

## Diagnose und Ursachen

# Hypoglykämie bei Patienten ohne Diabetes

Dr. med. Bénédicte de Kalbermatten<sup>a</sup>, Dr. med. Sarah Malacarne<sup>a</sup>, Dr. med. Christel Tran<sup>b</sup>,  
Dr. med. Jaafar Jaafar<sup>a</sup>, Prof. Dr. med. Jacques Philippe<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service d'endocrinologie, diabétologie, hypertension et nutrition, Département de spécialités de médecine, Hôpitaux universitaires de Genève

<sup>b</sup> Centre des maladies métaboliques moléculaires, Département médico-chirurgical de pédiatrie, Centre hospitalier universitaire vaudois

Ein zweiter Artikel zum Thema «Hypoglykämie bei Patienten mit Diabetes» erscheint in der nächsten Ausgabe des SMF.

Zur Erfassung einer nicht diabetischen Hypoglykämie ist zuerst eine genaue und umfassende Anamnese erforderlich. Sobald der Verdacht besteht, müssen die drei Kriterien der Whipple-Trias erfüllt sein, um von einer Hypoglykämie zu sprechen. Die häufigsten Ursachen sind Arzneimittel, eine Leber-, Nieren-, Herz- oder Nebenniereninsuffizienz, Mangelernährung, Sepsis und bariatrische Operationen. Eine strukturierte Diagnosestellung ist unverzichtbar.

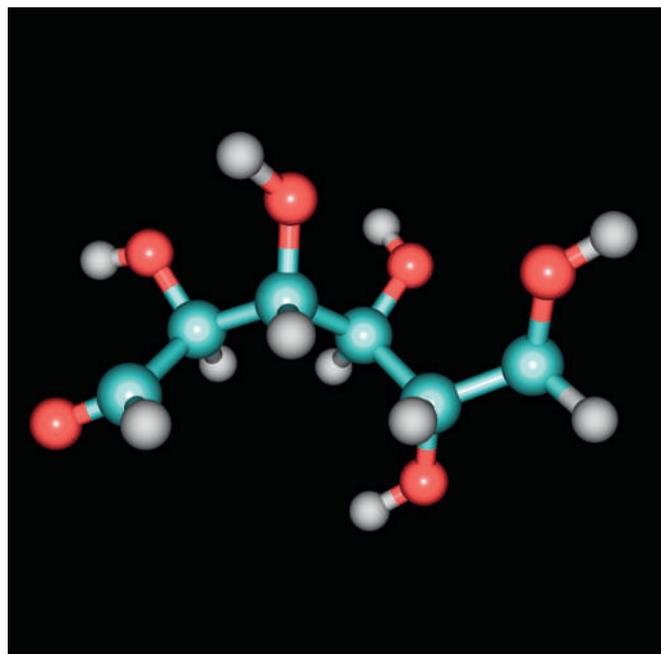
## Einleitung

In der täglichen Praxis haben Hypoglykämien meist eine iatrogene Ursache und sind auf die Verwendung von Insulin oder oralen Antidiabetika zurückzuführen. In diesen Fällen weiss man sehr gut, wie die Hypoglykämie zu erkennen und zu behandeln ist. Spontane Hypoglykämien bei Patienten ohne Diabetes sind seltener und problematischer zu diagnostizieren. Leicht zu identifizieren sind die vegetativen (Blässe, Palpitationen, Zittern, Angst, Heisshunger, Schwitzen, Schwäche usw.) und neuroglykopenischen Symptome (kognitive Störungen, Agitiertheit, Amnesie, Bewusstseinsstörungen, Krämpfe, Koma usw.); sehr viel schwieriger ist es, deren Ursache zu erkennen, wenn der Patient keine blutzuckersenkende Therapie erhält.

Wiederholte und längere Hypoglykämien gehen mit erhöhter Morbidität und Mortalität einher [1]. Das Erkennen dieser Pathologie ist somit von grosser Wichtigkeit. Wie unten dargestellt, kann nur durch ein progressives und strukturiertes Vorgehen eine schlüssige Diagnose gestellt und die geeignete Behandlung eingeleitet werden.

## Gegenregulationsmechanismen und Definition

Die Glukose ist das wichtigste Stoffwechselfsubstrat, welches das Gehirn im physiologischen Zustand benötigt: Pro Tag sind 150 g Kohlenhydrate erforderlich. Da die Glykogenvorräte knapp sind, müssen die Gehirnfunktionen durch eine kontinuierliche Zufuhr aus dem Blutkreislauf gewährleistet werden.



