Erkennen und diagnostisches Vorgehen bei Hypoglykämie

Diagnostic d'une hypoglycémie

Rolf Stöckli[a], Beat Althaus[b], Jonas Rutishauser[c]

[a] Klinik für Endokrinologie, Diabetes und Klinische Ernährung, Universitätsspital Basel
[b] Angensteinerstrasse 5, 4153 Reinach
[c] Medizinische Klinik B, Universitätsspital Basel

Quintessenz

- Die Hypoglykämie ist nicht durch einen isolierten Laborwert definiert, sondern durch die «Whipple'sche Trias»: Plasmaglukose <2,8mmol/l; typische Symptome; Besserung der Klinik nach Gabe von Kohlenhydraten.
- Im Zusammenhang mit Diabetes mellitus sind Hypoglykämien sehr häufig und können sowohl durch Insulin als auch durch orale Antidiabetika verursacht sein. Hypoglykämien führen zu verminderter Hypoglykämie-Wahrnehmung.
- Die kapilläre Blutzuckermessung ist im Bereich von Hypoglykämien ungenau; diagnostisch zuverlässig ist die Plasmaglukose.
- Goldstandard zum Nachweis der Hypoglykämie und einer eventuellen autonomen Insulinproduktion ist der Fastentest, der bei hohem klinischem Verdacht maximal 72 Stunden dauert. Dabei werden wiederholt Glukose, C-Peptid und Insulin gemessen. Abbruchkriterium ist das Auftreten von neuroglykopenischen Symptomen bei tiefer Plasmaglukose.
- Typisch für das Vorliegen einer autonomen Insulinproduktion sind inadäquat hohe Insulin- und C-Peptidspiegel bei gleichzeitiger Hypoglykämie.

Quintessence

- *L'hypoglycémie ne se définit pas par un résultat de laboratoire isolé, mais par la «triade de Whipple»: glucose plasmatique <2,8 mmol/l; symptômes typiques; amélioration de la clinique après administration d'hydrates de carbone.*
- *Les hypoglycémies sont très fréquentes dans le diabète et peuvent être dues aussi bien à l'insuline qu'aux antidiabétiques oraux. Les hypoglycémies font que la sensibilité aux symptômes de l'hypoglycémie est diminuée.*
- *Le dosage de la glycémie capillaire n'est pas précis dans les hypoglycémies; le glucose plasmatique est plus fiable pour le diagnostic.*
- *Le «gold standard» du diagnostic de l'hypoglycémie et d'une éventuelle production d'insuline autonome est l'épreuve de jeûne, d'une durée maximale de 72 heures en cas de forte suspicion clinique. Le glucose, le C-peptide et l'insuline sont dosés à plusieurs reprises. Le critère d'interruption est la manifestation de symptômes neuroglycopéniques avec un glucose plasmatique bas.*
- *Des concentrations anormalement élevées d'insuline et de C-peptide avec une hypoglycémie sont typiques d'une production d'insuline autonome.*

Traduction Dr G.-A. Berger

CME zu diesem Artikel finden Sie auf S. 186 oder im Internet unter www.smf-cme.ch

Vous trouverez les questions à choix multiple concernant cet article à la page 186 ou sur internet sous www.smf-cme.ch

Einleitung

Hypoglykämien bei Diabetikern unter Therapie mit Insulin und/oder oralen Antidiabetika stellen ein häufiges klinisches Problem dar. Deutlich seltener treten Hypoglykämien im Zusammenhang mit anderen Krankheiten auf. Da die Symptome einer Hypoglykämie sehr unspezifisch sind, empfiehlt sich bei ihrer Abklärung ein schrittweises Vorgehen. Bereits die Objektivierung von normalen Glukosewerten im zeitlichen Kontext zur Symptomatik hilft oft, weitere unnötige Abklärungen zu vermeiden. Diagnostisch zuverlässig sind einzig im Plasma gemessene Glukosewerte. Die kapilläre Blutzucker-(Selbst-)Messung kann allenfalls Hinweise geben, ist doch diese Methodik vor allem im Bereich der Hypoglykämien ungenau [1].

