

## Nutzen des Fastentests

# Nicht diabetische Hypoglykämie in der ambulanten Medizin

Carolina Rueda Romero<sup>a</sup>, dipl. Ärztin; Dr. med. Christophe Kosinski<sup>c</sup>; Christophe Buttica<sup>d</sup>, PhD; Dr. med. Alexandre Gouveia<sup>b</sup>

Centre universitaire de médecine générale et santé publique – Unisanté, Lausanne: <sup>a</sup> Département de médecine de famille; <sup>b</sup> Département des policliniques; Centre hospitalier universitaire vaudois – CHUV, Lausanne: <sup>c</sup> Service d'endocrinologie, diabétologie et métabolisme; <sup>d</sup> FAMH pluridisciplinaire, Service de chimie clinique

## Fallbeschreibung

Ein 30-jähriger Patient kommt zur Kontrolle in die Sprechstunde, nachdem am Wochenende aufgrund eines akuten Verwirrheitszustands die Rettungssanitäter zu ihm nach Hause gerufen werden mussten. Der Gesundheitszustand des Patienten ist normalerweise gut, er ist berufstätig und sportlich. Zwei Tage zuvor war bei ihm beim Aufstehen ein Verwirrheitszustand in Form von Sprach- und Verhaltensstörungen sowie Agitiertheit und Aggressivität aufgetreten. Die Partnerin verabreichte dem Patienten zwei Toast, zwei Müsliriegel und eine Banane. Bei Ankunft der Rettungssanitäter hatte sich sein Zustand wieder normalisiert. Es wurde kein Bewusstseinsverlust, kein Verlust der Kontrolle über den Schliessmuskel oder Zungenbiss festgestellt. Der Kapillarblutzucker wird mit 3,9 mmol/l gemessen. Der Patient beschreibt eine ähnliche Episode vor sechs Monaten mit Zittern und Sprachstörungen, wegen der er den ärztlichen Notdienst aufgesucht hat. Damals wurde eine Hypoglykämie festgestellt, bei der ein Kapillarblutzucker von 1,9 mmol/l gemessen wurde.

Der Patient wurde anschliessend ohne weitere Untersuchung mit Ernährungsratschlägen und einer Speiseplanänderung nach Hause entlassen. In diesem Zusammenhang messen Sie in der Praxis den Nüchternblutzucker und den

HbA<sub>1c</sub>-Plasmawert, welche beide im Normbereich liegen (Glukose: 4,1 mmol/l; HbA<sub>1c</sub> 4,6 %).

### Frage 1

Welche Aussage trifft am ehesten zu?

- Ein Kapillarblutzucker unter 3,5 mmol/l erfordert keine weitere Abklärung.
- Es sollte eine Blutabnahme in der Praxis zur Bestimmung von C-Peptid und Insulin erfolgen.
- Es sollte ein Fastentest im Spital organisiert werden.
- Dem Patienten sollte geraten werden, im Fall rezidivierender Symptome den Kapillarblutzucker zu kontrollieren.

### Antwort

Die richtige Antwort lautet c.

## Diskussion

Die Hypoglykämie beim Nichtdiabetiker ist eine seltene Erkrankung, die möglicherweise unterdiagnostiziert ist, weil sie mit unspezifischen Symptomen verwechselt werden kann. Dies kann schwerwiegende Folgen im Hinblick darauf haben, dass wiederholte Hypoglykämien einen Anstieg der Morbiditäts- und Mortalitätsrate nach sich ziehen können [1, 2].

Bei nicht diabetischen Personen ist die Glukosehomöostase normalerweise sehr fein reguliert. Die Insulinsekretion verringert sich parallel zum Absinken des Glukosespiegels und die Ausschüttung von Hormonen zur Gegenregulation (Glukagon, Adrenalin) erhöht sich, wenn der Blutzucker auf 3,9 bis 3,6 mmol/l sinkt. Die Konzentration des Wachstumshormons und von Kortisol steigt, wenn der Plasma-Glukose-Spiegel unter 3,0 mmol/l sinkt. Diese Hormonantworten setzen noch vor dem Auftreten der ersten Symptome der Hypoglykämie ein, zu denen Schwitzen, Angst, Palpitationen, Heisshunger oder auch Zittern zählen. Normalerweise lösen diese Symptome eine Verhaltensabwehrreaktion in Form eines Bedürfnisses nach Nahrungsaufnahme aus [1].

