

Schwere Diabeteskomplikation

Hypoglykämie wird nicht mehr wahrgenommen

VON HANS-J. LÜDDEKE

Die Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung und das damit verbundene autonome Versagen (HAAF) ist eine schwere Akutkomplikation, die überwiegend Typ-1-Diabetiker, aber auch Typ-2-Diabetiker mit niedrigen C-Peptidwerten betrifft. Sie wird in der Frühphase oft nicht diagnostiziert und im fortgeschrittenen Stadium nicht behandelt. Die Therapie ist formal einfach: Für mindestens vier Wochen sollte rigoros jede Hypoglykämie vermieden werden.

Dr. med. Hans-J. Lüddeke

Internist, diabetologische Schwerpunktpraxis, München



— Die kürzlich vorgestellten Follow-up-Daten der großen Interventionsstudien DCCT (EDIC) und UKPDS (PMS) belegen, dass bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes sowohl mikro- als auch makrovasculäre Schäden von der Güte der Einstellung – gemessen am HbA_{1c} – abhängen. Somit nimmt die möglichst normale Blutzuckereinstellung an Bedeutung weiter zu. Limitierend ist aber nach wie vor die Hypoglykämie, insbesondere die schwere (Hypoglykämie mit erforderlicher Fremdhilfe). Tritt sie öfter auf, kann sich daraus eine schwere Komplikation, die Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung, entwickeln.

Dieses Krankheitsbild ist seit langem bekannt. Die Wahrnehmungsstörung wird als „hypoglycemia unawareness“ (Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung) bezeichnet, die Gegenregulationsstörung als „Hypoglycemia Associated Autonomic Failure, HAAF“ (hypoglykämieassoziiertes autonomes Versagen).

Patienten mit Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung sind in allen Lebenssituationen (z. B. im Verkehr) gefährdet. Bei ihnen ist ein nach heutigen Kriterien gefordertes HbA_{1c} von

6–7% nicht oder nur mit höchstem Risiko zu erreichen.

Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen bei Typ-2-Diabetes

Die Hypoglykämie und Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung ist primär ein Problem des Typ-1-Diabetikers. Bei Typ-2-Diabetikern nimmt man – abhängig von den Therapieformen – schwere Hypoglykämien im Bereich von zwei bis fünf pro 100 Patiententagen an. Die Risikofaktoren sind ähnlich wie bei Typ-1-Diabetes (Tabelle 1). Prinzipiell ist ein schlanker Patient gefährdeter als ein Übergewichtiger. Eine besonders gefährdete Gruppe unter den Typ-2-Diabetikern ist die der schlanken Hochbetagten (Tabelle 2).

Es sollte jedoch vermieden werden, die vorhandenen Ängste eines Typ-2-Diabetikers vor einer Hypoglykämie zu verstärken. Denn die Mehrzahl adipöser Typ-2-Diabetiker ist von schweren Hypoglykämien kaum betroffen.

Wie entwickelt sich eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung?

Zwei relevante Mechanismen der Gegenregulation in der Hypoglykämie sind nach kurzer Zeit, insbesondere bei Typ-1-Diabetes, defekt: die Insulinregulation und die damit eng verbundene Verminderung der Glukagonantwort. Die akute Gegenregulation hängt somit überwiegend von der adrenergen Sympathikus-Aktivierung ab. Diese bestimmt auch das klinische Bild (Tabelle 3, S. 51).



MMW-Fortbildungsinitiative: Diabetologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der MMW-Fortschritte der Medizin

Herausgeber:

Fachkommission Diabetes in Bayern – Landesverband der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Prof. Dr. Peter Bottermann (1. Vorsitzender) August-Macke-Weg 8 D-81477 München

Redaktion:

Dr. med. Miriam Friske (Koordination); Prof. Dr. L. Schaaf (wissenschaftliche Leitung); Prof. Dr. P. Bottermann; Prof. Dr. M. Haslbeck; alle München.

