI-Schweiz und 1996 in Kanada zur Gründung einer Gesellschaft für Human rights for diabetic patients. Kritische Beobachtungen aus publizierten Studien, welche tierisches Insulin und Humaninsulin vergleichen Häufig wird von Wissenschaftlern nicht berücksichtigt, dass bereits die Teilnahme an einer Studie ein verändertes Verhalten zur Diabeteskontrolle zur Folge hat - oft geschieht dies unbewusst. Ausgelesene Studienpatienten sind nicht repräsentativ für die Gesamtheit der Insulinbehandelten. Es kann sich um Betroffene mit vorbestehender gestörter Hypoglykämie-Wahrnehmung handeln. 35 Es fehlen teilweise die Angaben für eine Nicht-Teilnahme an der Studie und die Anzahl der Aussteiger. 35, 36 Daten über Hypoglykämie-Wahrnehmung ohne Selbstmessung von Blutzuckerwerten sind von beschränktem Wert, da wegen Hypoglykämie bereits Wahrnehmungs-Ausfälle vorhanden sein können. Beobachtungen von Angehörigen sind aufschlussreicher, da diese oft auch vom Patienten unbemerkte Hypoglykämie-Episoden, die z. B. während der Nacht ablaufen, feststellen. 37, 38 Offensichtlich nicht vergleichbare Studien zum Alltag mit Diabetes und Insulin sind:

- wenn Kontrolluntersuchungen in einer Diabetespoliklinik alle 2 bis 4 Wochen stattfinden, während üblicherweise in der Diabetes-Praxis Konsultationen in Abständen von drei bis vier oder gar 12 Monaten durchgeführt werden. 37, 38 Auch verlängert das Ausfüllen eines Fragebogens zur Datenerhebung die durchschnittliche Konsultationsdauer im Vergleich zu einer Routineuntersuchung.

- wenn die Blutzuckermessungen zu Hause bis 50 % häufiger pro Woche durchgeführt werden als vor der Studie. 37

- wenn das "cross-over" der Insulinspezies während der Studiendauer alle 4, 6 oder 12 Wochen stattfindet. 37, 39, 40 Aus Fallbeobachtungen geht hervor, dass die Erfassung von Humaninsulin-Nebenwirkungen nach einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 1,1 Jahren erfolgte. 12

- wenn Hypoglykämien mit intravenösen Insulininfusionen bei ruhenden Versuchspersonen über sechs Stunden ausgelöst werden, die auf eine Hypoglykämie warten und dann unter diesen Bedingungen ihre Symptome registrieren. Im Alltag spielt sich die Hypoglykämie während Berufs- oder Freizeit-aktivitäten ab, und ihr Auftreten erfolgt weder langsam noch vor-aussehbar. 39

- wenn nicht berücksichtigt wird, dass eine Hypoglykämie per se einige Tage vor dem Test den Verlust der Warnsymptome während mehrerer Tage verursachen kann. Eine kurz vor der Studie abgelaufene Hypoglykämie, über die sich die Versuchsperson möglicherweise nicht bewusst war, oder die experimentelle Hypoglykämie selbst - unabhängig von der Insulinspezies - kann für den Verlust der Wahrnehmung verantwortlich sein. 41, 42 Es überrascht nicht, dass bei solchen Experimenten keine Unterschiede zwischen Human- und tierischem Insulin festgestellt werden können. Ähnliches gilt unter Spitalbedingungen mit Inaktivität und kontrolliertem Tagesablauf. Deshalb müssen speziesspezifische Hypoglykämie-Unterschiede in entsprechenden "real-life" Studien untersucht werden. Schlussfolgerungen Humaninsulin hat seine Wirksamkeit während der letzten 10 Jahre belegt und wird von vielen Zuckerkranken zu ihrer Zufriedenheit verwendet. Es liegen keine kontrollierten Langzeitstudien vor, welche Nebenwirkungen von Human- und tierischem Insulin über ein oder mehrere Jahre vergleichen. Eine bedeutende Anzahl von Diabetikern und Diabetikerinnen fühlt sich nach Umstellung von Humaninsulin auf tierisches Insulin sicherer, sie können Hypoglykämiewarnzeichen auch nach zehn und mehr Jahren weiterhin gut wahrnehmen. Bei Fehlen von Hypoglykämie-Warnsymptomen oder zunehmenden Schwierigkeiten der Wahrnehmung kann ohne weiteres von einer Insulinspezies auf die andere gewechselt werden. Die Umstellung von Humaninsulin auf tierisches Insulin ergibt in den meisten Fällen eine Verbesserung der Hypo-Wahrnehmung. 43 Auch für Patienten und Patientinnen, die seit Diabetesbeginn mit Humaninsulin behandelt wurden und Hypoglykämien vermindert