Definition und Symptomatik

Während zur Diagnose der verminderten Glukosetoleranz und des Diabetes mellitus Grenzwerte für die Plasmaglukose definiert wurden, fehlen entsprechende Normwerte nach unten. In der Regel werden Nüchtern-Plasmaglukosewerte zwischen 3,9 bis 5,6 mmol/l als normal betrachtet; aber auch bei Gesunden, vor allem bei jüngeren schlanken Frauen, können sie bis unter 3 mmol/l sinken. Bei Werten unter 2,8 mmol/l sollten weitere Abklärungen durchgeführt werden. Bei einer tiefen Plasmaglukose ohne typische Zeichen einer Hypoglykämie muss auch an einen Laborartefakt gedacht werden: Das Fehlen einer antiglykolytischen Substanz (Fluorid) im Laborröhrchen oder ein vermehrter Glukoseverbrauch *in vitro* bei hämolytischen Anämien, Leukämien oder Polyzythämie führen zu einem falsch tiefen Messwert.
Die Hypoglykämie wird nicht allein durch einen Laborwert, sondern durch den klinischen Kontext der «Whipple'schen Trias» definiert [2]: Plasmaglukose unter 2,8 mmol/l, typische Symptome und deren Ansprechen auf die Gabe von Kohlenhydraten. In der Praxis wird die Hypoglykämie oft nach klinischen Schweregraden eingeteilt: Grad I, asymptomatisch; Grad II, symptomatisch, Selbsthilfe durch Patienten; Grad III, schwere Symptome, Patient auf Fremdhilfe angewiesen; Grad IV, Koma, zerebraler Krampfanfall. Spezifische Symptome einer Hypoglykämie existieren nicht. Möglich sind sympathoadrenale und neuroglykopenische Zeichen, wie sie in Tabelle 1 aufgeführt sind. Nur wenige Patienten weisen alle diese Symptome auf; die Warnzeichen sind jedoch für ein Individuum ziemlich konstant. Obwohl insbesondere die neuroglykopenischen Symptome sehr suggestiv für eine Hypoglykämie sind, ist erst die Dokumentation einer erniedrigten Plasmaglukose zusammen mit einer klinischen Verbesserung nach Gabe von Kohlenhydraten beweisend.
Mit sinkender Plasmaglukose wird ein hierarchisch abgestuftes Programm von gegenregulatorischen Mechanismen aktiviert, dank derer die Energieversorgung des zentralen Nervensystems aufrecht erhalten wird. Bei gesunden Probanden konnten folgende Glukose-Schwellenwerte für die verschiedenen Stufen der Gegenregulation ermittelt werden [2]:

- Abnahme der endogenen Insulinsekretion bei einer Plasmaglukose <4,4 mmol/l. Diese erste Stufe in der Hypoglykämiebekämpfung entfällt bei Typ-1-Diabetikern bereits – ein wichtiger Grund für deren Gefährdung.
- Vermehrte Ausschüttung von Glukagon und Adrenalin bei einem Absinken der Glukose unter 3,6 bis 3,9 mmol/l. Dadurch wird die hepatische Glykogenolyse und Glukoneogenese stimuliert.
- Stimulation der Sekretion von Wachstumshormon bei einem Absinken der Glukose unter 3,3 bis 3,6 mmol/l.
- Vermehrte Kortisolproduktion bei einem Abfall unter 3,3 mmol/l.
- Wachstumshormon und Kortisol stimulieren die hepatische Glukoseproduktion und hemmen die Glukoseutilisation in insulinsensitiven Geweben. Diese letzte Stufe der Gegenregulation bekommt erst bei schweren, lang anhaltenden Hypoglykämien eine Bedeutung.

Diese Gegenmechanismen verhindern symptomatische Hypoglykämien bei Gesunden auch nach prolongiertem Fasten. Der Glukosebedarf im Fastenzustand (ZNS etwa 125 mg/min, Erythrozyten 25 mg/min) wird initial durch die Glykogenolyse gedeckt, deren Kapazität bei Reserven von 80–100 g Glykogen nach einigen Stunden erschöpft ist. Danach erfolgt die Bereitstellung von Glukose über die Glukoneogenese aus Aminosäuren (vor allem Alanin), Laktat und Glycerol.

