

Unvermeidliche Folge der antidiabetischen Therapie

Hypoglykämie bei Patienten mit Diabetes

Dr. med. Sophie Maitre, Dr. med. Jaafar Jaafar, Dr. med. Giacomo Gastaldi, Prof. Dr. med. Jacques Philippe

Service d'endocrinologie, diabétologie, hypertension et nutrition, Hôpitaux universitaires de Genève, Genève

Die Hypoglykämie ist eine unvermeidliche Nebenwirkung der Insulintherapie und bestimmter oraler Antidiabetika. Die Morbidität und die damit verbundenen Kosten sind erheblich. Von zentraler Bedeutung für die Behandlung des Diabetes ist es, die Anzeichen und Ursachen zu erkennen und dementsprechend zu handeln.

Einleitung

Die Hypoglykämie ist eine gefürchtete, aber unvermeidliche Nebenwirkung der Diabetestherapie. In der Fachliteratur wird der Ausdruck iatrogene Hypoglykämie verwendet, um diese Form von der nicht diabetischen Hypoglykämie abzugrenzen. Die Behandlung einer Hypoglykämie muss rasch erfolgen, wirksam sein und eine Analyse der Begleitumstände umfassen. Die epidemiologischen Daten ermöglichen es, das Ausmass des Problems zu erfassen, und dienen als Grundlage für Überlegungen über die aus medizinischer Sicht akzeptable Häufigkeit einer Hypoglykämie. Bei der Auswertung der Daten ist indes grosse Sorgfalt geboten [1].

Die Inzidenz leichter bis mittelgradiger Hypoglykämien beträgt bei Patienten mit Typ-1-Diabetes etwa 30 Episoden pro Patient und Jahr (weniger als eine Episode pro Woche). Hinsichtlich schwerer Hypoglykämien beträgt sie 3,2 Episoden pro Patient und Jahr. Man schätzt, dass 2 bis 4% der Todesfälle bei Patienten mit Typ-1-Diabetes auf Hypoglykämien zurückzuführen sind. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes treten Hypoglykämien seltener auf: Die Inzidenz mittelgradiger Hypoglykämien beträgt 2 bis 10 Episoden pro Patient und Jahr, diejenige schwerer Hypoglykämien 0,1 bis 0,7 Episoden pro Patient und Jahr.

Aufgrund der Prävalenz von Typ-2-Diabetes und der Tatsache, dass in den westlichen Ländern mehr als ein Viertel dieser Patienten mit Insulin behandelt wird, tritt der Grossteil der Hypoglykämieepisoden – auch der schweren – bei Patienten mit Typ-2-Diabetes auf. Die Hypoglykämie ist zudem der zweithäufigste Grund einer durch iatrogene Ursachen bedingten Hospitalisation [2].



Definitionen und Pathophysiologie

Die biomedizinischen Auswirkungen der Hypoglykämie hängen von drei Faktoren ab: Schweregrad, Dauer und Häufigkeit. Es ist folglich zweckmässig, eine einheitliche Terminologie zu verwenden. Der Blutzuckerwert, ab dem Symptome auftreten, kann bei Patienten mit Diabetes abhängig von der Blutzuckereinstellung variieren: Er ist geringer bei gut eingestellten Patienten und höher bei chronisch schlechter Einstellung. Bei Diabetes versteht man unter einer Hypoglykämie eine Blutglukosekonzentration von 3,9 mmol/l oder darunter. Diese Definition beruht auf einem Expertenkonsens und zielt darauf ab, potenzielle Schädigungen zu verhindern. Bei Gesunden sind die Anzeichen und



Sophie Maitre

Tabelle 1: Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie.

Adrenerg	Neuroglykopenisch
Zittern	Konzentrationschwäche
Palpitationen	Verringerung der intellektuellen Fähigkeiten
Schwitzen	Fähigkeiten
Angst	Reizbarkeit
Heisshunger	Schwäche
Übelkeit	Kopfschmerzen
Parästhesien	Sprachstörungen
	Sehstörungen
	Verwirrtheit
	Schwindel
	Bewusstseinsstörungen
	Krämpfe
	Koma
	Tod

Symptome der Hypoglykämie (Tab. 1) ab einem etwas geringeren Grenzwert zu beobachten. Diese Definition bietet den Vorteil, dass sie einen Toleranzbereich umfasst und die mit der mangelnden Präzision der Blutzuckermessgeräte verbundenen Schwierigkeiten berücksichtigt (tolerierter Fehlerspanne: 11% seit 2015, davor 16%). Wenn der Blutzuckerspiegel absinkt, werden zwei Systeme gleichzeitig aktiviert (Abb. 1): Auf endokriner Ebene wird die Insulinsekretion vollständig gehemmt und die Sekretion von Glukagon, das die Glykogenolyse und die Glukoneogenese in der Leber fördert, aktiviert, bis das zirkulierende Insulin eliminiert ist. Gleichzeitig aktiviert das Zentralnervensystem (ZNS) das sympathische Nervensystem und die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (autonome Reaktion auf die Hypoglykämie). Das sympathische Nervensystem stimuliert die Sekretion von Noradrenalin, das für die adrenergen Symptome der Hypoglykämie verantwortlich ist, das heisst Schwitzen, Zittern, Palpitationen und Ruhelosigkeit. Heisshunger und Schwitzen sind Symptome, die auf die Wirkung des von den präganglionären Neuronen freigesetzten Acetylcholins zurückgehen. Die Stimulation der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse wiederum löst einen Anstieg der Blutkonzentration von Adrenalin und Kortisol aus, welche die Sekretion von Glukagon in der Bauchspeicheldrüse fördern, direkt auf die Leber wirken (gesteigerte Glykogenolyse und Glukoneogenese), den Glukoseverbrauch durch die peripheren Muskeln verringern und die renale Glykogenolyse stimulieren. Darüber hinaus wirkt das Absinken des Blutzuckers als direkter Stimulus für die Sekretion des Wachstumshormons, von Vasopressin und Oxytocin. Mithilfe der kombinierten Wirkung all dieser Regulationsmechanismen kann das ZNS wirksam gegen die mit einer Hypoglykämie verbundenen Gefahren geschützt werden.