wahrnehmen, kann der Wechsel auf tierisches Insulin Vorteile bringen. 44 Erst die Umstellung ermöglicht die Beurteilung, welche der beiden Insulinspezies für die Erhaltung der Lebensqualität vorteilhafter ist. Am Liverpool Symposium über Humaninsulin und Hypoglykämie (1992) wurde einstimmig der Vorschlag an die Insulinhersteller gerichtet, eine genügend grosse Feldstudie mit humanem und tierischem Insulin durchzuführen. Bis zum Vorliegen wissenschaftlich gesicherter Vorteile von Humaninsulin empfahl die Kongress-leitung: "... der einfache praktische Ratschlag ist der, dass Patienten mit Diabetes, die tierische Insuline verwenden möchten, das Insulin ihrer Wahl zur Verfügung stehen muss." 46 Der Vorschlag am Liverpool Symposium blieb mangels Interesse der Insulinhersteller liegen. Im Jahr 1996 scheint es unmöglich, noch eine genügend grosse Studie zur Häufigkeit schwerer Hypoglykämien mit tierischem vs. humanem Insulin durchzuführen, nicht zuletzt aus ethischen Gründen. Auf Grund der uns heute vorliegenden Indizien kann in der Regel jederzeit eine Umstellung von humanem auf tierisches Insulin erfolgreich durchgeführt werden. Die Fachliteratur beschreibt unterschiedliche Abläufe kognitiver Funktionen unter den beiden Insulinspezies und eine verminderte Stimulation des autonomen Nervensystems mit Humaninsulin im Vergleich zu tierischem Insulin. Diese Beobachtungen stimmen mit denjenigen aus wissenschaftlichen Arbeiten über die Glukoseaufnahme im Gehirn bei gut eingestelltem Diabetes überein und ermöglichen eine Erklärung für die verminderte Wahrnehmung der Warnsymptome bei Humaninsulin-Hypoglykämien. Dies gilt auch im höheren Alter bei noch erhaltener hormonaler Gegenregulation 47 Fügt man dazu die zahlreichen Fallberichte von Diabetikerinnen, Diabetikern oder ihren Angehörigen, die praktische Probleme mit Humaninsulin selbst erlebt haben, lässt sich immer deutlicher die Forderung erheben: Humaninsulin hat keine Vorteile im Alltag und sollte nicht automatisch als erste Wahl für insulinabhängige oder insulinbedürftige Zuckerkrankte verwendet werden, sondern tierisches Insulin. (Appell der Internationalen Insulin-Arbeitsgruppe an die Insulinhersteller und Aerztinnen/Aerzte, Rockefeller Foundation Center Bellagio, April 1996) Diese Schlussfolgerung stimmt mit den Richtlinien und ethischen Empfehlungen von Gesundheitsministerien und der Heilmittelkontrolle für eine patientenorientierte Langzeitkontrolle von gentechnisch hergestellten Heilmitteln überein.