Im Normalzustand verhindern und korrigieren vielfältige Gegenregulationsmechanismen jegliche Hypoglykämie. Diese Gegenregulation läuft in folgenden Schritten ab: Hemmung der Insulinsekretion, Sekretion von Glukagon und Katecholaminen und schliesslich, im Falle längerer Hypoglykämien, Sekretion von Wachstumshormon und Kortisol. So kann der Körper wieder einen euglykämischen Zustand herstellen. Angesichts der Vielfalt der physiologischen Schutzmechanismen muss eine Hypoglykämie beim nicht diabetischen Patienten demnach als «Red-Flag-Symptom» gelten, das eine sorgfältige Analyse erfordert [1, 3].



Bénédicte de Kalbermatten

Im engeren Sinne liegt eine Hypoglykämie dann vor, wenn der Blutzuckerwert so niedrig ist, dass Anzeichen und Symptome einer Glykopenie auftreten. Diese sind allerdings wenig spezifisch, zudem kann auch das Ergebnis der Blutzuckermessung verfälscht sein. Beim Gesunden treten die ersten vegetativen Symptome, die zur Einnahme von Zucker veranlassen, ab 3 mmol/l und die neuroglykopenischen Symptome ab 2,8 mmol/l auf [4]. Ab diesen Werten wird die Sekretion endogenen Insulins unterdrückt. Sie sind jedoch, auch wenn sie zur Definition herangezogen werden, nur Richtwerte und variieren von Patient zu Patient. Es ist somit schwierig, zur Definition einer Hypoglykämie einen genauen Wert festzulegen. Zur Diagnose einer Hypoglykämie beim nicht diabetischen Patienten müssen deshalb die drei Kriterien der Whipple-Trias erfüllt sein: Blutzuckerkonzentration unter 2,8 mmol/l im nüchternen Zustand, typische Symptome einer Hypoglykämie und rasche Besserung der Symptome nach Gabe von Kohlehydraten. Andernfalls wird der Patient möglicherweise nutzlosen und kostspieligen Untersuchungen ausgesetzt, die eventuell Komplikationen verursachen und keine Diagnose ermöglichen [3]. Anzumerken ist zudem, dass lediglich die im Blutplasma ermittelten Werte zuverlässig sind, während die Blutzuckermessgeräte, die mit Kapillarblut arbeiten, im niedrigen Bereich oftmals ungenaue Ergebnisse liefern.

Wenn der Blutzuckerwert mehr als 3,9 mmol/l beträgt und gleichzeitig vegetative Symptome vorliegen, gehen diese nicht auf eine Hypoglykämie zurück [3]. Demgegenüber kommt ein asymptomatischer Abfall des Nüchternblutzuckers (zwischen 3 und 4 mmol/l) beim gesunden nicht diabetischen Patienten häufig vor und gilt nicht als pathologisch.

## Diagnose und Ätiologie

Wird bei einem Patienten ohne Diabetes eine Hypoglykämie vermutet, sind zunächst eine genaue Anamnese und eine körperliche Untersuchung des Patienten durchzuführen. Vor allem Zeitpunkt und Umstände der Hypoglykämien müssen ermittelt werden: Traten sie im Nüchternzustand, nach dem Essen (reaktiv) oder im Laufe einer körperlichen Betätigung auf? So können die Patienten in «kranke» und «scheinbar gesunde» eingeteilt werden [3].

### Der «kranke» Patient

Zu dieser Gruppe zählen jene Patienten, die laut der genauen Anamnese und der körperlichen Untersuchung zusätzlich an einer Grunderkrankung leiden. Hypoglykämien sind in dieser Population oftmals auf verschiedenen Faktoren zurückzuführen und ein Marker für eine

schlechte Prognose und erhöhte Mortalität [1, 4]. Die Behandlung basiert auf einer hinreichenden Glukosezufuhr und der Therapie der Grunderkrankung.

Als erste Ursache ist die Einnahme blutzuckersenkender Medikamente oder Substanzen zu nennen. Abgesehen von den gebräuchlichen Antidiabetika können auch zahlreiche andere Medikamente den Blutzuckerspiegel senken. Allerdings dürfen solche Zusammenhänge nur mit Vorsicht bewertet werden (Tab. 1). Auch ein allfälliger Alkoholkonsum ist als Ursache zu berücksichtigen: Alkohol hemmt die Glukoneogenese, nicht aber die Glykolyse und bringt somit bei Patienten mit und ohne Diabetes ein erhöhtes Hypoglykämierisiko mit sich, besonders im Rahmen längerer Nüchternphasen, da der Blutzuckerspiegel vor allem von der Glukoneogenese abhängt. Dies ist eine verhältnismässig häufige Ursache von Hypoglykämien bei Notfallpatienten. Bei den Untersuchungen muss zudem auf allfällige schwere Akuterkrankungen geachtet werden, etwa Nieren-, Leber und Herzinsuffizienz, Sepsis und Mangelernährung. Ist die Funktion der Leber gestört, wird die hepatische Glukoneogenese gehemmt und es kommt typischerweise zu Hypoglykämien im Nüchternzustand. Bei Niereninsuffizienz dagegen wird weniger Insulin eliminiert und die zur Glukoneogenese nötigen Substrate werden in geringerem Umfang mobilisiert. Der zugrundeliegende Mechanismus bei einer Herzinsuffizienz ist noch nicht geklärt [1]. Kortisol und das Wachstumshormon sind Bestandteile des Gegenregulationsmechanismus bei einer Hypoglykämie während längerer Nüchternphasen. Folglich kommen auch eine Nebennierenrindeninsuffizienz und ein Wachstumshormonmangel als mögliche Ursache infrage. Glücklicherweise dienen die vielfältigen Symptome, die diese Pathologien mit sich bringen, als Orientierung bei der Diagnosestellung [1].

