

Thieme

Praxis Report

12/2011



Hypoglykämien: Ursachen, Folgen, Therapieoptionen



Thieme Praxis Report

Heft 12, 3. Jahrgang, 2011
ISSN 1611-7891

Dieser Thieme Praxis Report ist der Zeitschrift Diabetes aktuell beigelegt.

Diese Ausgabe des Thieme Praxis Report entstand mit freundlicher Unterstützung von Novo Nordisk GmbH, Mainz.

Herausgeber und Autoren

Prof. Dr. med. Werner Kern
Endokrinologikum, Hafendbad 33, 89073 Ulm
E-Mail: Dr.WernerKern@t-online.de

Prof. Dr. Norbert Hermanns
Diabetes Zentrum Mergentheim (FIDAM GmbH)
Theodor-Klotzbücher-Str. 12, 97980 Bad Mergentheim
E-Mail: hermanns@diabetes-zentrum.de

Priv.-Doz. Dr. Dipl. Psych. Bernhard Kulzer
Diabetes Klinik, Theodor-Klotzbücher-Str. 12,
97980 Bad Mergentheim
E-Mail: kulzer@diabetes-zentrum.de

Priv.-Doz. Dr. med. Michael Lehrke
Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und
Internistische Intensivmedizin (Medizinische Klinik I),
Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen
E-Mail: mlehrke@ukaachen.de

Dr. med. Ludwig Merker
Florastr. 8, 41539 Dormagen
E-Mail: Merker@dialyse-dormagen.de

Dr. med. Karsten Milek
An der Pforte 5, 06679 Hohenmölsen
E-Mail: office@doc-milek.com

Dr. med. Erik Wizemann
Hindenburgstr. 9/1, 71083 Herrenberg
E-Mail: drwizemann@me.com

Für den Verlag

Joachim Ortleb
E-Mail: Joachim.Ortleb@thieme.de

Vertrieb

Malik Zighmi
E-Mail: Malik.Zighmi@thieme.de

Satz

Ziegler + Müller, text form files, Kirchentellinsfurt

Titelabbildung

Novo Nordisk Pharma GmbH

Verlag

Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
Rüdigerstr. 14, 70469 Stuttgart
Postfach 30 11 20, 70451 Stuttgart
Tel. 07 11/89 31-0, Fax 07 11/89 31-2 98
Internet-Adresse: <http://www.thieme.de>

Manuskripte

Alle Manuskripte sind direkt an den Verlag zu senden. Grundsätzlich werden nur solche Manuskripte angenommen, die frei von Rechten Dritter sind. Für unaufgefordert eingesandte Manuskripte wird keine Haftung übernommen. Mit der Annahme des Manuskripts erwirbt der Verlag für die Dauer der gesetzlichen Schutzfrist (§ 64 UrHG) die ausschließliche Be-

fugnis zur Wahrnehmung der Verwertungsrechte im Sinne der §§ 15 ff. des Urheberrechtsgesetzes, insbesondere auch das Recht der Übersetzung, der Vervielfältigung durch Fotokopie oder ähnliche Verfahren und der EDV-mäßigen Verwertung.

Copyright

Die Zeitschrift und alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind für die Dauer des Urheberrechts geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlags unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Fotokopien

Fotokopien für den persönlichen und sonstigen Gebrauch dürfen nur von einzelnen Beiträgen oder Teilen davon als Einzelkopien hergestellt werden. Die Aufnahme der Zeitschrift in Lesezirkel ist nicht gestattet.

Wichtiger Hinweis

Wie jede Wissenschaft ist die Medizin ständigen Entwicklungen unterworfen. Forschung und klinische Erfahrung erweitern unsere Erkenntnisse, insbesondere was Behandlung und medikamentöse Therapie anbelangt. Soweit in diesem Heft eine Dosierung oder eine Applikation erwähnt wird, darf der Leser zwar darauf vertrauen, dass Autoren, Herausgeber und Verlag große Sorgfalt darauf verwandt haben, dass diese Angabe dem *Wissensstand bei Fertigstellung* der Zeitschrift entspricht.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag jedoch keine Gewähr übernommen werden. *Jeder Benutzer ist angehalten*, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und gegebenenfalls nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierungen oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Zeitschrift abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht wurden. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers. Autoren und Verlag appellieren an jeden Benutzer, ihm etwa auffallende Ungenauigkeiten dem Verlag mitzuteilen.

Gebrauchsnamen

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen und dgl. in dieser Zeitschrift berechtigt nicht zu der Annahme, dass solche Namen ohne Weiteres von jedermann benutzt werden dürfen; oft handelt es sich um gesetzlich geschützte eingetragene Warenzeichen, auch wenn sie nicht als solche gekennzeichnet sind.

Printed in Germany

Grafisches Centrum Cuno GmbH & Co. KG
Gewerbering West 27, 3924 Calbe

Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York 2011

Thieme

Praxis Report

Editorial

Inhalt

12/2011

Hypoglykämien: Ursachen, Folgen, Therapieoptionen

Hypoglykämien stellen für Patienten mit Diabetes mellitus, aber auch für deren Angehörige ein bedrohliches Ereignis dar. In der Praxis kann dadurch die Furcht vor Hypoglykämien bei Patienten, aber auch bei den behandelnden Ärzten eine Verbesserung der Blutzucker-Stoffwechsellage erschweren.

Hypoglykämien gefährden den Patienten akut, z.B. im Straßenverkehr, im Beruf oder bei anderen gefährlichen Verrichtungen. Die Ergebnisse der großen Studien der letzten Jahre (ACCORD, ADVANCE, VADT) haben aber auch wieder die Diskussion entfacht, ob Unterzuckerungen zu einer höheren Rate kardiovaskulärer Ereignisse oder gar Todesfällen führen. Viele Patienten sowie behandelnde Ärzte wurden dadurch verunsichert, welches Therapieziel nun anzustreben ist und mit welchem Therapieregime dies sicher, ohne Hypoglykämien, zu erreichen ist.

Viele epidemiologische Untersuchungen haben einen Zusammenhang von schweren Unterzuckerungen und dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen und Todesfällen gezeigt. Eine kausale Verbindung zu beweisen, ist jedoch schwierig. Rezidivierende Unterzuckerungen reduzieren zunehmend die Blutzuckerschwelle für die Freisetzung gegenregulatorischer Hormone und für das Auftreten subjektiv wahrnehmbarer Symptome. Das bedeutet,

- 3 Editorial
- 5 Definition
- 6 Symptome
- 6 Häufigkeit von Hypoglykämien
- 7 Risikofaktoren
- 8 Weitere Ursachen von Hypoglykämien
- 8 Folgen der Hypoglykämie
- 11 Aktuelle Therapieoptionen und Hypoglykämie-Risiko
- 13 Fazit



Experten-Workshop „Hypoglykämie – Neue Perspektiven für ein altes Phänomen“ der Firma Novo Nordisk am 27./28. Mai 2011 in Berlin.