Die Elimination des zirkulierenden Insulins hängt bei Diabetespatienten von den pharmakokinetischen Eigenschaften des Insulins oder des verabreichten Medikaments ab. Überdies leiden Patienten mit Typ-1-Diabetes oder mit seit Langem bestehendem Typ-2-Diabetes an einer endogenen Störung der Glukagonsekretion, die auf dem Ungleichgewicht zwischen den α - und β -Zellen beruht, sowie an einer Störung der autonomen Reaktion auf die Hypoglykämie («hypoglycemia-associated autonomic failure [HAAF]»). Diese Störung wird durch wiederholte Hypoglykämien verstärkt. Bei Versuchen mit gesunden Freiwilligen wurde gezeigt, dass nach einer Exposition gegenüber zwei Episoden wiederholter Hypoglykämie (zwei respektive drei Episoden langanhaltender Hypoglykämie: zwei Stunden bei 2,8 mmol/l im Laufe von 48 h) die adrenergen Symptome und die hormonelle Gegenregulation nach drei Hypoglykämien schwächer ausfielen. HAAF-Syndrom und Unempfindlichkeit gegenüber Hypoglykämien sind zwei unterschiedliche Phänomene, auch wenn sie sich überschneiden. Die Definition der Hypoglykämie-Unempfindlichkeit umfasst sowohl die Abschwächung und Veränderung der Symptome bei Patienten, die an einer autonomen Neuropathie oder an einem seit Langem bestehenden Diabetes leiden oder die mit Betablockern behandelt werden, als auch das HAAF-Syndrom [1, 2]. Ein HAAF-Syndrom ist bisweilen schwierig zu erfassen, besonders wenn die Hypoglykämieepisoden in der Nacht auftreten. In diesem Falle führen die wiederholten Hypoglykämien zu einer progressiven Verringerung des Grenzwertes für die Aktivierung der Gegenregulation und langfristig zum Verschwinden der klinischen Anzeichen. Die wahre Situation wird erst offensichtlich, wenn eine unbemerkte Hypoglykämie am Tage ein plötzliches Koma auslöst. Die neurobiologischen Mechanismen des HAAF-Syndroms sind derzeit noch nicht vollständig geklärt, es unterscheidet sich jedoch von der Hypoglykämie-Unempfindlichkeit durch eine gewisse Reversibilität: Gelingt es, die Hypoglykämien zu verringern oder gänzlich zu verhindern, kann sich die Reaktion auf Hypoglykämien bereits nach drei Wochen normalisieren [3].

Bedeutung der Hypoglykämieklassifikation

Aufgrund der Mechanismen zur Anpassung an eine Hypoglykämie und der Möglichkeit, dass die Symptome verändert sein können, ist es von grosser Wichtigkeit, dass jede Episode auf Basis ihres Schweregrades klassifiziert wird (Tab. 2), denn davon hängt auch die Behandlung ab. Der Arzt muss in der klinischen Praxis ebenfalls sicherstellen, dass der Grenzwert nahe 4 mmol/l liegt. Der Patient sollte die Ursache der klinischen Symptome, den Zusammenhang zwischen dem

Schweregrad und der Art der Störung und vor allem die Wichtigkeit einer systematischen Korrektur verstehen, auch im Falle einer leichten Hypoglykämie. Die Intensität der Symptome wird ausserdem durch folgende Faktoren beeinflusst: Geschwindigkeit der Senkung des Blutzuckerspiegels, Dauer des Diabetes, begleitende Therapien (Betablocker) und Art der Komplikationen (autonome Neuropathie).

Jede Situation, in welcher der Blutzucker nur mit Unterstützung Dritter korrigiert werden kann, ist als schwere Hypoglykämie zu werten. Jede schwere Hypoglykämie (Tab. 2) muss mit dem Patienten ausführlich analysiert und eine allfällige Hypoglykämie-Unempfindlichkeit erfasst werden. Der Einsatz eines Glukose-sensors und einer fachärztlichen Beurteilung sollten systematisch sein.