Zu den seltenen Ursachen einer nicht diabetischen Hypoglykämie beim «Kranken» zählen darüber hinaus die extrapankreatischen Tumoren («non-islet cell tumor [NICT]»), die «big insulin-like growth factor II» (Big-

**Tabelle 1:** Medikamentöse Ursachen von Hypoglykämien.

#### 1. Insulin oder insulinsekretionsfördernde Mittel (Sulfonylharnstoffe, Glinide)

#### 2. Andere:

Mässig starker Zusammenhang gesichert:

- Chinin, Pentamidin, Gatifloxacin, Cibenzolin, Indometacin, Glukagon (bei Endoskopien)

Schwacher Zusammenhang gesichert:

- Lithium, Chloroquinoxalin-Sulfonamid, Propoxyphen/Dextropropoxyphen

Sehr schwacher Zusammenhang gesichert:

- ACE-Hemmer, Sartane, Betablocker, Levofloxacin, Mifepriстон, Disopyramid, Sulfamethoxazol/Trimethoprim, Heparin, 6-Mercaptopurin

Abkürzung: ACE = Angiotensin Converting Enzyme.

IGF-II) produzieren. Diese Tumoren sind meist solid, von beträchtlicher Grösse und mesenchymalen oder epithelialen Ursprungs. Die Hypoglykämie resultiert aus der insulinartigen Aktivität des Big-IGF-II und der Stimulierung der Insulinrezeptoren. Da die Sekretion des Wachstumshormons gehemmt ist, ist der Blutspiegel des IGF-I niedrig [1, 3, 6]. Die endogene Insulinproduktion wird unterdrückt, wodurch die biomedizinische Konstellation einer hypoinsulinämischen Hypoglykämie entsteht (Abb. 1). Deren Behandlung obliegt dem Onkologen.

Postprandiale neurovegetative Störungen ohne bestätigte Whipple-Trias weisen im Allgemeinen auf eine funktionelle Pathologie hin, die nicht blutzuckerbedingt ist. Dies bezeichnet man als idiopathisches postprandiales Syndrom (früher «reaktive Hypoglykämie»). Die Ursache ist noch unbekannt. Es sind keine zusätzlichen Untersuchungen erforderlich, die Therapie ist symptomatisch und umfasst Ernährungsumstellungen (Aufteilung der Mahlzeiten, Vermeiden von Alkohol und Nahrungsmitteln mit hohem glykämischen Index) [3].

**Der «scheinbar gesunde» Patient**

Nach Ausschluss der oben genannten Ursachen gilt der Betroffene als «scheinbar gesund». Mit spezifischen diagnostischen Tests und Abklärungen muss nach einem Hyperinsulinismus endogener oder exogener Ursache gesucht werden.

*Diagnostische Tests*

Die Plasmakonzentration folgender Faktoren muss bestimmt werden: Glukose, Insulin, C-Peptid und Proinsulin (Nachweis der endogenen Insulinproduktion),  $\beta$ -Hydroxybutyrat (Ketonkörper, Nachweis des Nüchternzustands), Sulfonylharnstoffe (und gegebenenfalls Glinide) sowie Antiinsulinantikörper. Treten die Hypoglykämien spontan auf, müssen die Tests zum Zeitpunkt des Auftretens durchgeführt werden, andernfalls ist ein 72-stündiger Fastentest nötig (Tab. 2). Wenn in dessen Verlauf keine Hypoglykämie auftritt, muss der Patient als nächsten Schritt eine Testmahlzeit einnehmen, damit eine postprandiale Hypoglykämie festgestellt werden kann (Tab. 3). Mithilfe dieser Untersuchungen kann eine organische Hypoglykämie objek-