Experten wie Priv.-Doz. Dr. Dipl.-Psych. Bernhard Kulzer, Bad Mergentheim, referierten zum Thema „Hypoglykämie – Neue Perspektiven für ein altes Phänomen“.

dass der Patient lange Zeit nichts von den niedrigen Blutzuckerwerten spürt, bei weiterem Absinken des Blutzuckers dann aber relativ rasch handlungsunfähig werden kann. Durch diese Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung werden in großen Studien viele der leichteren Unterzuckerungen nicht erfasst und gehen nicht in die Analysen ein. Dies betrifft ganz besonders viele der nächtlichen Hypoglykämien. Dadurch wird der Nachweis eines zeitlichen oder gar kausalen Zusammenhangs von Unterzuckerungen und Todesfällen in solchen Studien erschwert. Zudem ist es auch für den Pathologen und Rechtsmediziner im Allgemeinen nicht möglich, postmortem zweifelsfrei zu beweisen, dass ein Patient an den Folgen einer Hypoglykämie verstorben ist. Eine zunehmende Zahl epidemiologischer und pathophysiologischer Untersuchungen unterstützt durch den häufigeren Einsatz der kontinuierlichen Glukosemessung deutet jedoch darauf hin, dass Hypoglykämien ein weitaus größeres Gefährdungspotenzial haben könnten, als bislang angenommen.



Prof. Dr. med. Werner Kern, Ulm

Für die Praxis stellen sich deshalb folgende Fragen: Welches Therapieziel sollte bei welchem Patienten angestrebt werden, welche Patienten sind besonders gefährdet, schwere Hypoglykämien zu erleiden, wie entsteht eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung und wie kann sie behandelt werden und welche Therapieregime können eingesetzt werden, um eine gute Stoffwechsellkontrolle sicher, mit möglichst wenig Hypoglykämien, zu erreichen?

Diesen Fragen stellten sich Referenten verschiedener Fachdisziplinen und Besucher auf einem Experten-Workshop der Firma Novo Nordisk im Mai 2011 in Berlin. Aus psychologischer, diabetologischer und kardiologischer Sicht wurden die neuesten Ergebnisse zum Thema Hypoglykämie präsentiert und diskutiert und Antworten auf die oben gestellten Fragen erarbeitet, die Ihnen im Praxisalltag ein besseres Verständnis zur Bedeutung der Hypoglykämie, aber auch mehr Sicherheit im Umgang und bei der Behandlung Ihrer Patienten mit Diabetes geben sollen.

Prof. Dr. med. Werner Kern, August 2011

Hypoglykämien: Ursachen, Folgen, Therapieoptionen

W. Kern¹, N. Hermanns², B. Kulzer³, M. Lehrke⁴, L. Merker⁵, K. Milek⁶, E. Wizemann⁷

¹ Endokrinologikum, Ulm

² Diabetes Zentrum Mergentheim, Bad Mergentheim

³ Diabetes Klinik, Bad Mergentheim

⁴ Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin (Medizinische Klinik I), Aachen

⁵ Diabetes- und Nierenzentrum, Dormagen

⁶ Hausarzt- und Diabetologische Schwerpunktpraxis, Hohenmölsen

⁷ Diabetologische Schwerpunktpraxis, Herrenberg

Hypoglykämien gehören für Patienten mit Diabetes mellitus und ihre Angehörigen zu den größten Belastungen der Erkrankung. Problematisch ist, dass sich mit zunehmender Diabetesdauer und zunehmender Zahl der Hypoglykämien die Wahrnehmungsschwelle verändert, sodass das Zeitfenster für gegensteuernde Maßnahmen immer kleiner wird. Die Folgen der Hypoglykämie sind vielfältig, neben den psychischen Belastungen werden Beeinträchtigungen der Hirnfunktion sowie erhöhte kardiovaskuläre Risiken diskutiert. Die therapeutischen Möglichkeiten für Menschen mit Diabetes mellitus sind mit einem unterschiedlich starken Hypoglykämie-Risiko verknüpft. Mit modernen Insulinen und Antidiabetika wird jedoch die Gratwanderung zwischen guter Diabeseinstellung und Vermeidung von Hypoglykämien erleichtert.

Definition

Eine einheitliche Definition der Hypoglykämie existiert nicht. Eine frühere, sehr praktische Definition der Hypoglykämie kennzeichnete eine Unterzuckerung oder Hypoglykämie durch die sogenannte Whipple-Trias [1]:

- ▶ klinische Unterzuckerungszeichen (Schwitzen, Unruhe, Heißhunger)
- ▶ chemischer Nachweis einer Hypoglykämie (Blutzucker < 45 mg/dl bzw. < 2,5 mmol/l)
- ▶ rasche Beseitigung der Symptome nach der Aufnahme von Kohlenhydraten

Allerdings sind die glykämischen Schwellen für Hypoglykämie-Symptome so dynamisch, dass es nicht möglich ist, einen genauen Glukosewert für eine Hypoglykämie zu definieren – zudem spricht empirisch nicht viel für einen Wert von < 45 mg/dl bzw. < 2,5 mmol/l. Ebenso können bei Patienten mit einer Hypoglykämie-Unawareness auch sehr niedrige Blutzuckerwerte ohne entsprechende Symptome auftreten [2, 3].

Die ADA Workgroup [4] hat daher als Hypoglykämie „alle Episoden einer abweichend zu niedrigen Glukosekonzentration, welche eine Person einer möglichen Schädigung aussetzt“ definiert. Es wird empfohlen, unabhängig von dem Auftreten von Hypoglykämie-Symptomen jeden Blutzuckerwert ≤ 70 mg/dl bzw. $\leq 3,9$ mmol/l als eine Hypoglykämie zu klassifizieren. Diese Empfehlung basiert auf Studien, die zeigen konnten, dass bei diesem Wert bei gesunden Menschen die endogene Insulinproduktion reduziert, sowie die Glukagonausschüttung aktiviert wird [5, 6]. Dies wurde von europäischen Diabetologen wie S. Swinnen und S. Amiel kritisiert, die diese Definition als zu weit ansehen und eine Überschätzung der Häufigkeit von Unterzuckerungen befürchten [7, 8]. Sie weisen darauf hin, dass es auch bei gesunden Menschen (vor allem bei Frauen) zu niedrigeren Blutzuckerwerten ohne entsprechende gegenregulatorische Effekte kommen kann und problematisieren die Übertragung von Studien stoffwechselgesunder Personen auf Diabetiker. Sie schlagen stattdessen als Hypoglykämie-Definition einen Wert < 63 mg/dl bzw. < 3,5 mmol/l vor. In den aktualisierten Typ-1-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) von 2011 wird die Hypoglykämie anhand von Blutzuckerwerten nicht mehr definiert [9].