Die Feststellung einer eindeutigen Hypoglykämie, die durch einen Plasma-Glukose-Spiegel unter 3,0 mmol/l definiert ist, in Verbindung mit neuroglykopenischen Symptomen und ihrer Besserung infolge der oralen Aufnahme von Zucker wird als Whipple-Trias bezeichnet; sie ist für die Diagnose der nicht diabetischen Hypoglykämie unabdingbar. Auch wenn der Grenzwert, ab dem Symptome auftreten, individuell variieren kann, wird ein Plasma-Glukose-Spiegel unter 3,0 mmol/l angenommen [1]. Diese Messung muss unbedingt auf einem Laborgerät durch-

**Tabelle 1: Ursachen von nicht diabetischer Hypoglykämie (exogene und pathologische); angepasst nach [1]**

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| <b>Exogene Ursache</b>               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkohol</li> <li>• Arzneistoffe*:               <ul style="list-style-type: none"> <li>– Insulin oder Insulinsekretagoga (Sulfonylharnstoffe, Glinide)</li> <li>– Chinin</li> <li>– Pentamidin</li> <li>– Sulfamethoxazol</li> <li>– Cibenzolin</li> <li>– Indometacin</li> <li>– Betablocker</li> <li>– ACE-Hemmer</li> </ul> </li> </ul> |
| <b>Tumor</b>                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulinom</li> <li>• Extrapankreatisch (NICT): mesenchymatös, karzinoid, fibromatös</li> <li>• Hämatologisch (Myelom, Lymphom)</li> <li>• Karzinomatös (kolorektal, hepatozellulär)</li> </ul>   |
| <b>Hormonmangel</b>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hypokortisolismus</li> <li>• Glucagon- und Adrenalin-Mangel</li> </ul>   |
| <b>Hepatische Glukose-Produktion</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fulminante Hepatitis</li> <li>• Hepatom</li> <li>• Lebermetastase</li> <li>• Zirrhose</li> <li>• Fortgeschrittene Leberzellinsuffizienz</li> </ul>   |
| <b>Andere</b>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Autoimmun (Antikörper gegen Insulin oder Insulinrezeptor)</li> <li>• Nach Magenbypass-Operation</li> <li>• Nesidioblastose</li> </ul>  |

ACE: Angiotensinkonversionsenzym. \* Liste ohne Anspruch auf Vollständigkeit.

geführt werden, da die Mess- Ungenauigkeit der Kapillarblutzuckermessgeräte für eine präzise Diagnose zu gross ist.

Bei Verdacht auf eine nicht diabetische Hypoglykämie ist als erster Schritt eine sorgfältige Anamnese geboten; diese sollte auch die Einnahme von Medikamenten, Behandlungen im familiären Umfeld sowie die Frage nach allfälligem Alkoholkonsum beinhalten (Tab. 1). Bei der Anamnese müssen auch Nährstoffmängel oder grössere viszeralchirurgische Eingriffe (Magen, Darm) als mögliche Ursache reaktiver Hypoglykämie ausgeschlossen werden. Kann dies nicht ausgeschlossen werden, geht man nicht davon aus, dass die Person «anscheinend gesund» ist. Die Anamnese wird durch eine körperliche Untersuchung ergänzt. Wird dabei keine offensichtliche Ursache von Hypoglykämie festgestellt, sollte ein 72-stündiger Fastentest im Rahmen eines Spitalaufenthalts geplant werden. Mit diesem Test überprüft man – neben der Bestätigung der Hypoglykämie –, ob ein endo- oder exogener Hyperinsulinismus vorliegt (auch mit der Messung des C-Peptids) [3, 4].