Die sympathiko-adrenerge Aktivierung ist zentral ausgelöst. Bei Typ-1-Diabetikern liegt die Aktivierungsschwelle der sympathiko-adrenergen Gegenregulation i. d. R. bei einem Blutzucker von etwa 50 mg/dl. Die Hormonausschüttung soll eine akute Verfügbarkeit wichtiger Substrate wiederherstellen; die dabei auftretenden adrenergen Frühsymptome führen zur Wahrnehmung der Hypoglykämie.

Tabelle 1

Schwere Hypoglykämien: Definition und Risikofaktoren

Definition

Hypoglykämien mit erforderlicher Fremdhilfe

Risikofaktoren

- Normnahe Einstellung
- Gestörte Wahrnehmung
- Diabetesdauer
- Alter
- Vorausgegangenes Ereignis
- Schlaf
- Nephropathie
- Insulindosis

Tabelle 2

Prädisponierende Faktoren für Hypoglykämien bei Hochbetagten

- Verringerte Nahrungszufuhr
- Vergesslichkeit
- Erratische Nahrungsaufnahme
- Nachlassende Nierenleistung

Mangelversorgung des Gehirns

Bei Blutzuckerwerten unter 40 mg/dl kommt es zu neuroglukopenischen Symptomen (als Folge der Mangelversorgung des Gehirns). Das Gehirn kann in nennenswertem Umfang nur Glukose zur Energieverwertung nutzen. Deshalb existiert eine mehrfach redundante Kaskade gegenregulatorischer Mechanismen, die eine dauerhafte Schädigung des ZNS verhindern sollen.

Die adrenerge Aktivierung und die neurologische Phase der Hypoglykämie treten bei bestimmten Schwellenwerten des Blutzuckers auf. Insbesondere die adrenerge Aktivierungsschwelle ist aber nicht statisch. Bei schlechter Einstellung beobachtet man Pseudohypoglykämien mit typischen Symptomen bei deutlich erhöhten Blutzuckerwerten (um 100 mg/dl).

Die Schwelle der adrenergen Aktivierung kann aber auch unter die Grenze von 50 mg/dl sinken. Sie nähert sich dann der neuroglukopenischen Schwelle von etwa 40–35 mg/dl. Wird diese absinkende Hypoglykämieschwelle nicht erkannt und adäquat behandelt, sinkt die adrenerge

Aktivierungsschwelle unter die neuroglukopenische. Dann sind die ersten Symptome einer Hypoglykämie nicht mehr die Stresssymptome, sondern bereits die klinischen Symptome des Glukosemangels im ZNS.

Akut lebensbedrohlicher Zustand

Bei weiter absinkender Schwelle der adrenergen Aktivierung wird die Gegenregulationsstörung einer Hypoglykämie zum akut lebensbedrohlichen Problem: Patienten verspüren im Rahmen einer Hypoglykämie kaum noch Symptome, es kommt zu rascher Bewusstseinsverlust, häufig zu akut einsetzendem Bewusstseinsverlust mit Sturz und Koma (Abb. 1).

Risikofaktor „vorausgegangene Hypoglykämie“

Ein bedeutender Risikofaktor für eine schwere Hypoglykämie ist ein vorausgegangenes Hypoglykämie-Ereignis. Patienten mit Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung haben im Vergleich zu Patienten mit erhaltener Wahrnehmung ein 25-fach erhöhtes Risiko für eine schwere Hypoglykämie.

Aus dieser Beobachtung ergab sich die Hypothese, dass die Häufung von Hypoglykämien selbst die Ursache für die schlechtere Wahrnehmung und Gegenregulationsabschwächung ist. Diese Hypothese wurde durch drei Interventionsstudien belegt, die in den Jahren 1993–1994 von den Arbeitsgruppen Bottini, Amiel und Cryer publiziert wurden. Dabei gelang es, über eine zeitbegrenzte äußerst sorgfältige Vermeidung von Hypoglykämien bei Typ-1-Diabetikern mit kompletter Wahrnehmungsstörung eine Wiederherstellung der Wahrnehmung zu erreichen. Auch die physiologische Gegenregulation konnte (in geringerem Ausmaß) wiederhergestellt werden.