Der Schweregrad einer Hypoglykämie wird nur danach definiert, ob sich der Patient selbst helfen kann: Der Patient kann sich bei einer leichten Hypoglykämie noch selbst helfen, bei schwerer Unterzuckerung benötigt er Fremdhilfe und eine sehr schwere Hypoglykämie erfordert die Injektion von Glukose bzw. von Glukagon bei Bewusstseinsstörungen [3].

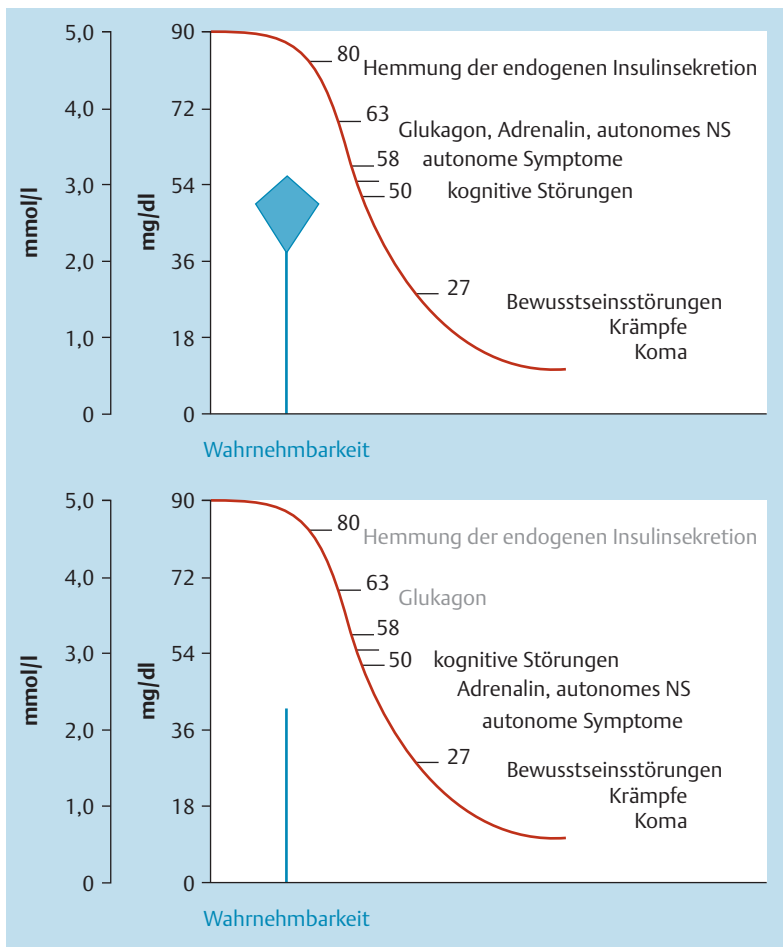


Abb. 1 Hierarchie der Hypoglykämie-Symptome und Veränderung beim langjährigen Diabetiker (Grafik von W. Kern, Ulm, nach [10]).

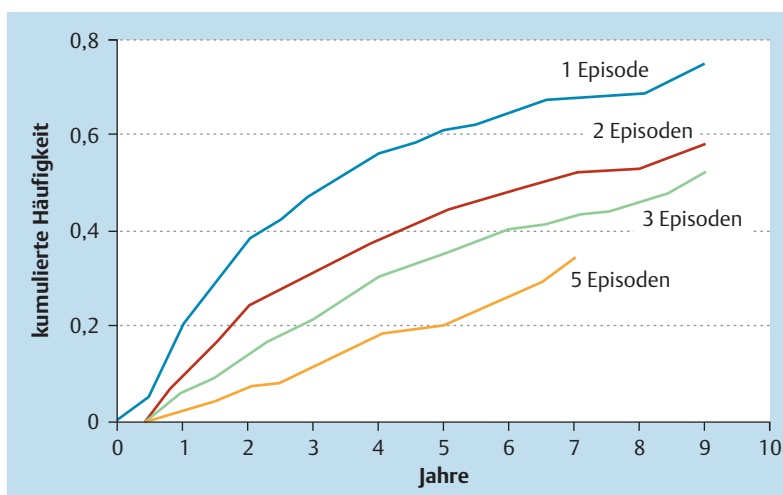


Abb. 2 Kumulierte Häufigkeit schwerer Hypoglykämien bei Typ-1-Diabetes in der DCCT-Studie (Grafik modifiziert von Novo Nordisk; nach [13]).

Symptome

Klinisch unterscheidet man bei einer Hypoglykämie zwischen autonomen und neuroglukopenischen Symptomen. Zu den autonomen Symptomen gehören Schwitzen, Heißhunger, Übelkeit, Hitzegefühl, Palpitationen, Tachykardie, Angst, Zittern und Schwäche.

Neuroglukopenische Symptome sind:

- ▶ Schwindel, Kopfschmerzen
- ▶ Sehstörungen (Verschwommensehen, Farbensetzen, Doppelbilder)
- ▶ Verwirrtheit, affektive Störungen (Aggressivität, Lethargie, Konzentrationsstörungen, läppisch-distanzloses Verhalten, Unfähigkeit zu Stereotypismen)
- ▶ Neurologische Ausfallserscheinungen (Parästhesien, Aphasien, Krämpfe, Koma, Tod)

Abb. 1 zeigt die Hierarchie der Hypoglykämie-Symptome, die sich beim langjährigen Diabetiker verändert.

Häufigkeit von Hypoglykämien

Hypoglykämien sind für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1, die eine normnahe Einstellung anstreben, mehr oder weniger unvermeidbar. Menschen mit Typ-1-Diabetes verbringen pro Tag 2,3 Stunden und damit 10% ihrer Zeit in einer Hypoglykämie (< 70 mg/dl [3,9 mmol/l]). Im Schnitt treten pro Tag 2,1 hypoglykämische Episoden auf, die jeweils im Mittel 1,1 Stunden dauern. Der mittlere Glukosewert in einer Hypoglykämie beträgt 57 mg/dl (3,2 mmol/l) [11, 12].

Schwere Hypoglykämien traten bei intensivierter Insulintherapie im Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) mit einer Häufigkeit von 0,61 Ereignissen pro Patient und Jahr auf. Sehr schwere Hypoglykämien wurden 0,16-mal pro Patient und Jahr beobachtet. Am Studienende war bei 35% der intensiviert behandelten Patienten keine schwere Hypoglykämie aufgetreten. Bei Betrachtung der kumulierten Häufigkeit zeigte sich, dass über einen Zeitraum von 5 Jahren im intensivierten Studienarm 60% der Patienten mindestens eine schwere Hypoglykämie erlebten, bei 44% der Patienten traten mindestens zwei, bei 36% mindestens drei und bei 22% der Patienten mindestens fünf schwere hypoglykämische Episoden auf [13].