### Ablauf des Fastentests

Die Patientin bzw. der Patient kommt nüchtern ins Spital (letzte Mahlzeit am Vorabend). Der Test beginnt bei ihrer bzw. seiner Ankunft und

wird bei stark symptomatischer Hypoglykämie abgebrochen oder maximal 72 Stunden fortgesetzt. Dadurch soll ermittelt werden, ob es zu einem Bruch der hormonellen Gegenregulationsreaktion mit Auftreten einer Hypoglykämie kommt. Angesichts dessen, dass 75% der Insulinome in den ersten 24 Stunden diagnostiziert werden, wurde ein 48-stündiger Fastentest vorgeschlagen, dadurch könnte man aber 14% der Fälle, die nach diesem Zeitpunkt entdeckt werden, nicht erfassen [5].

In unserer Klinik ist das Vorgehen wie folgt: Entnahme einer venösen Blutprobe alle vier Stunden mit Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Messung bis zu einem Blutzuckerwert von unter 3,3 mmol/l. Sobald dieser Grenzwert erreicht ist, erfolgt die Entnahme des venösen Bluts alle zwei Stunden – oder öfter im Falle von Symptomen – bis zu einem Wert von 2,8 mmol/l, danach stündlich. Am Ende des Fastentests wird der Wert von  $\beta$ -Hydroxybutyrat bestimmt. Ebenfalls empfohlen wird die Messung von Proinsulin, in der Praxis wird dies aber oftmals nicht bestimmt (in der Schweiz wird diese Analyse nicht durchgeführt).



**Carolina Rueda Romero, dipl. Ärztin**  
Département de médecine de famille,  
Centre universitaire de médecine  
générale et santé publique – Unisanté,  
Lausanne

Der Test wird beendet, sobald der venöse Blutzucker weniger als 2,5 mmol/l beträgt und gleichzeitig schwere neuroglykopenische Anzeichen oder Symptome (Bewusstseinsstörungen, Bewusstlosigkeit, Konvulsionen) vorliegen, oder sobald der Blutzucker weniger als 2,2 mmol/l beträgt und gleichzeitig keine Hypoglykämie-Anzeichen oder -Symptome vorliegen [3].

### Nutzen des Tests und labormedizinische Interpretation

Die häufigste Ursache eines endogenen Hyperinsulinismus ist das Insulinom. Danach wird häufig gesucht, es ist mit einer Inzidenz von 0,1 bis 0,4:100 000/Jahr jedoch eine seltene Erkrankung [6], auch wenn es der häufigste neuroendokrine Tumor der Bauchspeicheldrüse ist (40 bis 70% [4]). Dabei proliferieren die  $\beta$ -Zellen – meist im Kopf und im Schwanz der Bauchspeicheldrüse – und es wird folglich eine erhöhte Menge Insulin freigesetzt. In 90% der Fälle ist das Insulinom gutartig. Es tritt bei einem Durchschnittsalter von 50 Jahren und häufiger bei Frauen auf. Die Diagnose beruht auf der Präsenz von Hypoglykämien und des durch den Fastentest nachgewiesenen endogenen Hyperinsulinismus. Nach Bestätigung der Diagnose ist die Lokalisierung der Läsion oftmals schwierig und erfordert mehrere Untersuchungen, da die Grösse in zwei Dritteln der Fälle unter 2 cm beträgt. Die radiologische Untersuchungsmethode erster Wahl ist die MRT der Bauchspeicheldrüse, aber auch eine CT, Endosonografie oder PET-CT können nötig sein. Die Behandlung der Wahl ist die chirurgische Resektion der Läsion. In Abhängigkeit von der Grösse des Insulinoms wird auch die Radiofrequenzablation immer häufiger eingesetzt. Falls keine invasive Methode möglich ist, kann die medikamentöse Behandlung mit Diazoxid oder Octreotid in Betracht gezogen werden [3].

Erhöhte Insulin- und C-Peptid-Werte können durch ein Insulinom oder durch die heimliche Einnahme von Sulfonylharnstoffen erklärbar sein. Aus diesem Grund wird stets die Konzentration von Sulfonylharnstoffen im Blut bestimmt.