Es kann auch vorkommen, dass ein Patient über Anzeichen von Hypoglykämie klagt, ohne dass diese durch Labortests bestätigt wird. Liegen keine anderen Ursachen für eine Stimulierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse vor (Panikattacke, kurze Herzrhythmusstörung usw.), verwendet man in diesem Fall den Begriff Pseudohypoglykämie. Dieses Gefühl der Unterzuckerung ist durch die Aktivierung

der Gegenregulationsmechanismen bei höheren Blutzuckerwerten bedingt, besonders bei Patienten, bei denen der Blutzucker dauerhaft und in beträchtlichem Ausmass schlecht eingestellt ist. Die Situation erfordert besonderes Augenmerk, vor allem bei Patienten, die den Blutzucker nur selten messen und aufgrund der Diskrepanz zwischen den ermittelten Werten und der gefühlten Unterzuckerung verunsichert sind.

Erfassung des individuellen Risikos und der ätiologischen Faktoren

Bei therapiebedingten Hypoglykämien muss jeder Patient über seine individuelle Situation informiert werden. Das grösste Risiko birgt die Insulintherapie und insbesondere jene, bei denen mehrere Injektionen kombiniert (langsam wirkendes Insulin und schnell wirkendes Insulin zum Essen) oder Mischinsuline verabreicht werden. Eine einzelne Injektion von Basalinsulin geht mit einem geringeren Risiko einher. Sulfonylharnstoffe können ebenfalls eine Hypoglykämie hervorrufen. In dieser Wirkstoffklasse unterscheidet sich das Gliclazid von den älteren Vertretern (etwa Glibenclamid und Glimepirid) durch ein geringeres Hypoglykämierisiko (bei ähnlich blutzuckersenkender Wirkung). Die übrigen Sulfonylharnstoffe sollten nicht mehr verschrieben werden. Die Glinide bergen zwar ein reelles Risiko einer Hypoglykämie, dieses ist allerdings aufgrund ihrer kurzen Wirkdauer zeitlich begrenzt.

Hingegen verursachen Metformin, Glitazone (Thiazolidindione), Inhibitoren der Dipeptidylpeptidase 4 (DPP4), Inkretinmimetika (Analoge des Glucagon-like peptide-1 [GLP-1]) und Hemmer des natriumabhängigen Glukosetransporters 2 (SGLT-2) keine signifikante Hypoglykämie, sofern keine entsprechende Begleiterkrankung oder besondere Stoffwechselsituationen bestehen (längere Nüchternphase, übermässige körperliche Betätigung usw.). In manchen Fällen sind im Rahmen von Therapien, die als nicht blutzuckersenkend gelten, Blutzuckerwerte von unter 4 mmol/l zu beobachten. Dies basiert häufig auf einem technischen Problem oder ist durch die Fehlerspanne des Systems erklärbar. Sofern keine klinischen Auswirkungen festzustellen sind, kann der Patient beruhigt werden. Im seltenen Falle einer schweren Hypoglykämie im Rahmen einer nicht blutzuckersenkenden Therapie muss jedoch sorgfältig nach einer allfälligen nicht diabetischen Hypoglykämie gesucht werden.

Um das Risiko für einen Patienten zu bestimmen, müssen verschiedene Faktoren berücksichtigt werden. Besonderes Risiko bergen jene Phasen, in denen die Behandlung umgestellt wird, in denen sich der Aufent-

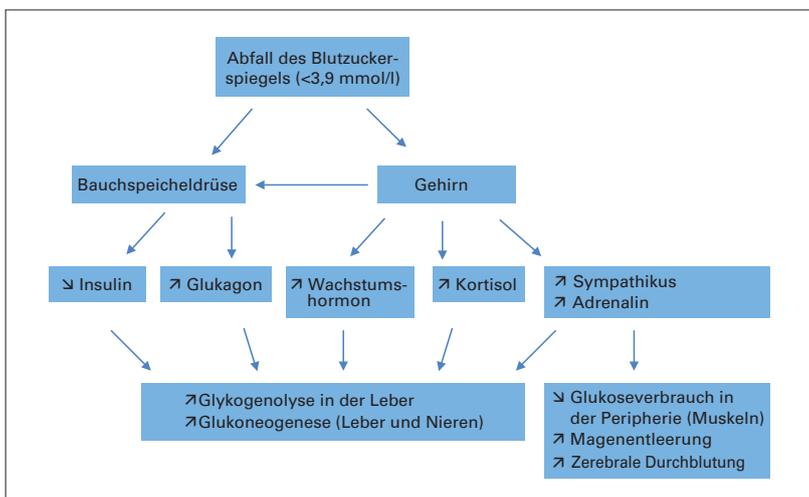


Abbildung 1: Gegenregulationsmechanismen.

Tabelle 2: Schweregrad einer Hypoglykämie bei Patienten mit Diabetes* (adaptiert nach [1]).

Leicht	Blutzucker <3,9 mmol/l. Adrenerge Symptome. Der Patient kann den Blutzucker selbst korrigieren.
Mittelgradig	Blutzucker <3,9 mmol/l. Adrenerge und neuroglykopenische Symptome. Der Patient kann den Blutzucker weiterhin selbst korrigieren.
Schwer	Blutzucker <3,9, oftmals <2,8 mmol/l. Schwere neuroglykopenische Störungen (Verwirrtheit, Bewusstseinsstörungen). Der Patient braucht fremde Hilfe, um den Blutzucker zu korrigieren.
Unbemerkte Hypoglykämie (asymptomatisch)	Blutzucker <3,9 mmol/l. Keine typischen Symptome. (Grenzwert für die Aktivierung der Gegenregulation verringert, Grenzwert für die Sekretion der Katecholamine verringert).