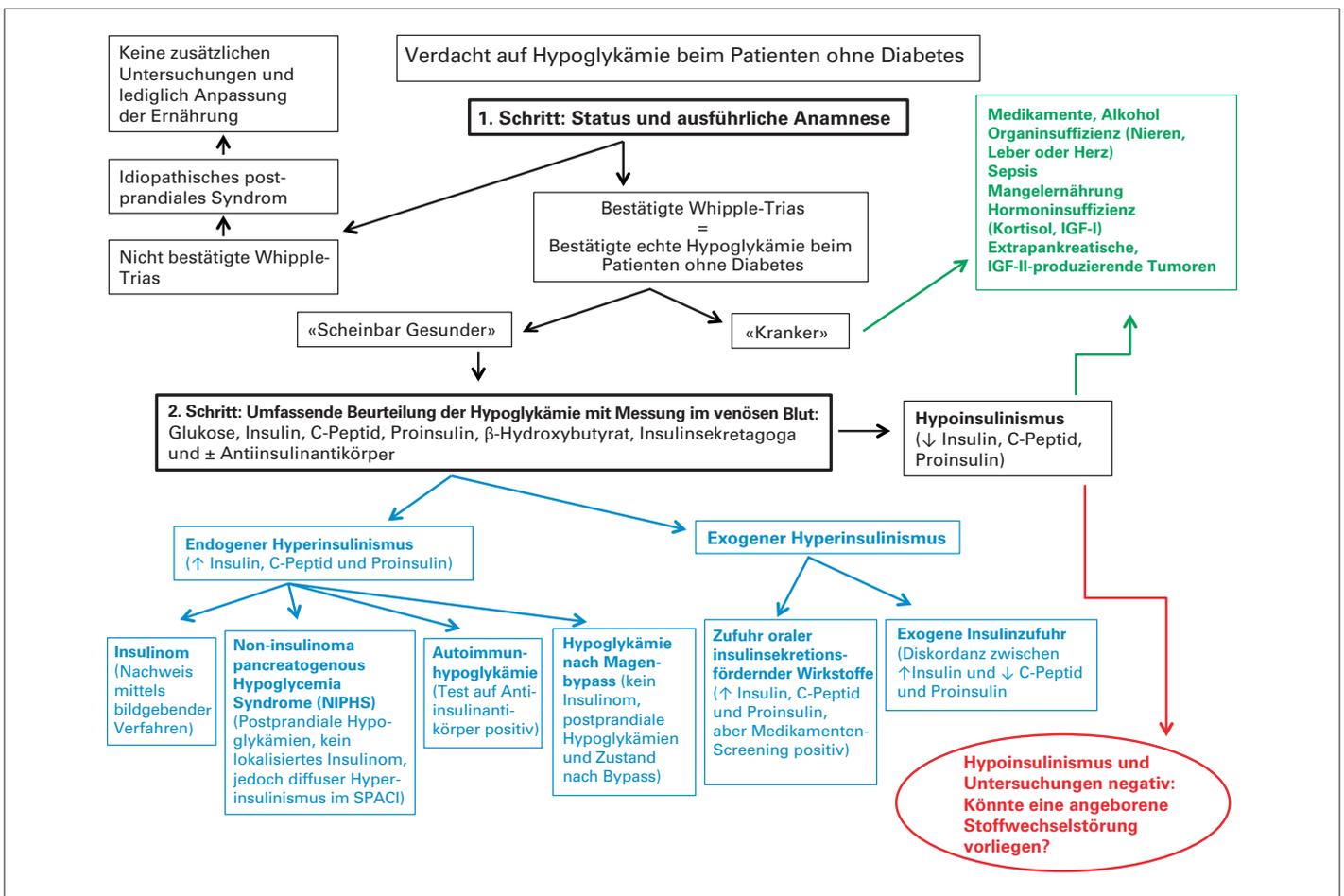


Abbildung 1: Diagnosestellung.

Abkürzungen: SPACI = «selective pancreatic arterial calcium injection», IGF = «insulin-like growth factor».

**Tabelle 2:** Fastentest, Protokollvorschlag.**Indikation**

- Verdacht auf nicht diabetische Hypoglykämie, die während einer spontanen Hypoglykämieepisode nicht bestätigt werden konnte.

**Methode**

- Dauer 72 h
- Ausreichende Flüssigkeitszufuhr (nur Getränke ohne Kalorien), alle nicht unbedingt nötigen Medikamente absetzen und sicherstellen, dass der Patient in den Wachstunden der Testphase körperlich aktiv ist.
- Muss im Spital unter ärztlicher Kontrolle durchgeführt werden.
  - Der Patient kann die Nüchternphase schon zu Hause am Vorabend der Hospitalisation beginnen.
- Blutzuckermessung mit Kapillarblut alle 2 h
- Blutzuckermessung mit venösem Blut alle 6 h bis Blutzuckerwert  $<3,3$  mmol/l. Sobald Blutzucker im venösen Blut  $<3,3$  mmol/l: Messung alle 2 h oder öfter im Falle klinischer Symptome.
  - Sobald Blutzucker im venösen Blut  $<3,3$  mmol/l: Insulin, C-Peptid, Proinsulin,  $\beta$ -Hydroxybutyrat und Sulfonylharnstoffe (gegebenenfalls Glinide) ebenfalls bestimmen<sup>§</sup>

**Abbruch des Tests: unter drei Voraussetzungen**

- Vorliegen schwerer neuroglykopenischer Symptome (Bewusstseinsverlust, Krämpfe, Verwirrtheit): Test beenden, ohne das Ergebnis der letzten Blutzuckermessung abzuwarten.
  - Wenn möglich, vor der Verabreichung von Zucker noch folgende Werte im venösen Blut bestimmen: Blutzucker, Insulin, C-Peptid, Proinsulin,  $\beta$ -Hydroxybutyrat.
- Blutzucker  $<2,5$  mmol/l (amerikanische Empfehlungen: 3 mmol/l) + Symptome einer Hypoglykämie.
- Blutzucker  $<2,2$  mmol/l ohne Symptome einer Hypoglykämie.