Beim Diabetes mellitus Typ 2 sind Hypoglykämien häufiger als bisher vermutet. Nach CGMS-Daten verbringen Typ-2-Diabetiker pro Tag eine Stunde in der Hypoglykämie, im

Schnitt tritt am Tag eine hypoglykämische Episode auf, die im Mittel 0,7 Stunden dauern. Der mittlere Glukosewert lag hier bei 58 mg/dl (3,2 mmol/l) [11].

Nach den Daten des Kaiser Permanente Northern California Registers erlitten 8,8% aller Menschen mit Typ-2-Diabetes im Zeitraum von 1980 bis 2002 mindestens eine schwere Hypoglykämie, zu deren Behandlung medizinische Hilfe (Notarzt, Notfallambulanz, Hospitalisierung) in Anspruch genommen wurde [14]. Auch wenn die relativen Raten bei Typ-2-Diabetes deutlich geringer sind als bei Typ-1-Diabetes, tragen die schweren Hypoglykämien bei Typ-2-Diabetes bedingt durch die große Zahl der Menschen mit Typ-2-Diabetes einen hohen Anteil (28%) der gesamten schweren Hypoglykämien. Viele schwere Hypoglykämien (55%) treten während des Nachtschlafs auf [15]. Generell bleiben viele nächtliche Hypoglykämien jedoch von Patient und Arzt unerkannt, weil sie ohne zu dem Zeitpunkt bemerkte Symptome verlaufen und sich dann nur durch kontinuierliche Blutzuckermessung nachweisen lassen.

Aus den Studien ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation), ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) und VADT (Veterans Affairs Diabetes Trial) lässt sich als Bilanz die Erkenntnis mitnehmen, dass eine straffe Einstellung von Menschen mit Typ-2-Diabetes zu vermehrten Hypoglykämien führen kann. Zudem gibt es deutliche Assoziationen zwischen dem Auftreten von Hypoglykämien und dem Letalitätsrisiko [16–19].

Nach einer aktuellen Untersuchung von Munshi et al. sind jedoch Hypoglykämien auch bei schlecht eingestellten Diabetikern mit einem HbA_{1c}-Wert $\geq 8\%$ häufig. Nur eine Anhebung des HbA_{1c}-Zielwerts zur Prävention von Hypoglykämien scheint deshalb in dieser Population nicht sinnvoll zu sein [20].

Risikofaktoren

Patienten mit einer eingeschränkten oder fehlenden Hypoglykämie-Wahrnehmung haben ein 5–10-fach höheres Risiko für das Auftreten (sehr) schwerer Hypoglykämien [3, 21]. Weitere Risikofaktoren sind höheres Alter, Erkrankungsdauer, vorausgegangene schwere Hypoglykämien sowie eine fehlende Insulinrestsekretion, ein normnaher HbA_{1c}-Wert, aggressive Blutzuckersenkung, fehlendes Gefahrenbewusstsein,

Experimentierlust und unzureichende Kenntnisse des Patienten [15, 22].

Verminderte Hypoglykämie-Wahrnehmung

Normalerweise treten erste Hypoglykämie-Warnsymptome bei Blutglukosespiegeln von 60 mg/dl (3,3 mmol/l) auf, während ein Verlust der Handlungsfähigkeit normalerweise erst bei Werten unter 35 mg/dl (1,9 mmol/l) zu befürchten ist (Abb. 1). Allerdings kommt es nach längerer Dauer der Diabeteserkrankung zu einem Verlust der Glucagonantwort auf die Hypoglykämie. Zudem sind die übrigen glykämischen Schwellen für die hormonelle Gegenregulation und die Symptomantwort nicht konstant. Durch häufige leichte Unterzuckerungen kann eine Anpassung an niedrigere Blutglukosewerte einsetzen. Dadurch treten schützende hormonelle Gegenregulationen und Warnsymptome erst bei niedrigeren Blutglukosespiegeln auf und das Zeitfenster für die Behandlung verkleinert sich. Dieser Teufelskreis (Abb. 3) kann nur durch eine Vermeidung von Hypoglykämien durchbrochen werden.

Ursachen der verminderten Hypoglykämie-Wahrnehmung

Das Gehirn hat in der Energieversorgung des Körpers oberste Priorität. Es deckt seinen Energiebedarf praktisch ausschließlich über Glukose. Die Energieversorgung des Gehirns und damit die Auslösung der hormonellen Gegenregulation als Voraussetzung zur Wahrnehmbarkeit der Hypoglykämie werden bestimmt durch:

- ▶ die Rate des Glukosetransports ins Gehirn
- ▶ die Glucokinase-Aktivität im Gehirn
- ▶ den Transport alternativer Substrate (Lactat, Ketonkörper) ins Gehirn
- ▶ die Größe der Glykogenspeicher im Gehirn

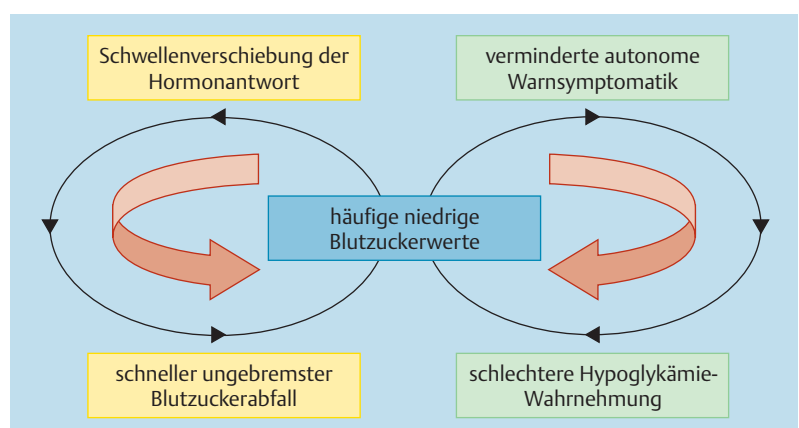


Abb. 3 Beeinträchtigung der Hypoglykämie-Wahrnehmung – ein Teufelskreis (Grafik von B. Kulzer, Bad Mergentheim).

Nach rezidivierenden Hypoglykämien kommt es zu einer Zunahme des Glukosetransports [23] und zu einer Zunahme des Transports alternativer Substrate (Lactat, Ketonkörper) ins Gehirn [24–27], die Glucokinase-Aktivität steigt [28,29], die Glykogenspeicher im Gehirn nehmen ebenfalls zu [30]. Dadurch wird das Gehirn während einer Hypoglykämie besser mit Energie versorgt, dies hat aber auch zur Folge, dass die Gegenregulation nicht ausgelöst wird und damit keine wahrnehmbaren Symptome entstehen. Es ist gut vorstellbar, dass diese Kompensationsmechanismen nur bis zu einem kritisch niedrigen Blutzuckerwert funktionieren. Wird dieser unterschritten, bricht die Energieversorgung des Gehirns abrupt zusammen und der Patient wird handlungsunfähig.

Weitere Ursachen von Hypoglykämien

Unterzuckerungen treten nur dann auf, wenn es ein Missverhältnis zwischen Insulinbedarf und Insulinangebot gibt. Daher sind Hypoglykämien bei Diabetikern in der Regel Folge der Therapie.