$\beta$ -Hydroxybutyrat wird gemessen, um den Nüchternzustand der Patientin bzw. des Patienten zu bestätigen, da es im Falle eines Insulinoms aufgrund der Unterdrückung der Ketogenese durch den Hyperinsulinismus im Blut nicht nachweisbar ist.

Hyperinsulinismus in Verbindung mit einem nicht messbaren C-Peptid kann auf eine Hypoglycaemia factitia, die durch exogene Insulinzufuhr bedingt ist, hinweisen. Ausserdem kann eine Hypoglykämie autoimmun Ursprungs sein: Dabei verursachen

## Wie deuten Sie diesen Befund?

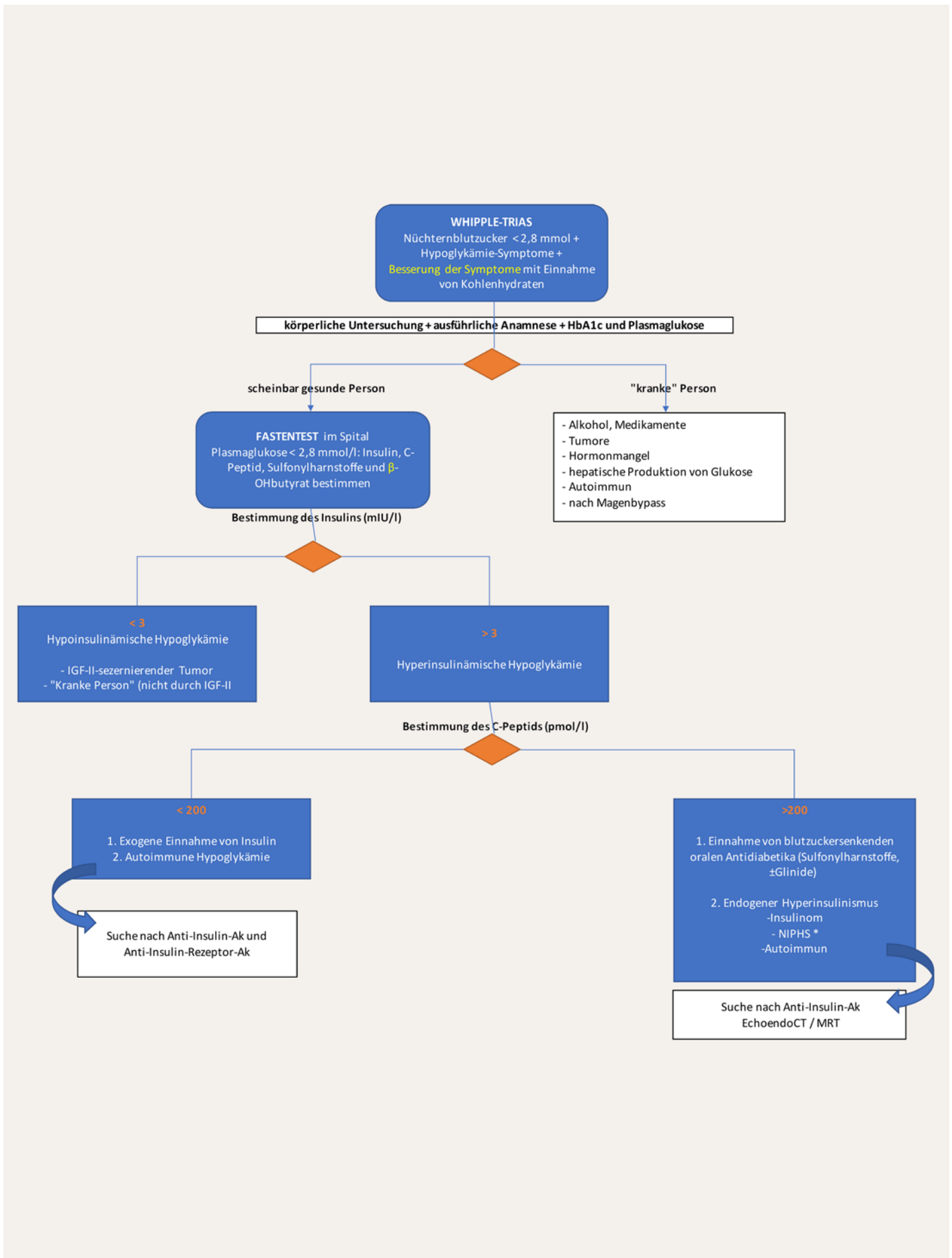


Abbildung 1: Entscheidungsbaum und labormedizinische Interpretation der Ergebnisse des Fastentests. Adaptiert nach [3].

\* Non-Insulinoma Pancreatogenous Hypoglycaemia Syndrome (NIPHS).

Antikörper gegen Insulin oder gegen den Insulinrezeptor abwechselnd eine Hyper- und Hypoglykämie, je nach Bindung und Abspaltung des Insulins. Dies äussert sich oftmals durch nächtliche Hypoglykämien.

Die Senkung des Insulinpiegels in Verbindung mit jener des C-Peptids ist in seltenen Fällen Ausdruck eines Tumors ausserhalb der Bauchspeicheldrüse, der den blutzuckersenkenden Faktor «Big-IGF-2» freisetzt [3, 4].

Wenn der Fastentest keine Klarheit über das Auftreten von Hypoglykämien bringt, können andere ambulante Untersuchungen wie der Mahlzeitoleranztest («Mixed Meal Tolerance Test») in Betracht gezogen werden. Dabei wird vor dem Verzehr einer standardisierten Mahlzeit und alle 30 Minuten nach Ende der Mahlzeit (insgesamt 5 Stunden lang) eine venöse Blutprobe entnommen. Gemessen wird der Glukose-, Insulin- und C-Peptid-Wert. Sinkt der venöse Blutzucker auf unter 2,5 mmol/l