Tabelle 1. Zeichen der sympathoadrenalen Aktivierung und Neuroglykopenie.

Sympathoadrenale Aktivierung	Neuroglykopenie
Angst	Müdigkeit
Tremor	Schwindel
Palpitationen, Tachykardien	Kopfschmerzen
Schwitzen	Sehstörungen
Hitzegefühl	Sprechstörungen
Nausea	Konzentrationsstörungen
Hungergefühl	Ungewöhnliches Verhalten (auch Aggressivität), Verwirrung
	Krampfanfälle
	Bewusstseinseintrübung bis Koma

Klassifikation der Hypoglykämien

Die früher gängige Einteilung in Nüchtern- und postprandiale Hypoglykämien wird mehr und mehr verlassen, da rein postprandiale Hypoglykämien ausser bei Zustand nach Gastrektomie

sehr selten sind. Zudem kann eine vorwiegend nüchtern sich manifestierende Hypoglykämie (z.B. bei Insulinom) auch postprandial auftreten. Eine aktuelle Klassifikation [3] teilt Hypoglykämien ein in «Patient krank versus gesund» oder «insulinabhängig versus nicht insulinabhängig». Die häufigsten Ursachen von symptomatischen Hypoglykämien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2. Häufigste Ursachen von symptomatischen Hypoglykämien.

Patient erscheint gesund (keine kausale Komorbidität)
Medikamente (Alkohol, Salizylate, Chinin, Haloperidol)
Neuroendokriner Tumor mit autonomer Insulinproduktion (Insulinom)
Inselzellhyperplasie, Nesidioblastose
Autoimmun (Insulin-Antikörper, Insulinrezeptorantikörper)
«Factitia» beziehungsweise iatrogen: Therapie mit Insulin, Sulfonylharnstoffen, Gliniden
Frühphase des Typ-2-Diabetes (?)
Substratmangel (Spätschwangerschaft, exzessive körperliche Aktivität)
Patient erscheint krank (relevante Komorbidität)
Medikamente
Pentamidin
Trimethoprim-Sulfomethoxazole bei Niereninsuffizienz
Chinin bei zerebraler Malaria
Salizylate bei Niereninsuffizienz
Enzymdefekte
Glykogenspeicherkrankheiten
Glukose-6-Phosphatase-Mangel
hepatischer Phosphorylase-Mangel u.a.
Störungen der Glukoneogenese
Pyruvat-Carboxylase-Mangel
Phosphoenolpyruvat-Carboxykinase-Mangel
Fructose 1,6-Diphosphatase-Mangel
Glykogensynthetase-Mangel
Galaktosämie (Galaktose-1-Phosphat-Uridyl-Transferase-Mangel)
Hereditäre Fruktoseintoleranz (Fruktose-1-Phosphat-Aldolase-Mangel)
Hormonmangel
Hypopituitarismus
Nebennierenrindeninsuffizienz (primär oder sekundär)
Mangel an Katecholaminen
Glukagonmangel
Substratmangel
Ketotische Hypoglykämie der Kindheit
Schwere Malnutrition
Anorexia nervosa
Hepatopathien
Zirrhose
Hepatitis
Stauungsleber
Reye-Syndrom
Chronische Niereninsuffizienz
Sepsis
Erythroblastosis fetalis
Beckwith-Wiedmann-Syndrom

Tabelle 3. Interpretation der Laborwerte nach 72 h Fasten.

	Normal	Insulinom
Fasten-Plasmaglukose	>2,5 mmol/l*	<2,5 mmol/l
neuroglykopenische Symptome	Nein	Ja
Fasteninsulin	<6 µU/ml	>6 µU/ml
Fasten-C-Peptid	<200 pmol/l	>200 pmol/l
C-Peptid-Glukose-Quotient während Fasten	sinkend	steigend
Plasma-Glukoseanstieg nach 1 mg Glukagon	<1,4 mmol/l	>1,4 mmol/l

* Gewisse Autoren weisen darauf hin, dass ein Wert von 2,2 mmol/l besser diskriminiert [14].