Seit dieser Zeit gilt die ein- bis dreimonatige rigorose Vermeidung aller (auch numerischer) Hypoglykämien als Standardtherapie bei Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung.

Die Rolle des Insulins

Die intuitive Annahme, Insulin könne die autonome Gegenregulation in der Hypoglykämie negativ beeinflussen, ist experimentell und mechanistisch widerlegt worden. Peters und seine Mitarbeiter (Lübeck) zeigten, dass nachfolgende Gegenregulationen durch vorausgehende Hypoglykämien abgeschwächt werden. Beim Vergleich einer High-Insulin- mit einer Low-Insulingruppe fand sich ein protektiver Insulineffekt auf nachfolgende Gegenregulationen in der Hypoglykämie.

Klinische Verdachtsmomente

Üblicherweise präsentieren Patienten mit beginnender Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung die Probleme nicht selbst. Sie verneinen sogar manchmal die Frage, ob sie unter gehäuften Hypoglykämien leiden. Typisch ist auch, dass der Patient die Frage verneint und der Partner die Frage bejaht.

Die Frage nach der Hypoglykämiehäufigkeit hilft oft wenig weiter. Es sollte eher gefragt werden: „Waren Sie schon einmal überrascht, einen Wert unter 40 mg/dl nicht gespürt zu haben?“ oder „Kommt es vor, dass Sie nicht jede Hypoglykämie ausreichend

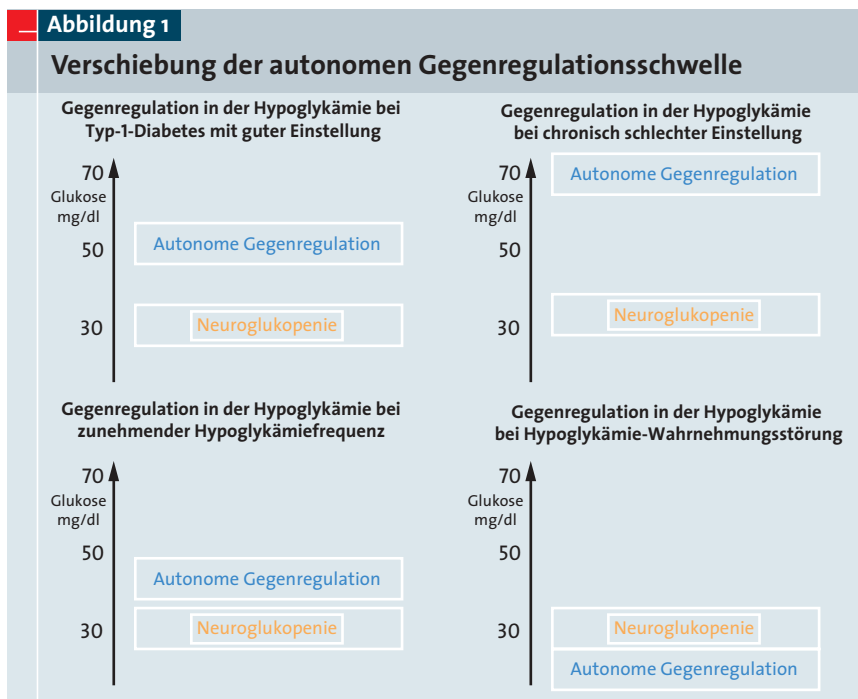


Abb. 1 Die Verschiebung der autonomen Gegenregulationsschwelle zum fixierten neuroglukopenischen Schwellenwert unter den Bedingungen einer guten und einer schlechten Einstellung sowie bei zunehmender Hypoglykämiefrequenz.

spüren?“ Bei fortgeschrittener Wahrnehmungsstörung ist das Problem für den Patienten so gravierend, dass er es nicht mehr verdrängen kann.

In der Frühdiagnostik kann man sich an der Zahl der numerischen Hypoglykämien orientieren. Bei einer intensivierten Therapie eines Typ-1-Diabetikers sind leichte Hypoglykämien nicht komplett vermeidbar. Mehr als zwei Hypoglykämien pro Woche, auch wenn sie nur leicht sind, können aber zu einer Wahrnehmungsstörung führen.