und treten gleichzeitig neuroglykopenische Symptome auf, sollte der Test abgebrochen werden. Das Ziel ist, eine übermässige Insulinantwort, die zur Hypoglykämie führt, zu erkennen. Der Test wird dem oralen Glukosetoleranztest vorgezogen, da er «physiologischer» ist [3].

Abbildung 1 gibt eine Übersicht über den Ablauf der Abklärungen.

### Diagnostische Validität

2007 veröffentlichte *The European Journal of Endocrinology* eine Studie mit dem Ziel, einen Konsens über die Grenzwerte von Insulin, C-Peptid und Proinsulin für die Diagnose des endogenen Hyperinsulinismus zu erreichen. Ziel war es, die am besten geeignete Substanz zu finden, um einen endogenen Hyperinsulinismus bei einem Fastentest zu bestätigen oder zu widerlegen. Die Studie zeigte, dass Proinsulin-Werte über 5 pmol/l in Verbindung mit einer Hypoglykämie von unter 2,5 mmol/l das beste Kriterium für die Diagnose von endogenem Hyperinsulinismus darstellen (Sensitivität und Spezifität 100%). Liegt der Blutzuckerwert zwischen 2,5 und 3,3 mmol/l, ist ein Proinsulin-Wert von über 22 pmol/l ebenfalls ein Kriterium zur Diagnose von endogenem Hyperinsulinismus [7].

Proinsulin ist der Vorläufer von Insulin und C-Peptid. Ausser beim Insulinom und der familiären Hyperproinsulinämie ist es im Blut nur in sehr geringer Menge nachweisbar. Im Rahmen des Fastentests wird es allerdings nur selten bestimmt; in der Schweiz bieten nur wenige Laboratorien den Test, der von der Grundversicherung nicht übernommen wird, an. Das geläufigere C-Peptid zeigt bei Werten über 0,2 nmol/l ebenfalls eine

gute Diagnosesensitivität für Hypoglykämien unter 2,5 mmol/l [7, 8].