Hypoglykämie bei Diabetes mellitus

Die Hypoglykämieschwelle, der Glukosewert also, ab dem vom Diabetiker Symptome wahrgenommen werden, hängt entscheidend von der metabolischen Kontrolle ab. Bei Patienten mit schlechter Einstellung, also hohem A_{1c}-Wert, können Symptome bereits bei Glukosewerten von 7–8 mmol/l auftreten, während bei intensivierter Therapie die Schwelle tiefer liegt. Diese Patienten sind entsprechend gefährdeter, Hypoglykämien von bedrohlichem Ausmass zu erleiden. Grundsätzlich werden symptomatische Hypoglykämien am häufigsten bei mit Insulin behandelten Patienten beobachtet. Insbesondere die insulinsensiblen Typ-1-Diabetiker sind gefährdet. In der DCCT-Studie (Diabetes Control and Complications Trial) erlitten bis zu 65% der intensiv mit Insulin behandelten Patienten symptomatische Hypoglykämien. In diesem Zusammenhang stellt die verminderte Hypoglykämie-Wahrnehmung bei intensiver Insulintherapie ein wichtiges Problem dar. Bei solchen Patienten sind die sympathoadrenergen Symptome oft abgeschwächt. Möglicherweise kommt es zu verspäteter Wahrnehmung von neuroglykopenischen Symptomen durch hypoglykämieinduzierte Aufregulation des zerebralen Glukosetransportes. Wie auch bei gesunden Individuen experimentell gezeigt werden kann, wird die hormonelle Gegenregulation durch eine Hypoglykämie selbst beeinträchtigt. Es gilt daher, bei Diabetikern eine optimale metabolische Kontrolle zu erreichen, ohne dafür den Preis von häufigen Hypoglykämien zu bezahlen. Für ausgewählte Fälle wird am spezialisierten Zentrum ein Hypoglykämie-Wahrnehmungstraining angeboten.

Beim Typ-2-Diabetes mit überwiegender Insulinresistenz treten Hypoglykämien seltener auf. Auch orale Antidiabetika vom Typ der Sulfonylharnstoffe, welche die pankreatische Insulinsekretion stimulieren, weisen in Abhängigkeit von ihrer Wirkungsdauer ein unterschiedliches Hypoglykämierisiko auf [4], vor allem bei fehlender Nahrungszufuhr, vermehrter körperlicher Aktivität, Akkumulation des Wirkstoffs beziehungsweise eventueller Metabolite bei Niereninsuffizienz oder im höheren Alter. Ein Risiko für Hypoglykämien besteht auch bei den Gliniden, welche ebenfalls am Sulfonylharnstoff-Rezeptor wirken, nicht jedoch bei denjenigen Substanzen, welche die Insulinresistenz vermindern (Metformin, Glitazone).

Am häufigsten treten Hypoglykämien bei Diabetikern in der Nacht (höchste Insulinempfindlichkeit zwischen 01.00 und 03.00 Uhr) sowie am späten Nachmittag auf.

Diabetiker unter Steroidtherapie mit iatrogener Nebennierenrindensuppression sind speziell gefährdet für frühmorgendliche Hypoglykämien. Hier ist auf die Gefahr von zu hoch dosiertem

«bedtime»-Insulin zu achten. Eine weitere mögliche Ursache für Hypoglykämien bei Diabetes mellitus ist die diabetische Gastroparese im Rahmen einer autonomen Neuropathie. Durch die verzögerte Magenentleerung nach einer Mahlzeit findet der Blutzuckeranstieg ebenfalls verzögert statt und somit eventuell erst deutlich nach Einsetzen der Wirkung einer Insulininjektion.
Verschiedene Medikamente können zu einer Hypoglykämie beitragen. Nicht selektive Betablokker sollten nicht verwendet werden, da sie die β_2-vermittelte hepatische Glukoseproduktion unterdrücken; selektive Betablocker scheinen sicher zu sein. ACE-Hemmer können die Insulinsensitivität verbessern und führen sehr selten auch zu symptomatischen Hypoglykämien.