Besonders gefährlich sind nächtliche Hypoglykämien. Die Patienten verneinen die Frage danach häufig. Berichtet der Partner, dass gelegentlich nachts unwillkürliche Bewegungen auftreten und der Patient schwer erweckbar ist, muss an Hypoglykämien, sogar an schwere Hypoglykämien mit Krampfanfall gedacht werden. Auch bei erhaltener Wahrnehmung werden nur ca. 50% der Typ-1-Diabetiker bei nächtlichen Hypoglykämien wach. Die Dunkelziffer unentdeckter nächtlicher Hypoglykämien bei einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung liegt natürlich noch höher.

Typische Blutzuckerläufe in der Selbstkontrolle

Blutzuckertagesprofile können Hinweise auf eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung oder ein HAAF geben. Motivierte Patienten mit Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung neigen zu einer hohen Messfrequenz von acht bis zwölf Messungen pro Tag. Typ-2-Diabetiker sollten eigentlich gar keine rezidivierend auftretenden Hypoglykämien haben (auch keine leichten). Wenn dies der Fall ist, muss auch bei diesen Patienten an eine Wahrnehmungsstörung gedacht werden.

Übliche Hypoglykämien haben ein typisches Muster des Blutzuckerlaufs. Dieses Muster ist V-förmig: Es kommt zu einem rapiden Abfall des Blutzuckers, zu einem Minimalwert, der in der Regel unter 70 mg/dl liegt und zu einer mehr oder weniger stark ausgeprägten Gegenregulation mit einem Blutzuckeranstieg, der in der Regel bis auf 200 mg/dl geht. Wenn der abfal-

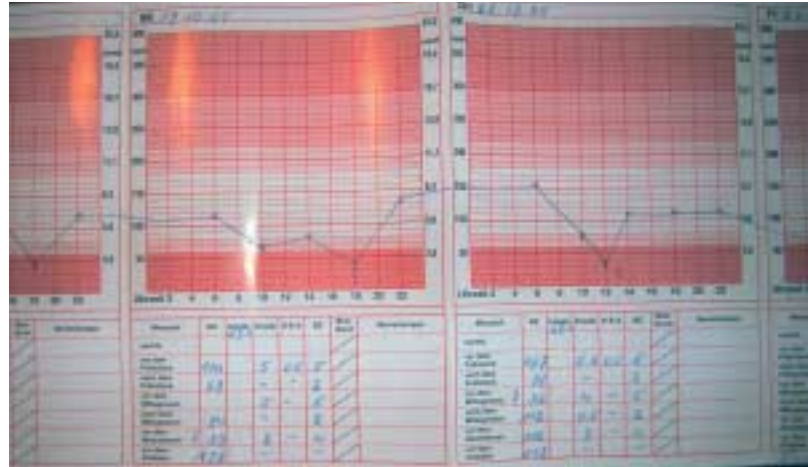


Abb. 2 Blutzuckertagebuch eines Patienten mit Typ-1-Diabetes und HAAF unter Insulin-Pumpentherapie.

lende Schenkel und der ansteigende Schenkel des V-Musters gleich sind, also nach einer Hypoglykämie kein deutlicher Anstieg über das Ausgangsniveau festzustellen ist, könnte es sich um ein HAAF handeln (Abb. 2).

Therapiestrategien

Elimination von Therapiefehlern

Bei HAAF sollte immer nach Therapiefehlern gesucht werden. Häufige Applikationsfehler sind das fehlende Durchmischen des Verzögerungsins-

lins vom NPH-Typ und falscher Injektionsort (z. B. versehentliche I.m. Injektion bei sehr Schlanken, Injektionen in lipatrophische Stellen).

Problematisch ist auch die basale Insulinsubstitution mit Verzögerungsinsulin. Die basale Insulinsubstitution in der Nacht ist immer ein Kompromiss zwischen niedrigem Insulinbedarf in der ersten und höherem in der zweiten Nachthälfte. Die maximal mögliche Dosis einer Nachtinjektion ist begrenzt durch den minimal tolerablen Blutzucker in der ersten Nachthälfte. Ein Blutzuckerwert von 90–100 mg/dl sollte nicht unterschritten werden. Zu frühe Injektionen des NPH-Insulins am Abend begünstigen nächtliche Hypoglykämien.