Ein absoluter oder relativer Insulinüberschuss entsteht beispielsweise durch [31]:

- ▶ zu hohe, falsch terminierte oder falsch ausgewählte Gabe von Insulin oder Sekretagoga
- ▶ verminderte exogene Glukosezufuhr (z.B. ausgelassene Mahlzeiten oder lange Nüchternperioden)
- ▶ erhöhten Glukoseverbrauch (z.B. vermehrte körperliche Arbeit)
- ▶ verminderte endogene Glukoseproduktion (z.B. nach Alkoholgenuß)
- ▶ erhöhte Insulinsensitivität (z.B. nach Gewichtsverlust, vermehrter körperlicher Aktivität, verbesserter Glykämiekontrolle oder mitten in der Nacht)

- ▶ verminderte Insulindegradierung (z.B. bei Niereninsuffizienz)

Der Insulinbedarf kann durch Änderung der Ernährungsweise, Änderung des Bewegungsverhaltens, Gewichtsreduktion, Schwangerschaft und Laktation verringert werden. Andere Erkrankungen können das Hypoglykämie-Risiko ebenfalls erhöhen, wie die Nesidioblastose, MEN-1, Niereninsuffizienz oder Morbus Addison. Ferner können Intoxikationen oder Arzneimittelwechselwirkungen Hypoglykämien auslösen [1].

Folgen der Hypoglykämie

Psychische Wirkungen

Hypoglykämien sind eine erhebliche Belastung für Betroffene, aber auch für Angehörige. Die Angst vor der Hypoglykämie steht an zweiter Stelle hinter der Angst vor Folgeerkrankungen bei den spezifischen Belastungen bei Diabetes mellitus [32]. Die Betroffenen fürchten sich vor unangenehmen, für sie peinlichen Situationen, in denen sie die Kontrolle über sich verlieren. Die Lebensqualität der Patienten ist durch die ständige Sorge vor einer Unterzuckerung reduziert.

Mit einem Hypoglykämie-Wahrnehmungstraining lassen sich Unterzuckerungszustände besser erkennen [33]. Anerkannte Schulungsprogramme sind beispielsweise das „Blutglucosewahrnehmungstraining“ (BGAT, www.bgat.de) und „Hypoglykämie – Positives Selbstmanagement Unterzuckerungen besser wahrnehmen, vermeiden und bewältigen“ (HyPOS, www.hypos.de).

Hirnfunktion

Schlaf ist wichtig für die Gedächtnisbildung, er hat einen gedächtniskonsolidierenden Effekt. Untersuchungen an 16 Menschen mit Typ-1-Diabetes und 16 gesunden Kontrollpersonen zeigten, dass die Gedächtnisfunktion bei leichten Hypoglykämien im Schlaf verschlechtert wird [34].

Eine Metaanalyse von 8 prospektiven, populationsbasierten Studien bei älteren Erwachsenen zeigte ein höheres Demenzrisiko bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern (Abb. 4) [35]. Dieser Befund wird unterstützt durch Ergebnisse einer longitudinalen Kohortenstudie mit 16667 Patienten im Alter über 65 Jahren, in der gezeigt werden konnte, dass schwere

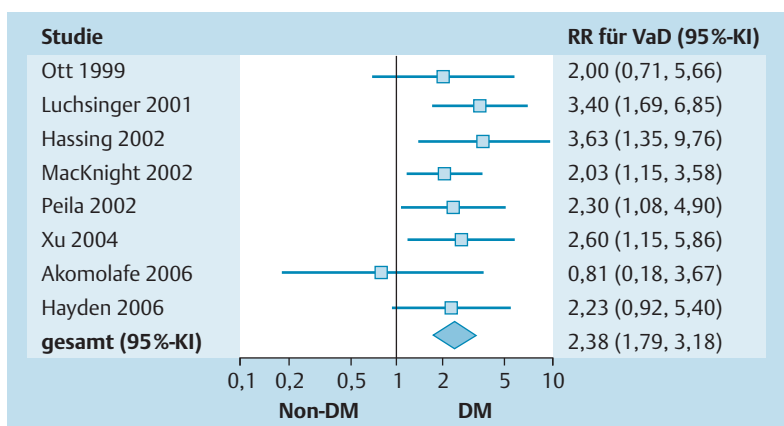


Abb. 4 Adjustiertes relatives Risiko (RR) für eine vaskuläre Demenz (VaD) bei älteren Diabetikern (DM) im Vergleich zu Nichtdiabetikern (Non-DM) (Grafik nach [35]).

Hypoglykämien das Demenzrisiko bei älteren Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 erhöhen können [14].

Kardiovaskuläre Auswirkungen

Erstmals wurde in der UK-Prospective Diabetes Study (UKPDS) untersucht, ob die Senkung des Blutzuckers auf kardiovaskuläre Komplikationen einen Einfluss hat [36]. Nach einer Studiedauer von 10 Jahren konnte durch eine intensivierte Therapie das relative Risiko für mikrovaskuläre Komplikationen um 25% signifikant ($p = 0,0099$) gesenkt werden. Das Herzinfarkt-Risiko sank zwar relativ um 16%, dies war jedoch knapp nicht signifikant ($p = 0,052$). Erst in der Nachbeobachtungsphase über 10 Jahre nach Studienende war ein günstiger Effekt auf Herzinfarkt und Gesamtsterblichkeit zu sehen (Tab. 1).

Auch in den 3 großen Studien ACCORD [16], ADVANCE [17] und VADT [18] wurde der Frage nachgegangen, welchen Nutzen eine intensivierte Therapie auf das kardiovaskuläre Risiko hat. Die Verringerung mikrovaskulärer Ereignisse wurde in der ADVANCE bestätigt, der makrovaskuläre Nutzen konnte aber in allen 3 Studien wiederum nicht nachgewiesen werden.

In einer Metaanalyse der ersten 5 Jahre der UKPDS, der ACCORD, der ADVANCE und der VADT ergab sich jedoch eine signifikante Reduktion makrovaskulärer Ereignisse vor allem durch eine Verringerung der Herzinfarkttrate. Die Gesamtsterblichkeit verringerte sich allerdings nicht, kardiovaskuläre Todesfälle schienen eher häufiger zu sein (Tab. 2). Das Risiko für Hypoglykämien stieg jedoch unter intensiver Therapie deutlich (Hazard Ratio [HR] 2,48 [1,91–32,1]) [37]. Hieraus ergibt sich die Möglichkeit, dass eine intensivierte Blutzuckereinstellung zwar langfristig die makrovaskuläre Ereignisrate durch vasoprotektive Wirkungen reduziert, dass dieser protektive Effekt jedoch kurzfristig durch eine erhöhte kardiovaskuläre Letalität zunichte gemacht wird, was möglicherweise durch eine verstärkte Hypoglykämie-Neigung bedingt wird.