<sup>§</sup> Je nach klinischem Kontext kann auch ein Test auf Antiinsulinantikörper durchgeführt werden

**Tabelle 3:** Testmahlzeit, Protokollvorschlag.**Indikation**

- Verdacht auf postprandiale, nicht diabetische Hypoglykämie, die während einer spontanen Hypoglykämie und bei einem Fastentest nicht bestätigt werden konnte.

**Methode**

- Am Tag nach dem Fastentest: Einnahme eines gemischten Frühstücks, das 80 g Kohlenhydrate umfasst.
- Blutzucker im venösen Blut + Messung von Insulin, C-Peptid, Proinsulin alle 30 Minuten im Verlauf von 5 h.

**Tabelle 4:** Interpretation der Labortests bei Patienten mit spontaner Hypoglykämie während Fastentest oder Testmahlzeit.

Symptome und/oder Anzeichen einer Hypoglykämie	Blutzucker venös* (mmol/l)	Insulin (mIU/l)	C-Peptid (pmol/l)	Proinsulin (pmol/l)	$\beta$ -Hydroxybutyrat (mmol/l)	Sulfonylharnstoffe ( $\pm$ Glinide)	Antiinsulinantikörper	Interpretation
Nein	$<3$	$<3$	$<200$	$<5$	$>2,7$	Nein	Negativ	Normal
Ja	$<3$	$\gg 3$	$<200$	$<5$	$\leq 2,7$	Nein	Negativ <sup>§</sup>	Exogene Insulinzufuhr (exogener Hyperinsulinismus)
Ja	$<3$	$\geq 3$	$\geq 200$	$\geq 5$	$\leq 2,7$	Nein	Negativ	Insulinom, NIPHS, nach Magenbypass (endogener Hyperinsulinismus)
Ja	$<3$	$\geq 3$	$\geq 200$	$\geq 5$	$\leq 2,7$	Ja	Negativ	Einnahme blutzuckersenkender Wirkstoffe (exogener Hyperinsulinismus)
Ja	$<3$	$\gg 3$	$\gg 200$	$\gg 5$	$\leq 2,7$	Nein	Negativ	Autoimmunität (endogener Hyperinsulinismus)
Ja	$<3$	$<3$	$<200$	$<5$	$\leq 2,7$	Nein	Negativ	Vermutlich IGF-II-produzierender Tumor (hypoinsulinämische Hypoglykämie)
Ja	$<3$	$<3$	$<200$	$<5$	$>2,7$	Nein	Negativ	Zustand des «Kranken» (nicht IGF-II-vermittelte hypoinsulinämische Hypoglykämie)

Abkürzungen: NIPHS = «non-insulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome», IGF = «insulin-like growth factor».

\* Gemäss den europäischen Empfehlungen wird ein Blutzuckerspiegel  $<2,5$  mmol/l zur Bestimmung der Hypoglykämie verwendet.

<sup>§</sup> Antiinsulinantikörper können nachgewiesen werden, wenn der Patient exogenem Insulin ausgesetzt wird. Im Unterschied zur Autoimmunhypoglykämie sind in dieser Situation das C-Peptid und das Proinsulin jedoch auf einem niedrigen Niveau.

tiv erfasst und deren Ursache geklärt werden. Tabelle 4 gibt Hinweise zur diagnostischen Auswertung der Tests. In der Fachliteratur wird allerdings dazu aufgefordert, die Normalwerte der genannten Faktoren nur mit Vorsicht zu übernehmen, da sie ausgehend von Kohorten gesunder Personen bestimmt wurden. Überdies unterscheiden sich der amerikanische und der europäische Expertenkonsens hinsichtlich des Grenzwertes für Hypoglykämien (3 mmol/l bzw. 2,5 mmol/l) [5]. Halten wir indes fest, dass die Diagnose gestellt wird, wenn der Blutzuckerwert  $<3$  mmol/l und die Insulinämie  $>3$  mIU/l beträgt (Verhältnis Insulinämie/Blutzucker  $>1$ ). Medikamente, die die Insulinsekretion beeinflussen, sollten vor dem Test möglichst abgesetzt werden. 65 bis 85% der Insulinome werden in den ersten 24 Stunden der Untersuchung diagnostiziert, 90 bis 100% in den ersten 48 Stunden [5]. Anderen Tests, etwa Stimulierung mit Glukagon nach einem Fastentest oder ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT), kommt eine geringe Bedeutung zu, sie werden nicht als Tests erster Wahl empfohlen [1, 5].