#### Empfehlungen zum Vollzug des Bellagio Berichtes

- Bei Patientinnen und Patienten mit frisch diagnostiziertem Diabetes, die eine Insulintherapie benötigen, sollte als erste Wahl tierisches Insulin verwendet werden. Aus Gründen des Marketings stellen die Firmen nur Pen für Humaninsulin her, deshalb gibt es Ausnahmen von dieser Empfehlung: Für Sehbehinderte, die einen Pen benötigen, für Kinder zur Motivation Insulin-Injektionen durchzuführen, für Sportler und für die seltenen Fälle mit serologischer Insulinresistenz gegen tierische Insuline oder bei Insulinallergie; wobei auch Humaninsulin allergische Reaktionen und Antikörper erzeugen kann.
- Wenn unter Humaninsulin plötzliche Wahrnehmungsstörungen wie Konzentrations- und Koordinationsschwächen, Depressionen, gestörtes psychisches Verhalten auftreten, kann sich ein Versuch mit tierischem Insulin während mindestens sechs Monaten lohnen.
- Humanes und tierisches Insulin müssen in allen Ländern erhältlich bleiben. Diabetiker und Diabetikerinnen mit guter Kontrolle unter Humaninsulin und ohne nennenswerte Hypoglykämien, brauchen nicht routinemässig auf tierisches Insulin umgestellt zu werden.
- Die Pharmaindustrie ist aufgerufen, tierische Insuline auch für Spritzenhilfen (Pen) zu produzieren, damit ein gleichwertiges Angebot für eine freie Insulinwahl vorhanden bleibt. 45 Es ist unethisch, die Herstellung von leeren Pen-Ampullen zur Selbstabfüllung für das Insulin der freien Wahl zu verweigern.
- Die Insulinhersteller müssen in ihre Produktion wieder lang wirkende tierische Insuline (wie z. B. das in der Schweiz noch erhältliche Ultralente) aufnehmen. Dieses Basisinsulin hat eine 40jährige Tradition und weist im Vergleich zum entsprechenden gentechnischen Humaninsulinpräparat Ultratard eine flachere blutzuckersenkende Wirkung auf. Es ermöglicht zudem nicht-insulinabhängigen Altersdiabetikerinnen und -diabetikern, mit einer täglichen Injektion auszukommen. Ein Vorstoss zugunsten der Wieder-einführung von Ultralente wurde auch in den USA vorgenommen, bisher ohne Erfolg. 48
- Gesundheitsbehörden sollten den Pharmaproduzenten die erneute Zulassung nicht mehr registrierter tierischer Insuline, insbesondere der lang wirkenden Insuline, erleichtern.
- Die Insulinhersteller sollten nicht den Eindruck erwecken, die Herstellung tierischer Insuline werde eingestellt. Dies ist der Hauptgrund, dass Ärzte nicht mehr tierisches sondern humanes Insulin ohne Vorteile für die Patienten verschreiben. Referenzen 1 Teuscher A. & Berger W.: Hypoglycaemia unawareness in diabetics transferred from beef/porcine to human insulin. - Lancet, ii: 382-385, 1987 2 Wolff S.P.: Trying times for human insulin. - Nature 356: 375-376, 1992. 3 Egger M., Smith G.D. & Teuscher A.: Risk of severe hypoglycaemia in insulin treated diabetic patients transferred to human insulin: a case control study. - Br. Med. J. 303: 617-621, 1991 4 Egger M., Smith G.D. & Teuscher A.: Influence of human insulin on symptoms and awareness of hypoglycaemia: a randomised double-blind crossover trial. - Br. Med. J. 303: 622-626, 1991 5 Egger M., Smith G.D. & Teuscher A.: For Debate: Human insulin and unawareness of hypoglycaemia: need for a large randomised trial. - Br. Med. J. 305: 351-355, 1992 6 Tattersall R.B. & Gill G.V.: Unexplained deaths of type 1 diabetic patients. - Diabetic Medicine 8: 49-58, 1991. 7 Thodarson H. & Sovik O.: Dead in bed syndrome in young diabetic patients in Norway. - Diabetic Medicine 12: 782-787, 1995. 8 Sartor G. & Dahlquist G.: Short-term mortality in childhood onset insulin-dependent diabetes mellitus: a high frequency of unexpected deaths in bed. - Diabetic Medicine 12: 607-611, 1995. 9 Physicians desk reference PDR 36th edition: Medical Economics. - Montvale N.J., 1982. 10 Boyle P.J., Kempers S.F., O'Connor A.M. & Nagy R.J.: Brain glucose uptake and unawareness of hypoglycaemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. - N. Engl. J. Med. 333: 1726-1731, 1995. 11 Kern W., Schlosser C., Kerner W., Pietrowsky R., Born J. & Fehm H.L.: Evidence for effects of insulin on sensory processing in humans. - Diabetes 43: 351-356, 1994. 12 Case reports of adverse effects experienced on human insulin from 450 patients and their partners. - Insulin Dependent Diabetes Trust UK. Data still being collected. To be published in due course. Abstracts available. 13 Markussen J., Damgaard U., Johansen N.L., Jorgensen K.M., Soerensen E. & Thiro L.:

Charakterisierung des aus Schweineinsulin präparierten Humaninsulin. - *Aktuel Endokrinol* 1: 104-114, 1981. 14 Chawdhury S.A., Dodson E.J., Dodson G.G., Reynolds C.D., Tolley S.P., Blundell T.L., Cleasby A., Pitty J.E., Tickle I.J. & Wood S.P.: The crystal of three non pancreatic human insulins. - *Diabetologia* 25: 460-64, 1983. 15 Kern, W., Kerner W., Pietrowski R., Fehm H.L. & Born J.: Effects of insulin and hypoglycaemia on the auditory brain stem response in humans. - *J. Neurophysiol* 72: 678-683, 1994. 16 Kern W., Lieb K., Kerner W., Born J. & Fehm H.L.: Differential effects of human and pork insulin-induced hypoglycaemia on neuronal functions in humans. - *Diabetes* 39: 1091-1098, 1990. 17 Kern W., Born J., Kerner W. & Fehm J.L.: Different effects of human and porcine insulin-hypoglycaemia induced abnormalities of brainstem sensory function. - *Clin. Physical Biochem.* 8: 122-127, 1990. 18 Lingenfeller, T.H., Overkamp D., Renn W., Glück H., Maassen M., Eggstein M. & Jakober B.: Different awareness of hypoglycaemia induced by human or purified pork insulin in type 1 diabetic patients. - *Diab. Res. and Clin. Pract.* 13: 29-36, 1991. 19 Schlüter K.J., Petersen K. G., Sontheimer J., Enzmann F. & Kerp L.: Different counter regulatory response to human insulin and purified pork insulin. - *Diabetes Care* 5 (supl. 2): 78-81, 1982. 20 Poptis S., Karasiskos C., Enzmann F., Hatidakis D., Zoupa C., Souratzoghous A., Damontapoulos E. & Mouloupolous S.: Biologic activities of biosynthetic human insulin in healthy volunteers and insulin-dependent diabetic patients monitored by the artificial endocrine process. - *Diabetes Care* 4: 155-62, 1981. 21 Jakober B., Lingenfeller, T.H., Glück H., Maassen M., Overkamp D., Renn W. & Eggstein M.: Symptoms of Hypoglycaemia - A Comparison between Porcine and Human Insulin. - *Klin. Wochenschr.* 68: 447-453, 1990. 22 Heine R.J., Von der Heydsen E.A.P. & Van der Heyden E.A.: Responses to human and porcine insulin in healthy subjects. - *Lancet*: 946-48, 1989. 23 Meneilly G.S., Milberg W.P. & Tuokko H.: Differential effects of human and animal insulin on the responses to hypoglycaemia in elderly patients with NIDDM. - *Diabetes* 44: 272-377, 1995. 24 Berger W.G., Keller U., Honegger B., Jaeggi E.: Warning symptoms of hypoglycaemia during treatment with human and porcine insulin in diabetes mellitus. *Lancet* 1989; i:1041-4. 25 Owens D.R., Vora J.P., Trower B., Keller U., Luzio S. & Turkes A.: Hormonal counter-regulatory responses to human (semi-synthetic and recombinant DNA) and porcine insulin induced hypoglycaemia. - *Diabetes Res.* 8(1): 17-20, 1988. 26 Petersen K.G., Schlüter K.J. & Kerp L.: Less pronounced changes in serum potassium and epinephrine hypoglycaemia induced by human insulin (recombinant DNA). - *Diabetes Care* 5: 90-92, 1982. 27 Schlüter K.J., Enzmann F. & Kerp L.: Different potencies of biosynthetic human insulin and purified porcine insulin. - *Horm. Metab. Res.* 15(6): 271-274, 1983. 28 Rosak C., Althoff P.H., Enzmann F. & Schoffling K.: Comparative studies on intermediary metabolism and hormonal counter-regulation following human insulin and purified pork insulin. - *Diabetes Care* 5 (supl.): 82-89, 1982. 29 Clausen Sjöborn N., Lins P.E., Adamson U. & Theodorsson E.: A comparative study on the hormonal responses to insulin-induced hypoglycaemia using semi-synthetic human insulin and pork insulin in patients with type 1 diabetes mellitus. - *Diabetic Medicine* 7: 775-779, 1990. 