Inwieweit Hypoglykämien kausal für eine erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit verantwortlich sind, wird im Moment unterschiedlich beurteilt, diese Frage kann zurzeit nicht abschließend beantwortet werden.

In einer Post-hoc-Analyse der ADVANCE-Studie wurde der Zusammenhang zwischen Hypoglykämie und Komplikationen analysiert: Schwere

Tab. 1 Effekte der intensiven Blutzuckersenkung im Vergleich zur Standardtherapie in der UKPDS-Studie nach 10 und nach 20 Jahren Nachbeobachtung (RRR = relative Risikoreduktion) (Grafik nach [36, 48]).

Endpunkt		1997	2007
alle diabetesbezogenen Endpunkte	RRR	12%	9%
	p-Wert	0,029	0,04
mikrovaskuläre Komplikationen	RRR	25%	24%
	p-Wert	0,0099	0,001
Myokardinfarkt	RRR	16%	15%
	p-Wert	0,052	0,014
Gesamtsterblichkeit	RRR	6%	13%
	p-Wert	0,44	0,007

Tab. 2 Metaanalyse zur Wirkung einer intensivierten Blutzuckereinstellung (über etwa 5 Jahre) auf makrovaskuläre Ereignisse [37].

Ereignis	Hazard Ratio: intensive vs. weniger intensive Therapie
makrovaskuläre Ereignisse	0,91 (0,84–0,99)
Schlaganfall	0,96 (0,83–1,10)
Herzinfarkt	0,85 (0,76–0,94)
Herzinsuffizienz	1,0 (0,86–1,16)
Gesamtsterblichkeit	1,04 (0,90–1,20)
kardiovaskulärer Tod	1,10 (0,84–1,42)
nicht kardiovaskulärer Tod	1,02 (0,89–1,18)

Hypoglykämien erhöhten das Risiko für schwerwiegende makrovaskuläre Ereignisse (adjustierte HR 2,88), schwerwiegende mikrovaskuläre Ereignisse (HR 1,81), kardiovaskulär bedingten Tod (HR 2,68) und Tod jeder Ursache (HR 2,69) jeweils signifikant ($p < 0,001$) [38]. Es zeigte sich jedoch auch ein Anstieg des Risikos für Atemwegs-, Gastrointestinal- und Hauterkrankungen bei vermehrter Hypoglykämie ($p < 0,01$). Interessanterweise bestand noch lange nach einer Hypoglykämie ein erhöhtes Risiko für mikro- und makrovaskuläre Komplikationen (Abb. 5). Im Median dauerte es von der Hypoglykämie-Episode bis zum ersten makro- oder mikrovaskulären Ereignis 1,56 bzw. 0,99 Jahre. Nach dieser Post-hoc-Analyse ist der Zusammenhang zwischen schwerer Hypoglykämie und kardiovaskulären Komplikationen nicht notwendigerweise kausal. Eventuell ist die schwere Hypoglykämie ein Marker für einen schlechteren Gesundheitszustand eines Patienten, der damit ein höheres Risiko für weitere Erkrankungen hat [38].

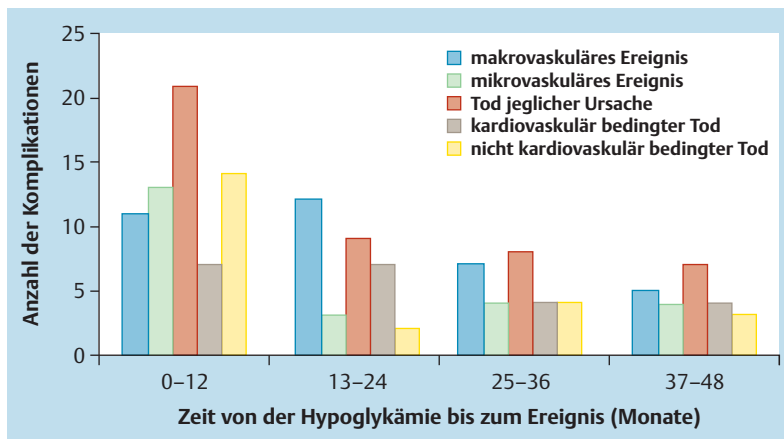


Abb. 5 Zeit zwischen schwerer Hypoglykämie-Episode und Komplikation (Grafik nach [38]).

Dass Patienten mit Komorbiditäten eine größere Hypoglykämie-Neigung haben, konnte auch in einer retrospektiven Analyse bei 860 845 Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 gezeigt werden [39]. Hypoglykämien traten bei Patienten mit Hypertonie, peripherer Gefäßerkrankung, chronischer Nierenerkrankung, peripherer Neuropathie und kardiovaskulären Ereignissen in der Anamnese signifikant häufiger auf. Nichtsdestotrotz waren Hypoglykämien auch nach der Berücksichtigung aller Komorbiditäten mit einer Häufung kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert (OR: 1,79) und waren in ihrem prädiktiven Wert vorbestehenden mikrovaskulären Ereignissen (OR: 1,33), nicht jedoch makrovaskulären Ereignissen (OR: 2,87) überlegen [39].

In einer retrospektiven epidemiologischen Analyse der ACCORD ergab sich, dass die Sterblichkeit bei Patienten der Standardgruppe mit Hypoglykämien höher war als in der intensivierten Gruppe. Nur ein Patient der intensiv behandelten Gruppe starb aufgrund einer nachgewiesenen Hypoglykämie. Das widerspricht der Hypothese, dass die Hypoglykämie der treibende Faktor für die erhöhte Sterblichkeit ist [19]. Einschränkung muss jedoch berücksichtigt werden, dass in keiner der Studien asymptomatische Hypoglykämien als Einflussgröße erfasst wurden. Die Subgruppen-Analyse der ACCORD zeigte, dass ältere Patienten mit vorangegangenen kardiovaskulären Ereignissen keinen Vorteil durch die aggressive HbA_{1c}-Senkung hatten. Junge Patienten ohne vorherige kardiovaskuläre Ereignisse schienen dagegen von einer intensivierten Therapie zu profitieren [16]. Insbesondere Patienten mit einer initial schlechten Blutzuckereinstellung, die sich auch unter einer intensivierten Therapie nicht verbesserten, wiesen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko auf [19,40], möglicherweise durch die höhere Katechola-

minausschüttung in Folge einer Hypoglykämie im Vergleich zu gut eingestellten Patienten [41].

Daneben gibt es viele Untersuchungen, die darauf hinweisen, dass eine Hypoglykämie die kardiovaskuläre Sterblichkeit erhöht. So zeigte eine retrospektive Analyse mit 4368 Krankenhausaufenthalten von 2582 Menschen mit Diabetes, dass deren Sterblichkeit während eines Krankenhausaufenthalts umso höher war, je niedriger der Blutglukosespiegel bei der Aufnahme war und je länger die Hypoglykämie anhielt [42].