Hypoglykämie ohne Diabetes mellitus

Die Bedeutung der sog. alimentären («postprandialen») Hypoglykämie bleibt umstritten, auch bei Patienten mit Zustand nach Operationen am oberen Gastrointestinaltrakt (Gastrektomie, Pyloroplastik) [3]. Sie sind zudem vom Dumping-Syndrom zu unterscheiden, dessen Symptome einer Flüssigkeitsverschiebung in den Darmtrakt zugeschrieben werden. Vom Versuch, die «postprandiale Hypoglykämie» mittels oralem Glukosetoleranztest zu objektivieren, ist abzuraten, denn die Resultate sind schlecht reproduzierbar und die subjektiven Symptome korrelieren nicht mit den gemessenen Glukosewerten.
Postprandiale Hypoglykämien wurden auch als Frühmanifestation eines Diabetes mellitus gesehen, der initial mit dem Verlust der frühen postprandialen Insulinsekretion einhergeht; die folgende späte Insulinsekretion hingegen kann inadäquat erhöht sein, was theoretisch Späthypoglykämien verursachen kann. Die Daten zur Untermauerung einer solchen Hypothese sind spärlich [3].

Hypoglykämien mit Hyperinsulinismus

Insulinome sind sehr seltene (Inzidenz: 1/250 000 Patientenjahre), zu 85% benigne neuroendokrine Tumoren des Pankreas mit vermehrter autonomer Insulinproduktion. Sie können im Rahmen eines polyglandulären Syndroms auftreten, der *multiplen endokrinen Neoplasie* (MEN) Typ I. Zu diesem Syndrom gehören der primäre Hyperparathyreoidismus, Hypophysenadenome und Pankreastumoren [5]. Die Prognose bei benignen Insulinomen ist sehr günstig [2], in den seltenen Formen mit malignem Verlauf und Metastasierung meistens sehr schlecht.
Hohe Insulinspiegel bei Hypoglykämien können nebst den Medikamenten-induzierten Fällen auch im Rahmen eines seltenen Autoimmunsyndroms auftreten, wobei Autoantikörper gegen Insulin gebildet werden. Dieses Syndrom kann auch ohne vorhergehende Gabe von exogenem Insulin entstehen und tritt vor allem in Südostasien auf. Die Hypoglykämien treten meist etwa 3 bis 4 Stunden nach einer Mahlzeit auf, sie kommen durch Insulinfreisetzung aus Insulin-Antikörper-Komplexen zustande [6].
Unter einer Behandlung mit Pentamidin können wegen eines lytisch auf die Betazellen wirkenden Effektes durch die Insulinausschüttung akute Hypoglykämien auftreten, langfristig kann ein pankreatopriver Diabetes mellitus entstehen.

Hypoglykämien ohne Hyperinsulinismus

Eine verminderte hepatische Glukoneogenese kann durch einen Verlust an funktionellem Lebergewebe (z.B. fulminante virale/toxische Hepatitis) bedingt sein, ebenfalls durch ein vermindertes Angebot an Substraten im Rahmen einer Kachexie, Anorexia nervosa oder eines «wasting»-Syndroms. Angeborene Stoffwechselstörungen können mit der Glukoneogenese oder Glykogenolyse interferieren.
Alkohol (Äthanol) hemmt die hepatische Glukoneogenese, hat jedoch keinen Einfluss auf die Glykogenolyse. Durch Alkohol wird die Laktataufnahme um bis zu 60% vermindert, was zu einem Substratmangel führt.
Chronische Niereninsuffizienz kann über einen verminderten Insulinmetabolismus ebenfalls zu Hypoglykämien führen [7].
Kortisol- und Wachstumshormonmangel kann vor allem bei Kindern zu Hypoglykämien führen, bei Erwachsenen bestehen meist weitere Faktoren wie Alkohol oder Schwangerschaft [8].
Im Rahmen der sog. extrapankreatischen Tumorhypoglykämie (z.B. bei mesenchymalen Neoplasien, Hepatomen und anderen Tumoren) können Hypoglykämien auftreten. Bei einem Teil der Patienten lässt sich abnorm prozessiertes «insulin-like growth factor II»(IGF II)-Prohormon (sog. «big» IGF II) nachweisen, welches das vaskuläre Kompartiment verlassen kann und Insulineffekte hat [9]. Der endogene Insulinspiegel ist unterdrückt.