**Hyperinsulinismus: Ursachen**

Beim Gesunden ruft die Einnahme blutzuckersenkender Substanzen eine exogene hyperinsulinämische Hypoglykämie hervor (Insulinspiegel erhöht). Wird exogenes Insulin verabreicht, so sinkt die Konzentration des C-Peptids und von Proinsulin (Diskordanz), bei der Einnahme insulinsekretionsfördernder Substanzen sind die C-Peptid- und Proinsulinkonzentrationen erhöht.

Die – seltene – endogene hyperinsulinämische Hypoglykämie kann durch zahlreiche Pathologien bedingt sein, meist durch ein Insulinom. In jedem Fall ist dabei eine im Verhältnis zum Blutzuckerspiegel unangemessen hohe Insulinkonzentration zu beobachten. Die endogene Hyperinsulinämie gilt als bestätigt, wenn die Plasmakonzentration von Insulin  $>3$  mIU/l, des C-Peptids  $>200$  pmol/l und von Proinsulin  $>5$  pmol/l beträgt; gleichzeitig muss der Blutzuckerspiegel  $<3$  mmol/l betragen (2,5 mmol/l laut europäischen Empfehlungen) [1, 5]. Das Insulinom ist ein seltener, von den  $\beta$ -Zellen ausgehender Tumor der Bauchspeicheldrüse (1/250 000 Patienten/Jahr), der autonom und unabhängig vom Blutzuckerspiegel Insulin produziert. Es tritt bei allen ethnischen und Altersgruppen auf. Die Hypoglykämie manifestiert sich typischerweise in der Nüchternphase (73%), kann aber auch postprandial auftreten (6%) [1]. Von entscheidender Bedeutung für die Behandlung ist die Lokalisierung des Tumors; diese ist allerdings nicht immer einfach, da 90% der Insulinome unter 2 cm gross sind. Die üblicherweise eingesetzten bildgebenden Verfahren (CT, MRT) haben eine hohe Sensitivität (80 bzw. 85%), und wenn sie mit einer Ultraschalluntersuchung kombiniert werden, liegt der Wert bei fast 100%. Die Endosonographie ist ein invasives Verfahren, weist jedoch in Kombination mit einer Punktion eine Sensitivität von über 90% auf [3]. Wenn diese Untersuchungen negativ ausfallen, kann man einen intraarteriellen Kalzium-Stimulationstest durchführen («selective pancreatic arterial calcium injection [SPACI]»): Dabei wird die Läsion lokalisiert, indem sekretionsförderndes Kalzium selektiv in die pankreasversorgenden Arterien injiziert wird und nach jeder Kalziumgabe Blut aus den Lebervenen zur Insulinbestimmung entnommen wird. Die Sensitivität der Octreotidszintigraphie (markiertes Somatostatinanalogon) beträgt 80%; sie ist zweckdienlich, um vermutete Metastasen zu entdecken. Auch andere Verfahren zur funktionellen Bildgebung ( $^{18}\text{F}$ -DOPA PET,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC, GLP-1-Szintigraphie usw.) sind vielversprechend und werden in Spezialzentren eingesetzt [1, 2, 3].

Das Insulinom ist in den meisten Fällen gutartig und kann mithilfe eines chirurgischen Eingriffs kurativ behandelt werden. In der Wartezeit oder im Falle einer Kontraindikation können insulinsekretionshemmende Wirkstoffe verabreicht werden (Diazoxid, Octreotid). Jedenfalls ist es nötig, die Ernährungsgewohnheiten zu ändern und längere Nüchternphasen zu verhindern. Selten sind maligne, metastasierende und mit einer multiplen endokrinen Neoplasie Typ 1 assoziierte Formen zu beobachten (10% der Fälle). Es ist folglich ein multidisziplinäres Vorgehen geboten (Chirurg, Endokrinologe, Onkologe) [1].