* Diese Definitionen gelten nur für Patienten unter blutzuckersenkender Therapie.

haltsort des Patienten (etwa Heimkehr nach einer stationären Behandlung) oder seine Gewohnheiten ändern (Zahl der Mahlzeiten, Aufnahme einer sportlichen Betätigung usw.). Bestimmte Risikofaktoren für Hypoglykämie sind intrinsisch mit dem Diabetes verbunden, etwa der endogene Insulinmangel, die Dauer des Diabetes, eine seit Langem verabreichte Insulintherapie und eine schwere Hypoglykämie in den 48 vorangegangenen Stunden (HAAF). Bei einer Hypoglykämie-Unempfindlichkeit ist das Risiko sechsmal höher, bei einer mangelhaften autonomen Reaktion auf Hypoglykämien 25-fach erhöht. Es ist somit nicht überraschend, dass das Auftreten einer schweren Hypoglykämie der grösste Risikofaktor für ein Rezidiv innert eines Jahres ist. Weitere Risikofaktoren sind in Tabelle 3 aufgelistet. Nicht zuletzt gilt es auch den Faktor Mensch zu berücksichtigen. Oftmals werden dabei im Zusammenhang mit dem Auftreten einer Hypoglykämie folgende Punkte angeführt: technische Fähigkeiten (schlecht gelöstes Insulin: NPH), Erfahrungen mit der Krankheit und mit Hypoglykämien (Unsicherheit bei Blutzuckerwerten nahe einer Hypoglykämie), Fähigkeit zur Berechnung der Kohlenhydratmenge, Umgang mit Korrekturinsulin, körperliche Betätigung, unvorhergesehene Ereignisse und nicht zuletzt der Umgang mit der Hypoglykämie selbst (Tab. 4).

Um die durch eine Hypoglykämie bedingte Situation zu meistern, muss der Arzt den körperlichen Allgemeinzustand und die mit dem Diabetes verbundenen Umstände – etwa die Möglichkeit eines HAAF-Syndroms –, den Kontext des Auftretens und den Faktor Mensch berücksichtigen. Damit das erneute Auftreten einer Hypoglykämie verhindert werden kann, ist es dagegen entscheidend, dass der Patient in der Lage ist, analoge Situationen zu erkennen und den Umgang damit entsprechend zu ändern.

Kurz- und langfristige Folgen

Die Folgen einer Hypoglykämie können nach dem Zeitpunkt des Auftretens der Symptome oder nach der Art der Auswirkungen eingeteilt werden. In den allermeisten Fällen sind die Folgen negativ, wie auch in zahlreichen wissenschaftlichen Arbeiten dargelegt wird. Leichte bis mittelgradige und rasch identifizierte Hypoglykämien sind kurzfristig und einfach zu korrigieren und haben keine reellen somatischen Folgen, abgesehen von der unangenehmen Aktivierung des adrenergen Systems, die durchschnittlich 30 Minuten andauert. Demgegenüber ist oftmals zu beobachten, dass sowohl die Patienten als auch die Pflegenden die Folgen übermässig fürchten und sie fälschlicherweise als lebensbedrohend ansehen.

Tabelle 3: Prädisponierende Faktoren (adaptiert nach [9]).

Alter (Kinder, ältere Menschen)
Chronische Niereninsuffizienz
Leberinsuffizienz
Hypoglykämie-Unempfindlichkeit
Dauer des Diabetes und der Insulintherapie
Insulinmangel (Typ 1, pankreatopriv, langfristiger Typ-2-Diabetes)
Kognitive Störungen, Demenz
Soziale Isolation
Multiple Begleiterkrankungen
Krankheit wird nicht erkannt
Technische Schwierigkeiten (Injektionen, Selbstmessung, Insulinpumpe, Lipodystrophie usw.)
Akute Erkrankung
Mangelernährung
Hypoglykämien in der Vergangenheit
Kürzliche Hospitalisation
Polymedikation (>5 Medikamente) und komplexe Insulintherapie
Depression
Herzinsuffizienz
Alkoholkonsum
Polyneuropathie

Die Gefährlichkeit einer leichten bis mittelgradigen Hypoglykämie hängt mit zwei Faktoren zusammen: einer risikoreichen Umgebung und dem Fehlen von Korrekturmöglichkeiten, etwa im Falle eines erhöhten Sturzrisikos (Bauarbeiter, Kranführer usw.), beim Auto-, Motorrad- und Fahrradfahren, bei einer sportlichen Betätigung (Klettern, Skitouren, Tauchen usw.) oder zu Beginn der Krankheit (mangels Erfahrung nicht erkannt). Diese Problemsituationen müssen vorhergesehen und systematisiert werden. Das Thema ist sensibel, da die Situationen nicht ignoriert werden dürfen, das Gespräch darüber aber Ängste auslösen kann. Sie müssen aus rechtlichen Gründen im Patientendossier festgehalten werden, und es schadet nicht, zu Beginn jeder neuen Therapie erneut darauf hinzuweisen, besonders bei Patienten, die Auto fahren (<http://sgedssed.ch/informationen-fuer-fachpersonen/praxis-empfehlungen-fuer-allgemein-internisten/>). In den Leitlinien aus dem Jahr 2015 wird das Hypoglykämierisiko bei Patienten, die einmal täglich mit langsam wirkenden Insulinanaloga, mit Gliclazid oder einem Glinid (Repaglinid oder Nateglinid) behandelt werden, als gering eingeschätzt.