Abklärung bei Verdacht auf Hypoglykämie

Der erste Schritt beim Vorliegen verdächtiger Symptome ist die Bestätigung einer echten Hypoglykämie durch Messung der Plasmaglukose. Dadurch kann bereits eine Mehrzahl von Fällen mit Symptomen ohne gleichzeitige Hypoglykämie ausgeschlossen werden. Sind die Whipple-Kriterien einmal erfüllt, soll die weitere Diagnostik klären, ob ein Hyperinsulinismus vorliegt.
Fastentest: Zur Sicherung der Diagnose erstens einer Hypoglykämie und zweitens eines Hyper-

Protokoll Fastentest

Indikation: Abklärung bei Hypoglykämie, Verdacht auf das Vorliegen eines Insulinoms
Wird stationär durchgeführt
Maximale Dauer 72 h; bei nur geringem klinischen Verdacht allenfalls Abbruch nach 48 h [13]
Blutzuckerkontrolle initial 6–stündlich
Wenn Plasmaglukose <3,3 mmol/l fällt: 2stündlich
Wenn Plasmaglukose <2,8 mmol/l fällt: 1stündliche Plasmaglukose und Bestimmung von C-Peptid und Insulin
Abbruchkriterien: Plasmaglukose <2,2 mmol/l *und* Auftreten von neuroglykopenen Symptomen [14]. Letztmalige Entnahme von Glukose, Insulin und C-Peptid*
Injektion von Glukagon 1 mg, Messung der Plasmaglukose nach 10, 20 und 30 Minuten
Fakultativ: Bei V.a. Gegenregulations-Hormonmangel: Messung von Plasmakortisol, Wachstumshormon oder Glukagon am Anfang und Ende des Fastens.
Wichtig: Überprüfung und Dokumentation von neuroglykopenischen Symptomen (z.B. Kopfrechnen)

* Anmerkung: Die meisten Übersichtsarbeiten geben einen Grenzwert von 2,5 mmol/l als Kriterium an. Durch den tieferen Grenzwert von 2,2 mmol/l kann die Sensitivität weiter verbessert werden [14].