Das nicht insulinombedingte, pankreatogene Hypoglykämiesyndrom («non-insulinoma pancreatic hypoglycemia syndrome [NIPHS]») wurde erstmals 1999 beschrieben [1]. Es handelt sich dabei um eine seltene Ursache anhaltender Hypoglykämien beim Erwachsenen und ist durch eine endogene, vor allem postprandiale Hyperinsulinämie gekennzeichnet. Es tritt hauptsächlich bei Männern auf. Die histologischen Anomalien legen eine Fehlfunktion der  $\beta$ -Zellen nahe (diffuse Hyperplasie mit Hypertrophie und übermässiger Proliferation der Inselzellen [Nesidioblastose]). Bei erwachsenen Patienten ist die Ursache nicht bekannt, bei Kindern hingegen wurden genetische Ursachen identifiziert. Die endgültige Diagnose ist rein histologisch. Klinisch und biomedizinisch kann diese Pathologie nicht von einem Insulinom unterschieden werden. Die Ergebnisse der klassischen bildgebenden Verfahren sind oftmals negativ, und schliesslich ist es meist nur mithilfe einer SPACI-Untersuchung möglich, den diffusen pankreatischen Hyperinsulinismus zu entdecken (Insulinom: lokalisierter Hyperinsulinismus). Die Behandlung erfolgt im Allgemeinen chirurgisch mittels subtotaler Pankreatektomie [2, 8]. Postoperative Rezidive sind ebenso häufig wie das Auftreten eines postoperativen Diabetes. In der Fachliteratur werden Therapien mit Diazoxid, Octreotid, Kortikoiden und Kalziumantagonisten beschrieben [8].

Ebenfalls erwähnt werden müssen die postprandialen reaktiven Hypoglykämien infolge einer bariatrischen Operation (auch Spätdumping-Syndrom genannt). Sie sind zwar selten, aber eine grosse Behinderung, und die Therapie ist oftmals schwierig. Sie treten typischerweise ein bis drei Jahre nach der Operation auf. Hinsichtlich Pathophysiologie werden mehrere Hypothesen diskutiert, und die zugrundeliegenden Mechanismen sind wohl vielfältig: Überfunktion der  $\beta$ -Zellen (histologisch festgestellte Nesidioblastose), verstärkter Inkretineffekt nach dem Essen, Übersekretion von Insulin infolge beschleunigter Magenentleerung und schnellen Blutzuckeranstiegs sowie Verringerung der Insulinresistenz im Zusammenhang mit dem Gewichtsverlust [7]. Diese Hypoglykämien sprechen auf Ernährungsmassnahmen (Aufteilung der Mahlzeiten, Nahrungsmittel mit geringem glykämischen Index) ebenso an wie auf die Verwendung des  $\alpha$ -Glucosidase-Hemmers Acarbose. Auch Behandlungen mit Diazoxid, Octreotid, Kalziumantagonisten und GLP-1-Analoga (zur Verzögerung der Magenentleerung) waren teilweise erfolgreich [7]. In extremen Fällen wurde der Magenbypass rückgängig gemacht oder eine partielle Pankreatektomie vorgenommen.

Diese Pathologie muss vom klassischen Frühdumping-Syndrom unterschieden werden: Beim Frühdumping

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

verringert sich infolge des Verzehrs grösserer Kohlenhydratmengen das Plasmavolumen in den Gefässen. Dadurch kommt es postprandial (15 bis 30 Minuten) zu plötzlichem Schwitzen, Schwächegefühl, Schwindel und zu Palpitationen. Anders als beim Spätdumping sind die Symptome also nicht durch eine Hypoglykämie bedingt. Das ebenfalls mit einer hyperinsulinämischen Hypoglykämie einhergehende Antiinsulinantikörper-Syndrom ist eine seltene Autoimmunerkrankung. Sie wird durch endogene Antikörper gegen Insulin ausgelöst und tritt vorwiegend bei Japanern und Koreanern auf. Zu den prädisponierenden Faktoren zählen systemischer Lupus erythematoses, multiples Myelom und Colitis ulcerosa [1]. Nach den Mahlzeiten ist zuerst aufgrund der Antikörperbindung an das Insulin eine Hyperglykämie zu beobachten. Sobald die Konzentration des endogenen Insulins einen Höhepunkt erreicht und es von den Antikörpern unabhängig vom Blutzuckerspiegel freigegeben wird, kommt es verzögert zu einer postprandialen Hypoglykämie. Die Insulin-, C-Peptid- und Proinsulinwerte sind sehr hoch, die Blutzuckerwerte dagegen niedrig. Angesichts dieser Konstellation sollten Tests auf Antiinsulinantikörper durchgeführt werden. In leichten Fällen beruht die Behandlung auf Ernährungsanpassungen, in schweren Fällen sind die Optionen indes begrenzt (Kortikoidtherapie, Immunsuppression).

### Seltene Störungen

Zu erwähnen sind überdies die kongenitalen hyperinsulinämischen Hypoglykämien, die zum Beispiel auf Anomalien der Gene basieren, welche die Insulinsekretion regulieren (ABCC8/KCNJ11), oder auf GLUT1-aktivierenden Mutationen. Diese Pathologien werden im Allgemeinen im Kindesalter diagnostiziert und behandelt und sind nicht Gegenstand dieses Artikels. Schliesslich müssen bei der Differentialdiagnose nicht diabetischer Hypoglykämien auch die angeborenen