Bei länger andauernder, mittelgradiger Hypoglykämie und bei schwerer Hypoglykämie beeinträchtigen die Symptome der Neuroglykopenie (Tab. 1), etwa Verstimmung und Konzentrationsschwäche, die aktuelle Tätigkeit oder führen gar zu einem plötzlichen Koma. Das Rezidivrisiko ist in den folgenden 48 Stunden erhöht

Tabelle 4: Faktoren, die den Blutzuckerspiegel beeinflussen.

Zubereitung des Insulins/ oralen Antidiabetikums	Unterschiede aufgrund der Injektionsstelle	Insulinresistenzfaktoren	Faktor Mensch
Dosis	Injektionsstelle (intramuskulär oder subkutan)	Adipositas (Gewichtszunahme) und Ernährung (Fettsäuren)	Berechnung der Kohlenhydratmenge
Physikalisch-chemische Eigenschaften (Suspension, löslich)	Injektionstiefe	Körperliche Betätigung	Umfang der körperlichen Betätigung
Konzentration	Körperstelle	Zirrhose, Niereninsuffizienz	Behandlung der Hypoglykämie
Volumen	Lipodystrophie	Azidose	Alkohol, unvorhergesehene Ereignisse
Typ	Veränderung der kutanen Durchblutung	Tabak	Einsatz von Korrekturinsulin
Vormischung	Massage	Alter	Unsicherheit
Injektionsmaterial		Temperatur	Kognitive Probleme
		Zusätzliche Krankheiten (Infektionen)	

(HAAF-Phänomen), und im Falle einer Wiederholung kommt es schliesslich zur gänzlichen Unterdrückung der Alarmzeichen. Dieses Problem ist seit der Veröffentlichung des «Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)» bekannt und betraf beinahe ein Drittel der Typ-1-Diabetiker unter Intensivbehandlung. Heute ist es auch bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, die seit Langem mit Insulin behandelt werden, sowie im Falle einer Insulinüberdosierung zu beobachten [3].

Hypoglykämie und Letalität [2]

Pflegenden und Patienten gemein ist die Angst vor der Letalität einer Hypoglykämie. Die wissenschaftliche Diskussion zu diesem Thema ist ziemlich ausgeprägt. Das Risiko darf jedenfalls nicht negiert, sollte jedoch sorgfältig abgewogen werden. Schwere, länger andauernde Hypoglykämien (mehrere Stunden) können zum Hirntod führen. Die Todesursache im Zusammenhang mit einer Hypoglykämieepisode ist letztlich wohl eine Herzrhythmusstörung. Der Mechanismus, der diesbezüglich postuliert wird, ist mit der Beobachtung verbunden, dass die Sekretion der gegenregulierenden Hormone und die Aktivierung des Sympathikus zu einer Steigerung der Herzfrequenz und des systolischen Blutdrucks führen. Daraus folgt eine Erhöhung des Energie- und Sauerstoffbedarfs des Herzens und somit des koronaren Blutflusses. Bei Patienten mit Koronarkrankheit kann dies zu einer Rhythmusstörung, Ischämie oder gar zum Tode führen. Zu den Herzrhythmusanomalien, die infolge einer Hypoglykämie beobachtet werden, zählen Tachykardien oder Sinusbradykardien, aber auch supraventrikuläre und ventrikuläre Extrasystolen. Verlängerte QT-Intervalle und Erregungsrückbildungsstörungen wurden ebenfalls im Zusammenhang mit einer Hypoglykämie beobachtet. Infolge

der Aktivierung des adrenergen Systems besteht auch eine Neigung zur Hypokaliämie, die Herzrhythmusstörungen begünstigt. Ausserdem können bestehende arteriosklerotische Plaques durch die Tachykardie und den Blutdruckanstieg instabil werden.

All dies legt eine enge Verbindung zwischen kardiovaskulären Ereignissen und isolierten, schweren Hypoglykämien nahe. Wissenschaftliche Belege zum Nachweis eines direkten Zusammenhangs liegen noch nicht vor. Allerdings sind Hypoglykämien beim Diabetespatienten an sich ein prädisponierender Faktor. In einer Studie, bei der Glukosesensoren verwendet wurden, stellte sich heraus, dass Hypoglykämieepisodes in einem stärkeren Zusammenhang mit kardialen Ischämien standen als Hyperglykämiephasen. In der ACCORD-Studie («Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes») war unter jenen Patienten, bei denen eine oder mehrere Episoden schwerer Hypoglykämie beobachtet wurden, die Mortalität in beiden Studiengruppen (intensiv oder Standard) erhöht, auch wenn nur ein Drittel der Todesfälle auf kardiovaskuläre Ursachen zurückzuführen war. Die Hypoglykämieepisodes standen zudem im Zusammenhang mit einer erhöhten Herzkreislauf-Mortalität [4, 5].