30 Fisher B.M., Gray C.E., Beastall G.H. & Frier B.M.: Responses to acute insulin-induced hypoglycaemia in diabetic patients. A comparison of short acting human and porcine insulins. - *Diabetes Res.* 8(1): 1-8, 1988. 31 Heller P. & Cryer P.: Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycaemia after one episode of hypoglycaemia in non-diabetic humans. - *Diabetes* 40: 223-226, 1991. 32 Mitrakou A., Fanelli C., Veneman T., Perriello G., Calderone S., Platanisitotis D., Rambotti A., Raptis S., Brunetti P. & Cryer P.: Reversibility of unawareness of hypoglycaemia in patients with insulinomas. - *N. Engl. J. Med.* 329(12): 834-839, 1993. 33 Heiman L. & Richter B.: Clinical pharmacology of human insulin. - *Diabetes Care* 16 (supl. 3): 90-100, 1993. 34 Galloway J.A., Root M.A., Bergstrom R., Spradlin C.T., Howey D.C., Fineberg S.E. & Jackson R.L.: Clinical pharmacologic studies with human insulin (recombinant DNA). *Diabetes Care* 5 (supl. 2): 13-22, 1982. 35 Hirst J. & Hill J.: Ethics and validity of hypoglycaemia unawareness studies. - *Lancet* 347: 1343-1344, 1996. 36 Laupacis A., Wells G., Richardson S. & Tugwell P.: Users guides to the medical literature. - *JAMA* 272: 234-237, 1994. 37 Patrick A.C., Bodner C.W., Tieszen K.L., White M.C. & Williams G.: Human insulin and awareness of acute hypoglycaemic symptoms in insulin-dependent diabetes. - *Lancet* 338: 528-532, 1991. 38 Maran A., Lomas J., Archibald H., Macdonald I.A., Gale E.A. & Amiel S.A.: Double blind clinical and laboratory study of hypoglycaemia with human and porcine insulin in diabetic patients reporting hypoglycaemia unawareness after transferring to human insulin. - *Br. Med. J.* 306: 167-171, 1993. 39 Colagiuri S., Miller J.J. & Petocz P.: Double-blind crossover comparison of human and porcine insulins in patients reporting lack of hypoglycaemia awareness. - *Lancet* 339: 1430-35, 1992. 40 Mookan M., Mitrakou A., Veneman, T., Ryan C., Korytkowski M., Cryer P. & Gerich J.: Hypoglycaemia unawareness in IDDM. - *Diabetes Care* 17: (12) 1397-1403, 1994. 41 MacLeod K.M., Gold A.E. & Frier B.M.: A Comparative Study of Responses to Acute Hypoglycaemia Induced by Human and Porcine Insulins in Patients with Type 1 Diabetes. - *Diab. Med.* 13/4: 346-357, 1996. 42 MacLeod K.M., Gold A.E. & Frier B.M.: Frequency, Severity and Symptomology of Hypoglycaemia: A Comparative Trial of Human and Porcine Insulins in Type 1 Diabetic Patients. - *Diab. Med* 12/2: 134-141, 1995. 43 Kiln M.R.: Treatment of patients with human insulin. - *Diabetologia*: 248, 1996. 44 Teuscher A. & Egger M.: Human insulin hypoglycaemia unawareness. - *Lancet*: 1072, 1989. 45 Bradley C., Threder K.A. & Sourdon A.J.: General well being and satisfaction with treatment scales for use with people with insulin requiring diabetes. - Report to WHO Regional Office for Europe, June 1992. 46 Patrick A.W. & Williams G.: The Liverpool Symposium on human insulin and hypoglycaemia. - *Diabetic Medicine* 9: 579-580, 1992. 47 Brierley Ej, Broughton DL, James OFW, Alberti KGMM: Reduced awareness of hypoglycaemia in the elderly despite an intact counter-regulatory response. *QJ Med* 1995; 88: 439-445. 48 King S.M.: Diabetes Interview December 1994 (Editorial). - Kings Publishing San Francisco, CA 94121; 29: 3, 1994.