Seit 1993 kennen wir infolge einer US-amerikanischen Studie die Bedeutung des C-Peptids für die Diagnose von endogenem Hyperinsulinismus. In dieser Studie konnte gezeigt werden, wie wichtig es ist, die Diagnose Insulinom durch die Kombination aus negativem Test auf Sulfonylharnstoffe, Whipple-Trias während des Fastentests sowie einer C-Peptid-Plasmakonzentration von  $\geq 0,2$  nmol zu bestätigen [8].

### Nutzen des Tests für unseren Patienten

Bei diesem Patienten kam es hauptsächlich darauf an, die nicht diabetische Hypoglykämie zu vermuten und entsprechend zu handeln. Das Fehlen einer Diabetes-Behandlung, die klinische Vorgeschichte des Patienten und die Untersuchung der in der Praxis entnommenen Blutprobe (HbA<sub>1c</sub> in Kombination mit einem Nüchternblutzucker im Normbereich) legen eine nicht diabetische Ursache der Hypoglykämien infolge eines möglichen endogenen Hyperinsulinismus nahe. Durch den Fastentest konnte eine übermässige Insulinsekretion bestätigt werden. CT, MRT und PET-CT zeigten eine 22 mm grosse, hypervaskuläre Läsion am Pankreaskörper. Letztlich wurde der Patient durch eine kurative Resektion mittels laparoskopischer Enukleation des Insulinoms behandelt. Die endokrinologische Nachbeobachtung nach der Operation zeigte einen asymptomatischen Patienten ohne anamnestiche, klinische oder labormedizinische Hinweise auf anhaltende Hypoglykämien.

### Kernbotschaften

- Verdächtige Symptome müssen auf eine Hypoglykämie ohne Diabetes abgeklärt werden. Unbedingt abgeklärt werden muss sie bei allen Personen, bei denen der Blutzuckerwert weniger als 3,0 mmol/l beträgt und sich neuroglykopenische Symptome nach der Verabreichung von Zucker bessern (Whipple-Trias).
- Die ersten Schritte der ambulanten Behandlung sind eine ausführliche Anamnese, die klinische Untersuchung und die Messung von HbA<sub>1c</sub> und Plasma-Glukose.
- Sobald die organische Hypoglykämie bestätigt ist, ist der Fastentest im stationären Setting die Untersuchung der Wahl, um den endogenen vom exogenen Hyperinsulinismus zu unterscheiden.

### Korrespondenz

Dr. med. Alexandre Gouveia  
Polyclinique de médecine générale  
Centre universitaire de médecine générale et santé publique Unisanté  
Rue du Bugnon 44  
CH-1011 Lausanne  
alexandre.gouveia[at]unisante.ch

### Disclosure Statement

AG hat angegeben, dass er von SWICA für seine Einrichtung Honorare erhalten hat für ein Symposium über die interprofessionelle Behandlung von Kopfschmerzen. Die anderen Autorinnen und Autoren haben deklariert, keine potentiellen Interessenskonflikte zu haben.

### Literatur

- 1 Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2009;94(3):709–28.
- 2 Martens P, Tits J. Approach to patient with spontaneous hypoglycemia. *Eur J Intern Med*. 2014;25(5):415–21.
- 3 De Kalbermatten B, Malacarne S, Tran C, Jaafar J, Philippe J. L'hypoglycémie chez le patient non diabétique. *Forum Med Suisse*. 2016;16(34):681–6.
- 4 Dufey A, Köhler Ballan B, Philippe J. Hypoglycémie non diabétique: diagnostic et prise en charge. *Rev Med Suisse*. 2013;9:1186–91.
- 5 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.
- 6 Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ. Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc*. 1991;66(7):711–9.
- 7 Vezzosi D, Bennet A, Fauvel J, Caron P. Insulin, C-peptide and proinsulin for the biochemical diagnosis of hypoglycaemia related to endogenous hyperinsulinism. *Eur J Endocrinol*. 2007;157(1):75–83.
- 8 Service FJ, O'Brien PC, McMahon MM, Kao PC. C-peptide during the prolonged fast in insulinoma. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1993;76(3):655–59.