Die Verteilung der Wirkung des tagsüber injizierten Verzögerungsinsulins hat erhebliche Auswirkungen auf die Hypoglykämiegefahr am Tag. Charakteristisch sind Hypoglykämien vor dem Mittagessen. Bei dieser Konstellation ist die Kürzung des morgendlichen NPH-Insulins und eine zweite mittägliche NPH-Injektion sinnvoll.

Hypoglykämien durch prandiales Insulin spielen eine geringere Rolle: Sie können bei humanem Kurzzeitinsulin in der späten postprandialen Phase auftreten oder durch Überlappung mit dem Verzögerungsinsulin entstehen.

Zu fahnden ist auch nach einem falschen Korrekturverhalten beim Patienten. Der Zielwert der Korrektur muss

Tabelle 3

Hypoglykämie-Symptome

Adrenerge

Hypoglykämie-Symptome

- Nervosität
- Herzklopfen
- Zittern
- Schweißausbruch
- Psychische Verstimmung
- Schwächegefühl („weiche Knie“)
- Vagales Leitsymptom: Heißhunger

Neuroglukopenische

Hypoglykämie-Symptome

- Konzentrationsstörungen
- Sehstörungen (z. B. Flimmersehen)
- Vigilanzstörungen
- Krampfanfälle
- Koma

bei einem erhöhten Blutzuckerwert um 150 mg/dl liegen. Doppelkorrekturen innerhalb eines Zeitraums von vier Stunden sind zu vermeiden. In der Schulung müssen die Patienten Regeln zur Abschätzung der metabolischen Restaktivität einer vorangehenden Injektion erlernen.

Anheben des Therapiezielbereichs

Da sich die Hypoglykämiewahrnehmung nach ein bis drei Monaten strikt hypoglykämiefreier Einstellung wieder verbessert, muss für diesen Zeitraum der Therapiezielbereich angehoben werden. In dieser Zeit sollten die Blutzuckerwerte zwischen 150 und 200 mg/dl und das HbA_{1c} zwischen 7 und 7,5% liegen.

Verhaltenstherapeutische Ansätze

Das 1994 erstmals von Daniel Cox et al. beschriebene BGAT (Blood Glukose Awareness-Training) nutzt verhaltenstherapeutische Verfahren zur Wiederherstellung der Hypoglykämiewahrnehmung. Über eine bessere Körperwahrnehmung sollen Verhaltensänderungen erreicht werden. Auch die Partner der Patienten werden mit einbezogen. Unter www.bgat.de finden sich Informationen des Lübecker Instituts für Verhaltensmedizin (Prof. G. Fehm-Wolfsdorf).

Übermotivierte Patienten

Gut motivierte Patienten mit langjährigem Typ-1-Diabetes stellen eine besondere Problemgruppe dar. Oft haben sie auch nach 30–40 Jahren Diabetes keine Spätschäden. Bei langer Laufzeit kommt es häufig zu einem Rückgang des Insulinbedarfs. Werden die Dosierungen, insbesondere des Verzögerungsinsulins, nicht kontinuierlich reduziert, kommt es zum schleichenden Anstieg der Hypoglykämiefrequenz.

Diesen Patienten sollte der Arzt zuerst seine Bewunderung für die hohe Motivation und die jahrzehntelange Leistung aussprechen. Es darf nicht der Anschein erweckt werden, alles sei umsonst gewesen. Für wenige Monate soll der Patient sein Verhalten ganz wesentlich ändern: Er soll höhere Zielbereiche des Blutzuckers akzeptieren, weniger korrigieren und ein erhöhtes HbA_{1c} in

Kauf nehmen. Dies kann Ängste mobilisieren und es dem Patienten erschweren, eine Vertrauensbasis in der Arzt-Patienten-Beziehung zu finden.