Hypoglykämien und kognitive Funktionen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes

Die Auswirkungen schwerer und wiederholter Hypoglykämien auf die kognitiven Funktionen sind ebenfalls Gegenstand von Diskussionen. Die vorliegenden Daten weisen auf einen Zusammenhang mit dem Lebensalter hin. Für Kinder und ältere Menschen scheint ein höheres Risiko für ZNS-Störungen zu bestehen. In einer umfassenden, zwischen 1980 und 2002 durchgeführten Populationsstudie standen schwere Hypoglykämien, die zu einer Hospitalisation oder Notaufnahme führten, im Zusammenhang mit einer doppelt so hohen Inzidenz von Demenz nach 2003. Zu Beginn der Studie wurde allerdings der kognitive Zustand der Patienten nicht bewertet [6]. In der Untergruppe ACCORD MIND («ACCORD Memory in Diabetes Sub Study») wurde die Kognition im gesamten Verlauf der Studie untersucht. Aus den Daten geht zwischen der Intensiv- und der Standardgruppe kein Unterschied bei den kognitiven Funktionen hervor [1].

Hypoglykämie und Lebensqualität

Zusätzlich zu den somatischen Folgen kommt es auch zu zahlreichen Auswirkungen auf emotionaler und sozialer Ebene. Sie bleiben oftmals unbeachtet, da sie nur wenig erforscht sind (Tab. 5). In dieser Hinsicht ist zu unterstreichen, dass die Angst vor einer Hypoglykämie die grösste Beeinträchtigung der Lebensqualität

Tabelle 5: Kurz- und langfristige Folgen der Hypoglykämie.

Kurzfristig	Langfristig
Akutsymptome (autonom, Neuroglykopenie, allgemeines Unwohlsein)	Verringerte Lebensqualität
Kognitionsstörungen	Angst vor Hypoglykämien (→ Blutzuckerschwankungen)
Verstimmung	Gewichtszunahme
Verringerte Fähigkeit, Auto zu fahren und zu arbeiten	Einschränkungen der Fahreignung und im Beruf
Beeinträchtigung der sozialen und sportlichen Aktivität	Beeinträchtigung des Familien- und Gesellschaftslebens
Hypothermie	Verlust der Empfindlichkeit gegenüber Hypoglykämien
Akute Morbidität: Unfälle, Verletzungen, Frakturen	Erhöhte Inzidenz von Demenz (?)
Epilepsieanfälle, Koma	
Kardiovaskuläre Ereignisse (akutes Koronarsyndrom, Rhythmusstörung)	
Zerebrovaskuläre Ereignisse (transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall)	

bei Patienten mit Diabetes darstellt, unabhängig von der Art des Diabetes. Häufig kommt es bei Patienten, die wiederholt unter Hypoglykämien leiden, zu zwischenmenschlichen Konflikten, die durch die Angst vor Abhängigkeit und Kontrollverlust bedingt sind. Nach einer schweren Hypoglykämie besteht überdies ein reelles Risiko, stigmatisiert zu werden, insbesondere durch den Arbeitgeber oder von Rechts wegen (beispielsweise Beschränkung der Fahreignung) [7].

Die Datenlage zu den sozioprofessionellen Kosten von Hypoglykämien ist relativ gut, etwa im Hinblick auf ausgefallene Arbeitstage, Produktivitätsverlust und gesundheitliches Risiko für Patienten und Angehörige (Angst, Depression, Gefühl der Isolation usw.). So beeinträchtigen nächtliche Hypoglykämien die Schlafqualität und -quantität und wirken sich auf den folgenden Tag aus. Auch besteht infolge schwerer und wiederholter Hypoglykämie ein höheres Risiko für Affektstörungen (Depression oder Angst).

Behandlung der Hypoglykämie

Grundlage der Bekämpfung von Hypoglykämien ist die Prävention. Sie erfordert theoretische und praktische Schulung und die Definition geeigneter Blutzuckerziele.

Wie sollen die Patienten geschult werden? [8]

Ziel der Patientenschulung ist es, dass Betroffene in der Lage sind, eine Hypoglykämie zu erkennen (Tab. 1) und sie mithilfe schnell resorbierbarer Kohlenhydrate wirksam zu korrigieren (Tab. 6). Es ist folglich von entscheidender Bedeutung, den mit Insulin oder Sulfonylharnstoffen behandelten Patienten beizubringen,

Blutzuckertests selbst durchzuführen. Zudem wird empfohlen, Grundkenntnisse des Wirkmechanismus und der Pharmakodynamik der verordneten Medikamente sowie ernährungswissenschaftliche Grundlagen (kohlenhydratreiche Lebensmittel) zu vermitteln.

In der Praxis sollten Risikopatienten dazu gebracht werden, stets einen schnell resorbierbaren Zucker bei sich zu tragen und darüber nachzudenken, wie sie im Alltag einer Hypoglykämie entgegenwirken können. Einfache Mittel sollten bevorzugt und persönliche Vorlieben beachtet werden (damit der Patient das Produkt immer bei sich hat und umständliche Verpackungen vermieden werden).

Jeder Patient muss über die Risiken körperlicher Betätigung aufgeklärt werden. Folgende Faktoren begünstigen Hypoglykämien: längere oder ungewohnte Anstrengungen, im Verhältnis zum Insulinspiegel unzureichende Kohlenhydratzufuhr, keine Blutzuckerkontrolle vor oder während der Aktivität sowie Unempfindlichkeit gegenüber Hypoglykämien. In den Stunden nach der sportlichen Betätigung kommt es zu einem Abfall des Blutzuckerspiegels, der keineswegs banal ist. Eine entsprechende Kontrolle ist deshalb nach der Aktivität ebenso wichtig wie davor und während der Aktivität.