Stoffwechselstörungen («inborn errors of metabolism [IEM]») in Betracht gezogen werden. Sie beruhen auf der Mutation von Genen, die für Stoffwechsellzyme kodieren, und sprechen auf spezifische Therapien an. Deshalb ist eine genaue Diagnosestellung wichtig. Wenn auch selten, so kann eine Hypoglykämie beim Erwachsenen das erste Zeichen einer IEM sein. Bei der Diagnose kann man sich an bestimmten Symptomen und klinischen Zeichen orientieren: 1) Auftreten einer Hypoglykämie (nüchtern oder postprandial), 2) Assoziation mit der Störung anderer Systeme (z.B. Hepatomegalie, Hypogonadismus, verringerte körperliche Leistungsfähigkeit mit eventueller Rhabdomyolyse, Dysmorphie) und 3) anamnestische Erfassung prädisponierender Faktoren, etwa katabolischer Trigger (Fieber, längere Nüchternphasen, Infektion, intensive Anstrengung usw.). Beispiele von IEM, die eine Hypoglykämie auslösen können, sind etwa Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels (z.B. hereditäre Fruktoseintoleranz, Glykogenose, Störung der Glukoneogenese) und des Lipidstoffwechsels (z.B. Störung der Fettsäureoxidation). In seltenen Fällen können Mutationen der Gene, die für den Monocarboxylat-Transporter 1 kodieren (wird zum Transport von Pyruvat und Laktat benötigt), bei körperlicher Anstrengung zu Hypoglykämien führen. Beim Verdacht auf eine IEM sollte ein Fachzentrum konsultiert werden, damit Experten die richtige Diagnose stellen und die geeignete Behandlung einleiten können. Seit 2013 besteht in der Romandie für Erwachsene mit IEM die Möglichkeit einer diesbezüglichen Konsultation, die von einem Endokrinologen in zwei Zentren koordiniert wird (Centre hospitalier universitaire vaudois [CHUV] und Universitätsspital Genf [HUG]). Es wird empfohlen, Patienten mit nicht diabetischer Hypoglykämie an diese Stellen zu verweisen, wenn die Ursache der Störung mithilfe der üblichen Untersuchungen nicht bestimmt werden kann (Abb. 1) [9].

### Nützliche Adressen für Konsultationen bei Stoffwechselkrankheiten beim Erwachsenen (IEM)

Dr. med. Christel Tran  
 Institut für Endokrinologie, Diabetologie, Hypertonie und Ernährung, Universitätsspital Genf  
 Zentrum für Stoffwechselkrankheiten, medizinisch-chirurgische Abteilung für Pädiatrie, CHUV

### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Artikel deklariert.

### Bildnachweis

Glukosemolekül, © Ollaweila | Dreamstime.com

### Literatur

Die vollständige nummerierte Literaturliste finden Sie als Anhang des Online-Artikels unter [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).

## Das Wichtigste für die Praxis

- Die nicht diabetische (organische) Hypoglykämie ist selten, aber schwierig zu diagnostizieren.
- Die Diagnose der Hypoglykämie erfordert unbedingt das Vorliegen einer Whipple-Trias: Blutzuckerkonzentration unter 2,8 mmol/l, neuroglykopenische Symptome und rasche Besserung der Symptome nach Zuckergabe.
- Die häufigsten Ursachen sind: Organstörungen beim Kranken, Nebenniereninsuffizienz, Zustand nach operativem Eingriff im Verdauungstrakt und Insulinom.
- Wenn beim Patienten ohne Diabetes Hypoglykämien nachgewiesen werden, aber keine Grunderkrankung festzustellen ist, sollte eine angeborene Stoffwechselstörung in Betracht gezogen werden und der Patient zur Diagnose und Behandlung an ein Fachzentrum verwiesen werden.

## Literatur

- 1\* Martens P, Tits J. Approach to patient with spontaneous hypoglycemia. *Eur J Intern Med.* 2014 Jun;25(5):415–21.
- 2\* Arya VB. Hyperinsulinemic hypoglycaemia. *Horm Metab Res* 2014; 46:157–70.
- 3\* Cryer PE. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorder: An endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009, 94(3): 709–28.
- 4\* Dufey A. Hypoglycémie non diabétique:diagnostic et prise en charge. *Revue Médical suisse* 2013; 9: 1186–91.
- 5 Agin A. Fast test: Clinical practice and interpretation. *Ann Endocrinol (Paris).* 2013;74(3):174–84.
- 6 Thibaud Koessler. *Schweitzer Krebsbulletin.* Nr 1/2016: 86–89.
- 7 Vilarrasa N. Hyperinsulinemic Hypoglycemia after Bariatric Surgery: Diagnosis and management Experience from a spanish Multicenter Register. *Obes Facts.* 2016; 9: 41-51.
- 8 Dravecka I, Lazurova I. Nesidioblastosis in adults. *Neoplasma.* 2014;61( 3):253–56.
- 9 Douillard C. Hypoglycaemia related to inherited metabolic diseases in adult. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:26.

\*von den Autoren empfohlene Literatur