Insulinanaloge

Mit kurz wirksamen Insulinanaloga kann eine deutliche Reduktion spät postprandialer Hypoglykämien erreicht werden. Die Pharmakodynamik kurz wirksamen Humaninsulins ist unphysiologisch mit einer zu spät einsetzenden und zu lang anhaltenden Wirkung nach der Injektion. Dies ist besonders dann relevant, wenn sich die späte Wirkung des Kurzzeitinsulins mit der frühen Wirkung des Verzögerungsinsulins überlappen kann, typischerweise im ersten Teil der Nacht.

Die Arbeitsgruppe von Bolli (Perugia) konnte zeigen, dass bei Typ-1-Diabetikern unter dem Analoginsulin Humalog[®] bei gleichem HbA_{1c} jeweils eine Halbierung der Hypoglykämierate erzielt werden konnte. Die adrenerge Gegenregulation in der Hypoglykämie verbesserte sich signifikant in der Analoga-Therapiegruppe verglichen mit der Humaninsulingruppe.

Die lang wirkenden Analoginsuline Lantus[®] und Levemir[®] zeigten in mehreren Studien signifikante Reduktionen der Hypoglykämierate, insbesondere

nachts. Wegen der sehr geringen intra-individuellen Tag-zu-Tag-Schwankungen der Wirkung und einem einzigartigen Verzögerungsprinzip, das über eine Albuminbindung das alte Prinzip der subkutanen Verzögerungswirkung ergänzt, ist Levemir[®] für Patienten mit Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung von besonderer Bedeutung.

Pumpentherapie

Zwei prospektive Studien zeigten bei hoher Hypoglykämieinzidenz (120 Ereignisse/100 Patientenjahren) nach Übergang auf eine Pumpentherapie eine Reduktion der Hypoglykämien um ca. 50%. Die Pumpentherapie ist bei instabiler Blutzuckereinstellung und häufigen Hypoglykämien eine klare Alternative. Bei Alleinstehenden sollten Nutzen und Risiken abgewogen werden.

Kontinuierliches Blutglukosemonitoring (CGMS)

Mit einem über mehrere Tage kontinuierlich den Blutzucker messenden Sensor kann nach einer Therapieoptimierung akribisch nach noch unentdeckten Hypoglykämien gefahndet werden. Insbesondere nachts kann so sichergestellt werden, dass alle Hypoglykämien eliminiert wurden.

Soziale Aspekte

Allein stehende mit Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung sind besonders gefährdet. Bei älteren Patienten kann es notwendig sein, dauerhaft ein mit einer Zentrale verbundenes Alarmsystem zu tragen. Angehörige sollten geschult werden, Hypoglykämien zu erkennen, Gegenmaßnahmen zu ergreifen und sie sollten mit der Technik der Glukagoninjektion vertraut gemacht werden.

Betroffene sollten auf den Gebrauch eines Fahrzeugs verzichten, bis eine sichere Wahrnehmung wiederhergestellt ist. Gelingt dies nicht, sollte auf den Führerschein ganz verzichtet werden.

Literatur beim Verfasser

Anschrift des Verfassers:
 Dr. med. Hans-J. Lüddecke,
 Cosimastr. 2, D-81927 München,
 E-Mail: hj-lueddeke@t-online.de

Summary

Diagnosis and Treatment of Hypoglycemia Unawareness in Type 1 and Type 2 Diabetes

Hypoglycemia unawareness and the associated condition of hypoglycemia associated autonomic failure (HAAF) is a serious acute complication that in the early phase often goes undiagnosed, and in the advanced stage is frequently not treated. The underlying cause is recurrent episodes of hypoglycemia, and it is seen predominantly in patients with type 1 diabetes, but may also occur in type 2 diabetics with low C-peptide levels. In the etiology a self-protection mechanism of the CNS with the maintenance of higher glucose concentrations in the brain appears to play a central role. Treatment is formally simple and involves the scrupulous avoidance of hypoglycemia for a period of at least 4 weeks. In practice, however, this requires a high expenditure of effort, and is not always successful. The focus of the present review is on a practical diagnostic and therapeutic strategy.

Keywords: Hypoglycemia unawareness – HAAF – Diagnosis – Treatment