Wenn der Blutzuckerspiegel vor der körperlichen Betätigung niedrig bis normal ist, wird empfohlen, eine Kleinigkeit zu essen und während der Aktivität Kohlenhydrate zur Verfügung zu haben. Ist absehbar, dass die Aktivität länger als drei Stunden dauert, sollte die Dosis langsam wirkenden Insulins möglichst angepasst werden. Damit der Patient diese Ziele erreichen kann, wird empfohlen, ein Pflegeteam aus Diabetesexperten beizuziehen.

Definition der Blutzuckerziele

Je strenger das Therapieziel, desto höher ist das Hypoglykämierisiko. Der HbA_{1c}-Zielwert muss ebenso individuell festgelegt werden wie jener des Blutzuckers. Es wird empfohlen, dabei den klinischen Kontext und die kardiovaskulären Risikofaktoren ebenso zu berücksichtigen wie die Lebenserwartung und die Möglichkeiten des Patienten, sich an der Therapie zu beteiligen. Im Rahmen blutzuckersenkender Therapien besteht ein erhöhtes Hypoglykämierisiko, wenn der HbA_{1c}-Wert nahe bei oder unter 6,5% liegt. Aber auch wenn der Wert über dieser Schwelle liegt, lässt sich ein Risiko nicht ausschliessen.

Bei Patienten, die mit Insulin behandelt werden oder bei denen bereits Hypoglykämien auftraten, ist es sinnvoll, eine Höchstzahl von Hypoglykämieepisoden pro Woche festzulegen; wird diese Zahl erreicht, so ist die Therapie zwingend anzupassen. Für Patienten, die

Tabelle 6: Korrektur von Hypoglykämien in Abhängigkeit vom Schweregrad.

Wenn Hypoglykämie <4 mmol/l und Patient bei Bewusstsein: Korrektur mit 15 g Glukose
4 Stück Würfelzucker **oder** 2 Teelöffel Honig **oder** 2 Esslöffel Sirup **oder** 1,75 dl zuckerhaltiges Getränk (Fruchtsaft, Coca Cola* oder Limonade* usw.)

Wenn Hypoglykämie <2,5 mmol/l und Patient bei Bewusstsein: Korrektur mit 30 g Glukose

8 Stück Würfelzucker **oder** 4 Teelöffel Honig **oder** 4 Esslöffel Sirup **oder** 3,5 dl zuckerhaltiges Getränk (Fruchtsaft, Coca Cola* oder Limonade* usw.)

- Erneuter Blutzuckertest 20 bis 30 Minuten nach Kohlenhydratzufuhr
- Wenn Blutzucker <4 mmol/l: erneute Korrektur mit 15 bis 30 g Glukose

Bei Hypoglykämie und Veränderung des Bewusstseinszustands/Koma: intramuskuläre oder intravenöse Injektion von Glukagon 1 mg bei Erwachsenen und Korrektur mit >30 g Glukose, sobald der Patient das Bewusstsein wiedererlangt
(Hilfe Dritter anfordern und einen Arzt beiziehen)

* Nicht light oder Zero.

erst seit kürzerer Zeit an einem Typ-2-Diabetes leiden, ist das Hypoglykämierisiko ein geringeres Problem: Für sie besteht ein kleineres Risiko schwerer Hypoglykämien, da das Gegenregulationssystem gut funktioniert. Ausserdem werden – angesichts des heute verfügbaren therapeutischen Arsenal – blutzuckersenkende Medikamente nur selten als erstes Mittel eingesetzt. Mit der Entwicklung des Diabetes und im Falle einer Polymedikation ändert sich die Lage. Es ist also stets angebracht, wachsam zu sein.

Nach einer verringerten Empfindlichkeit gegenüber Hypoglykämien sollte bei jenen Patienten gesucht werden, deren HbA_{1c}-Wert unter 6,5% liegt und besonders bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, deren Verzögerungsinsulindosis 1 IE/kg/Tag übersteigt (Patienten mit Typ-1-Diabetes: >0,5 IE/kg/Tag). Dies kann etwa mit der Frage erreicht werden, ob der Patient allfällige Hypoglykämien jeweils spürt. Zudem sollte nicht vergessen werden, das Problem der Hypoglykämie bei jeder ärztlichen Konsultation zu erwähnen (Häufigkeit, Zeitpunkt, Ursachen, Schweregrad).

Korrespondenz:
Prof. Dr. med.
Jacques Philippe
Service d'endocrinologie,
diabétologie, hypertension
et nutrition,
Hôpitaux universitaires
de Genève
Rue Gabrielle-Perret-Gentil 4
CH-1211 Geneva
jacques.philippe[at]hcuge.ch

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Hypoglykämie ist eine unvermeidliche Nebenwirkung der Insulintherapie und einiger insulinsekretionsfördernder Medikamente. Das Risiko ist bei Intensivtherapien und bestimmten Begleiterkrankungen höher.
- Die Symptome können adrenerg oder neuroglykopenisch sein. Besteht der Diabetes (Typ 1 oder 2) seit vielen Jahren und wird schon längere Zeit Insulin verabreicht, können die Gegenregulationsmechanismen beeinträchtigt sein.
- Nach wiederholten Hypoglykämien ist die Unempfindlichkeit gegenüber Hypoglykämien ausgeprägter und das Risiko schwerer Hypoglykämien beträchtlich.
- Bei Risikopatienten muss aktiv nach Phasen der Hypoglykämie geforscht und deren wirksame Behandlung sichergestellt werden.
- Die Prävention von Hypoglykämien erfordert die Festlegung individueller Therapieziele und strukturierte Patientenschulungen.