Wie wirkt eine Hypoglykämie am kardiovaskulären System?

Eine Hypoglykämie bedeutet Stress für den Organismus, es kommt zu einer sympathoadrenalen Aktivierung. So wurde in verschiedenen Studien nachgewiesen, dass eine Hypoglykämie Herzrhythmusstörungen auslösen kann [43] und die QTc-Zeit im EKG über eine Hemmung von Kaliumkanälen verlängert [44,45]. Hierdurch kann es zu anfallsweise auftretender Tachykardie, z.B. in Form von Torsade-de-Pointes-Tachykardie kommen. Darüber hinaus verändert eine Hypoglykämie das autonome Nervensystem. Eine Abnahme des Barorezeptor-Reflexes und der Herzfrequenz-Variabilität nach einer Hypoglykämie kann unerwünschte Ereignisse am autonom innervierten Herzen begünstigen [46]. Durch kontinuierliche Glukosemessung und Langzeit-EKG wurde gezeigt, dass bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit bei Blutzuckerwerten unter 70 mg/dl gehäuft Angina pectoris und Ischämiezeichen im EKG auftraten [47].

Kardiovaskuläre Protektion durch Antidiabetika?

Hypoglykämien werden in den meisten Fällen durch die antidiabetische Therapie ausgelöst. Eine Kombination verschiedener Antidiabetika erhöht das Hypoglykämie-Risiko. Seit einigen Jahren fordern die Zulassungsbehörden für neue Antidiabetika kardiovaskuläre Endpunktstudien. Positive Daten mit einer verminderten kardiovaskulären Ereignisrate unter Therapie liegen bislang lediglich für Metformin, Acarbose und Pioglitazon vor [36,48–50].

Ein Entscheidungskriterium für die Therapieauswahl könnten die Nebenwirkungsprofile der Antidiabetika sein. Dazu gehört neben dem Hypoglykämie-Risiko auch der Gewichteinfluss, denn der Gewichtsreduktion kommt für

die Senkung des kardiovaskulären Risikos möglicherweise eine wichtige Funktion zu (Abb. 6).

Insgesamt weisen die derzeit vorliegenden Daten darauf hin, dass insbesondere junge Patienten ohne Komorbiditäten mit kürzerer Erkrankungsdauer, bei denen das Therapieziel einfach zu erreichen ist, von einer intensivierten Therapie bezüglich des kardiovaskulären Nutzens profitieren. Der komplizierte Patient mit vielen Komorbiditäten und langer Erkrankungsdauer scheint von einer intensivierten Einstellung keinen Nutzen zu haben [37].

Eine kardiovaskuläre Protektion bei Menschen mit Diabetes mellitus kann erreicht werden durch:

- ▶ frühe intensive Diabetestherapie
- ▶ Vermeidung von Hypoglykämien
- ▶ Vermeidung von Gewichtszunahme
- ▶ systematische Behandlung aller kardiovaskulären Risikofaktoren

Aktuelle Therapieoptionen und Hypoglykämie-Risiko

Strategien bei Diabetes mellitus Typ 1

Insulinanaloga wie z.B. Insulindetemir zeigen im Vergleich zu NPH-Insulin eine verlängerte Wirkungsdauer und eine flache Wirkungskurve, die damit an die physiologische basale Insulinsekretion besser angepasst ist. Bei Menschen mit Diabetes mellitus Typ 1 werden lang wirkende Insulinanaloga im Rahmen der funktionellen intensivierten Insulintherapie als Basalinsuline eingesetzt. Die Dosis-Wirkungs-Kurve von Insulindetemir ist durch eine besonders geringe intraindividuelle Variabilität im Vergleich zu NPH-Insulin und Insulinglargin gekennzeichnet. Dies verbessert die Vorhersagbarkeit der Insulinwirkung und kann damit das Risiko für Hyper- bzw. Hypoglykämien verringern. Das nächtliche Blutzuckerprofil ist mit Insulindetemir flacher und gleichförmiger als mit NPH-Insulin, das relative Risiko nächtlicher Hypoglykämien unter Insulindetemir ist daher signifikant niedriger als mit NPH-Insulin (Abb. 7) [51–57].

Besonders bei Typ-1-Diabetes gut geeignet zur Senkung des Hypoglykämie-Risikos ist die Insulinpumpentherapie (CSII). Dies wurde eindrucksvoll in einer Metaanalyse bestätigt, in die 22 Studien eingeschlossen worden waren. Schwere Hypoglykämien wurden bei CSII im Vergleich zu mehrfach täglichen Insulingaben (MDI) signifikant um durchschnittlich das Vier-

	Metformin	Sulfonylharnstoff	Insulin-Sensitizer	DPP-4 Inhibitor	GLP-1 Analoga
Hypoglykämie		+			
Gewichtsveränderung	↓	↑	↑	↔	↓

Abb. 6 Unerwünschte Wirkungen als Entscheidungskriterium für die Auswahl von Antidiabetika (von M. Lehrke, Aachen).

fache verringert. Gleichzeitig wurden um 0,6 Prozentpunkte niedrigere HbA_{1c}-Werte erreicht. Die Verbesserungen waren umso deutlicher, je schlechter die Ausgangslage der Patienten war [58].

Strategien bei Diabetes mellitus Typ 2

Ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko besteht bei einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen und Gliniden. Mit reduzierter Hypoglykämie-Gefahr sind Metformin, Glitazone, Alpha-Glucosidase-Hemmer, DPP-IV-Inhibitoren und GLP-1-Agonisten einsetzbar.

GLP-1-Agonisten müssen injiziert werden, sie haben aber den Vorteil, dass sie das Körpergewicht senken und zu einer Senkung des HbA_{1c}-Werts um 0,8 bis 1,8 Prozentpunkte führen. DPP-IV-Inhibitoren können zwar oral appliziert werden, ihre Wirkung auf den HbA_{1c}-Wert ist jedoch mit einer Senkung um 0,5 bis 0,8 Prozentpunkten deutlich geringer – sie sind gewichtsneutral. Bei einem direkten Vergleich von Sitagliptin und Liraglutid senkte der GLP-1-Agonist den HbA_{1c}-Wert signifikant stärker als der DPP-IV-Inhibitor. Darüber hinaus verringert

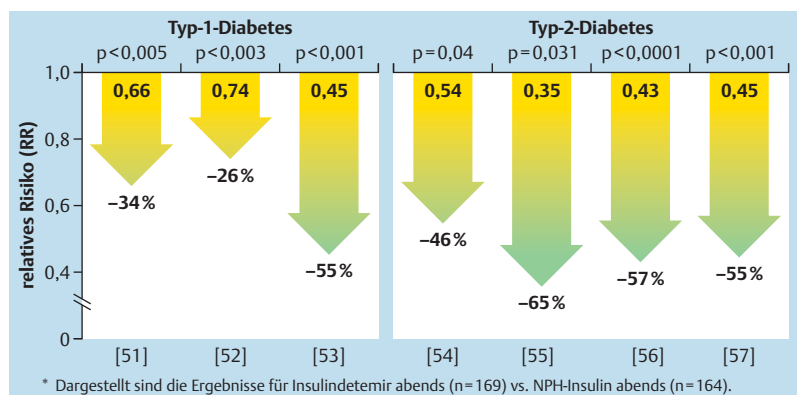


Abb. 7 Reduktion des Risikos von nächtlichen Hypoglykämien unter Insulindetemir im Vergleich zu NPH-Insulin bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes (Grafik nach Daten von [51–57]).