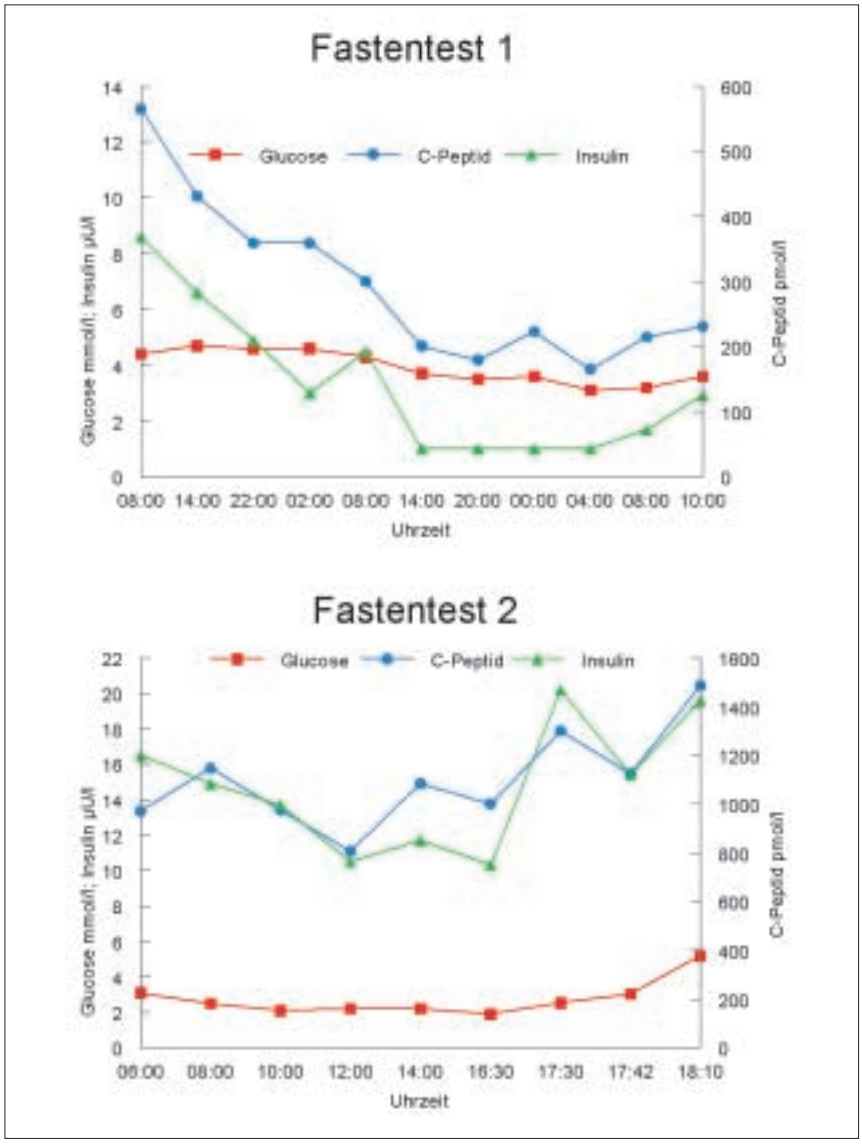

Abbildung 1.
Beispiel eines Fastentests bei gesunder Person und bei Insulinom. Fastentest 1 zeigt den Verlauf bei einer gesunden Patientin mit rezidivierenden unklaren Beschwerden, laborchemisch findet sich ein normaler Verlauf ohne Hypoglykämien. Fastentest 2 zeigt anhaltende Hypoglykämien bei inadäquat hohen Insulin-/C-Peptidspiegeln; um 16:30 wurde bei neuroglykopenischen Symptomen Glukose zugeführt. Chirurgisch konnte ein 5 mm grosses Insulinom aus dem Pankreaskorpus entfernt werden mit folgender Beschwerdefreiheit.

insulinismus ist der Fastentest über 72 Stunden der Goldstandard mit einer sehr hohen Sensitivität [2] (vgl. Protokoll Abb. 1 und Tab. 3). Gesucht wird das Ausbleiben einer adäquaten Suppression der Insulin-/C-Peptid-Sekretion bei Auftreten einer symptomatischen Hypoglykämie. Bei bewiesener Hypoglykämie wird am Ende des Tests der Anstieg der Plasmaglukose nach i.v.-Injektion von 1 mg Glukagon gemessen. Dieser ist bei insulinvermittelter Hypoglykämie prononciert (≥1,4 mmol/l), da Patienten mit Insulinom eine grössere Glykogenreserve besitzen als Gesunde. Als weiteres Insulin-Surrogat kann auch der Plasmaspiegel von Betahydroxybutyrat bei Fastenende beigezogen werden, welcher bei insulinbedingter Hypoglykämie unter 2,7 mmol/l liegt.

Die weiterführende bildgebende Diagnostik bei nachgewiesenem endogenem Hyperinsulinismus ist schwierig, da ein Grossteil der Insulinome klein (<1,5 cm) sind. Sowohl Feinschicht-Computertomographie, MRI als auch (Endo-)Sonographie weisen eine unbefriedigende Sensitivität und Spezifität auf [10]. Die beste Lokalisationsdiagnostik geschieht weiterhin intraoperativ durch die geübten Hände eines erfahrenen Chirurgen mit Unterstützung durch eine intraoperative Sonographie [11].

In unklaren Fällen kann eine direkte Stimulation mit Kalziumglukonat durch selektive Katheterisierung der Pankreasarterien und hepatischem Venensampling in spezialisierten Zentren durchgeführt werden. Durch das Kalzium wird eine überschiessende Insulinausschüttung in Tumorzellen, nicht aber in normalen Inselzellen provoziert, was zur Lokalisationsdiagnostik verwendet werden kann [12].