Korrektur von Hypoglykämien in der Praxis

Jede Hypoglykämie muss korrigiert werden. Laut Empfehlungen sollten in leichten bis mittelgradigen Fällen dazu 15 g schnell resorbierbaren Zuckers eingenommen werden. Dadurch steigt der Blutzuckerspiegel durchschnittlich um 1 bis 2 mmol/l. Im Falle einer schweren Hypoglykämie sollte die doppelte Menge verwendet werden. Wenn es länger als eine Stunde vor der nächsten Mahlzeit zu einer Hypoglykämie kommt, ist es zudem sehr wichtig, dass der Patient zusätzlich zur Korrektur der Hypoglykämie einen langsam resorbierten Zucker einnimmt (Tab. 6). Die Angehörigen von Patienten, die mit verschiedenen Insulininjektionen behandelt werden, sollten in der Verwendung von Glukagon geschult werden.

Nicht selten ist zu beobachten, dass Hypoglykämien übertherapiert werden. Die Situation wird empfunden, als ob Verbote nicht mehr gelten und nicht empfohlene Lebensmittel wie Schokolade und Kekse gegessen werden können. Diese Verhaltensweise birgt die Gefahr, dass sich der Blutzucker langsamer erholt und die Gewichtszunahme gefördert wird (Tab. 6).

Anpassung der Medikation

Wenn der Patient in der Lage ist, die Ursache oder die auslösenden Faktoren einer Hypoglykämie zu identifizieren (Auslassen einer Mahlzeit, unvorhergesehene körperliche Betätigung, Alkoholkonsum, Fehler bei der Insulindosierung usw.), ist das Rezidivrisiko im Allgemeinen begrenzt. Ist hingegen keine eindeutige und aussergewöhnliche Ursache feststellbar, muss die Therapie systematisch angepasst werden. Bei schweren Hypoglykämien muss die Dosis langsam wirkender Insuline unverzüglich um mindestens 20% verringert werden, zusätzlich wird empfohlen, die Einschätzung eines Spezialisten einzuholen.

Um die risikoreichen Tages- und Nachtphasen zu identifizieren, ist es hilfreich, ein Blutzuckertagebuch zu führen. Wenn der Patient den Blutzucker nicht regelmässig selbst testet, kann sich ein Glukosesensor als sinnvoll erweisen. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes muss stets zuerst die Möglichkeit bewertet werden, nicht blutzuckersenkende Therapien einzuleiten.

Disclosure Statement

JP hat von den Firmen Lilly, Novonordisk und Sanofi Honorare für Beratungen und Vorträge erhalten. Die übrigen Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Artikel deklariert.

Bildnachweis

© Sergey Lavrentev | Dreamstime.com

Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter www.medicalforum.ch.

«Hypoglykämie bei Patienten ohne Diabetes» erschien in der vorangehenden SMF-Ausgabe.

Literatur

- 1 Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, Heller SR, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1384–95. doi: 10.2337/dc12-2480.
- 2 Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(12):711–22. doi: 10.1038/nrendo.2014.170.
- 3 Yeoh E, Choudhary P, Nwokolo M, Ayis S, Amiel SA. Interventions That Restore Awareness of Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2015;38(8):1592–609. doi: 10.2337/dc15-0102.
- 4 Lalic NM. The case for: hypoglycemia is of cardiovascular importance. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 2:S264–6. doi: 10.2337/dcS13-2016.
- 5 Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypo-glycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ*. 2013;347:f4533. doi: 10.1136/bmj.f4533.
- 6 Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA*. 2009;301(15):1565–72. doi: 10.1001/jama.2009.460.
- 7 International Hypoglycaemia Study Group. Minimizing Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(8):1583–91. doi: 10.2337/dc15-0279.
- 8 Unger J. Educating Patients About Hypoglycemia Prevention and Self-Management. *Clinical Diabetes* 2013 Oct; 31(4): 179–88. <http://dx.doi.org/10.2337/diaclin.31.4.179>
- 9 Abdelhafiz AH, Rodríguez-Mañas L, Morley JE, Sinclair AJ. Hypoglycemia in older people – a less well recognized risk factor for frailty. *Aging Dis*. 2015;6(2):156–67. doi: 10.14336/AD.2014.0330. eCollection 2015.
- 10 Lehmann R, Egli M, Fischer D, Iselin HU, Pavlicek V, Schinz R, Weng T, Seeger R. Directives concernant l'aptitude et la capacité à conduire lors de diabète sucré. Nov 2015. Société Suisse d'Endocrinologie et de Diabétologie. http://sgedsed.ch/fileadmin/files/6_empfehlungen_fachpersonen/61_richtlinien_fachaerzte/Neue-Auto-Richtlinien_SGED_15-11-24_FR_DEFkorr.pdf