Therapie der Hypoglykämie bei Nicht-Diabetikern

Die Behandlung von Hypoglykämien richtet sich in erster Linie nach der auslösenden Ursache. Es würde den Rahmen dieser Übersichtsarbeit sprengen, auf die Optimierung der Insulinschemata bei Diabetes mellitus detailliert einzugehen.

Überbrückend bis zu einer allfälligen chirurgischen Entfernung eines Insulinoms beziehungsweise in Situationen mit inoperablen Tumoren ist eine regelmässige Kohlenhydratzufuhr essentiell, vor allem durch Substanzen mit eher niedrigem glykämischem Index, die zu einem lang anhaltenden Blutzuckeranstieg führen. Eine Möglichkeit ist die Einnahme von Maisstärke (Maizena), das in Wasser oder Orangensaft gelöst eingenommen werden kann.

Weitere Behandlungsmöglichkeiten sind die Gabe von Diazoxide (Proglicem®), das den Blutzucker durch Hemmung der Insulinproduktion sowie möglicherweise durch Erhöhung der Ka-

techolaminspiegel steigert. Der antidiuretische Effekt mit Retention von Wasser und Salz kann durch die prophylaktische Gabe von Hydrochlorothiazid verhindert werden.

Das Somatostatin-Analogon Octreotid hemmt die Hormonausschüttung von diversen neuroendokrinen Tumoren und kann in inoperablen Fällen versuchsweise eingesetzt werden.

Korrespondenz:
Dr. Jonas Rutishauser
Leitender Arzt
Medizinische Klinik B
Universitätsspital
Petersgraben 4
CH-4031 Basel
j.rutishauser@unibas.ch

Literatur

1 American Diabetes Association. Consensus statement on self-monitoring of blood glucose. Diabetes Care 1987;10: 95–9.
2 Service FJ. Hypoglycemic disorders. N Engl J Med 1995; 332:1144–52.
3 Service FJ. Classification of hypoglycemic disorders. Endocrinol Metab Clin North Am 1999;467–661.
4 UKPDS Group. Intense blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837–53.
5 Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma-incidence, recurrence and ling-term survival of patients: a 60-years study. Mayo Clin Proc 1991; 66:711–9.
6 Burch HB, Clement S, Sokol MS, Landry F. Reactive hypoglycaemia coma due to insulin autoimmune syndrome: case report and literature review. Am J Med 1992;92:681–5.
7 Rutsky EA, McDaniel HG, Tarpe DL, Alred G, Pek S. Spontaneous hypoglycaemia in chronic renal failure. Arch Intern Med 1978;138:1364–8.
8 Smallridge RC, Corrigan DF, Thomason AM, Blue PW. Hypoglycemia in pregnancy. Occurrence due to adrenocorticotropic hormone and growth hormone deficiency. Arch Intern Med 1980;140:564–5.
9 Fukuda I, Hizuka N, Takano K, Asakawa-Yamamoto K, Shizume K, Demura H. Characterization of insulin-like growth factor II (IGF-II) and IGF binding proteins in patients with non-islet cell tumor hypoglycaemia. Endocr J 1993;40: 111–9.
10 Grant CS. Insulinoma. Ballière's Clinical Gastroenterology 1996;10:645–71.
11 Boukhman MP, Karam JM, Shaver J, Siperstein AE, De Lorimer AA, Clark OH. Localization of insulinomas. Arch Surg 1999;134:818–23.
12 Doppmann JL, Chang R, Fraker DL. Localization of insulinomas to regions of the pancreas by intra-arterial stimulation with calcium. Ann Intern Med 1995;123:269–73.
13 Hirshberg B, Livi A, Bartlett DL, Libutti SK, Alexander HR, et al. Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. J Clin Endocrinol Metab 2000;85:3222–6.
14 Wiesli P, Brändle M, Schwegler B, Lehmann R, Spinas GA, Schmid C. A plasma glucose concentration below 2.5 mmol/l is not an appropriate criterion to end the 72-h-fast. J Int Med 2002;252:504–9.