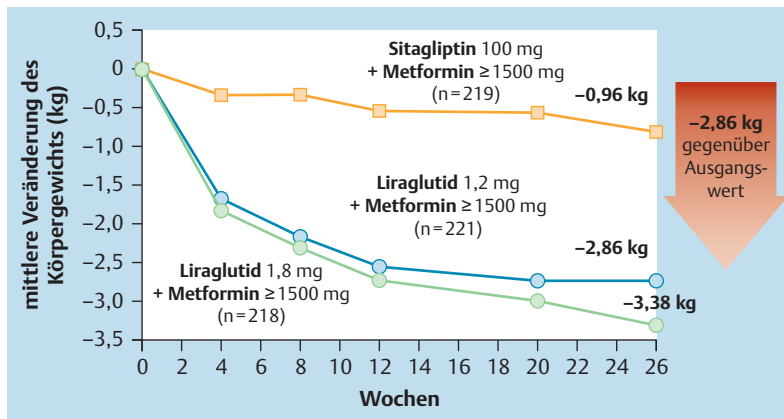


Abb. 8 Durchschnittliche Reduktion des Körpergewichts durch Sitagliptin und Liraglutid bei Behandlung von Menschen mit Diabetes mellitus Typ 2 nach 26 Wochen* [59].

Tab. 3 4-T-Studie: Wirkungen von 3 verschiedenen Insulinregimen auf Hypoglykämie-Rate und Körpergewicht [60, 61].

Insulinregime	Hypoglykämie-Rate pro Patient/Jahr (Median)		mittlere Gewichtszunahme (kg)	
	nach 1 Jahr	nach 3 Jahren	nach 1 Jahr	nach 3 Jahren
Insulindetemir	0	1,7	1,9	3,6
Insulinaspart	8,0	5,5	5,7	6,4
biphasisches Insulinaspart	3,9	3,0	4,7	5,7

te er das Körpergewicht der Patienten nach 26 Wochen* um durchschnittlich 2,86 kg (Abb. 8) [59]. Das Hypoglykämie-Risiko lag dabei jeweils auf Placeboniveau.

Während bei Typ-1-Diabetes die Basis-Bolus-Therapie oder alternativ die CSII als Standard fest etabliert sind, können bei Typ-2-Diabetes, wenn die orale Antidiabetika-Therapie nicht mehr ausreicht, unterschiedliche Therapieregime eingesetzt werden (BOT, SIT, BB, CT). Es gibt nur wenige Studien, die die unterschiedlichen Therapieregime untereinander vergleichen.

In der 4-T- und der SIT-Studie wurde der Einstieg in eine erfolgreiche Insulintherapie bei Menschen mit Typ-2-Diabetes untersucht, bei denen die Therapieziele mit oralen Antidiabetika nicht erreicht wurden.

In der **4-T-Studie** (Treating to target in Type 2 Diabetes), einer multizentrischen, offenen, randomisierten, kontrollierten Studie, wurden eine Mischinsulin-, basale und prandiale Insulintherapie über ein Jahr miteinander verglichen und ab dem zweiten Jahr bei Bedarf jeweils intensi-

viert [60,61]. Ein interessantes Ergebnis war, dass bei der Patientenpopulation mit einer durchschnittlichen Diabetesdauer von 9 Jahren über 70% sowohl prandiales als auch basales Insulin benötigten. Im Ergebnis stellten sich nach 3 Jahren bezüglich des HbA_{1c}-Werts keine signifikanten Unterschiede dar. Hypoglykämie-Rate und Zunahme des Körpergewichts waren in der Gruppe, die mit Insulindetemir startete, am geringsten (Tab. 3). Ein geringeres Risiko für nächtliche Hypoglykämien unter Insulindetemir im Vergleich zu NPH-Insulin konnte bei verschiedenen Studien herausgearbeitet werden (Abb. 7) [51–57]. Die höhere Hypoglykämie-Rate und Gewichtszunahme im prandial begonnenen Studienarm lässt sich möglicherweise mit der Weiterführung der Sulfonylharnstoffe im ersten Studienjahr erklären.

Dass eine supplementäre Insulintherapie eine sichere und effektive Therapieform ohne signifikante Gewichtszunahme für Menschen mit Typ-2-Diabetes darstellt, zeigte die **SIT-Studie** (Supplementäre Insulintherapie) [62–64], eine kontrollierte, multizentrische Studie in 62 diabetologischen Zentren in Deutschland.

Untersucht wurden zwei unterschiedliche Dosisregime mit Insulinaspart, bei Bedarf ergänzt durch Insulindetemir, bei bislang unzureichend eingestellten Patienten mit Typ-2-Diabetes:

- ▶ **FLEX-Gruppe** (n = 190): SIT als flexibles Schema mit intensivem Blutzuckermonitoring sowie mahlzeitenadaptierter Insulindosisanpassung
- ▶ **FIX-Gruppe** (n = 182): SIT als einfaches Schema mit fester Dosierung (FIX) und seltener Blutzuckerkontrolle

Die SIT erwies sich in fixer und flexibler Form als effektiv und sicher. Unzureichend eingestellte Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 bei unterschiedlicher Vortherapie erreichten durch eine SIT im Mittel HbA_{1c}-Werte < 7,0%. Das flexible Therapieregime ermöglichte um 0,25 Prozentpunkte niedrigere HbA_{1c}-Werte bei etwa doppelter Schulungsdauer und erhöhtem Ressourcenanspruch beim Therapiemonitoring. Eine deutliche HbA_{1c}-Absenkung um im Mittel 1,2 Prozentpunkte war nur mit einem moderaten Gewichtszuwachs von 1,7 bis 2,4 kg verbunden. Mit Insulinaspart gelang in beiden Gruppen eine sehr gute Regulation der postprandialen Blutzuckeranstiege. Etwa 80% der Patienten benötigen im Rahmen einer SIT Verzögerungsinsulin. Wenn Verzögerungsinsulin gebraucht wurde, war in 98% der Fälle eine 1-mal tägliche Gabe von Insulindetemir ausreichend.

Hypoglykämien traten unter einer SIT mit Insulinaspart und Insulindetemir relativ selten auf (FIX-Gruppe 0,08 vs. FLEX-Gruppe 0,11 hypoglykämische Ereignisse pro Patientenwoche). Therapiezufriedenheit und Lebensqualität stiegen tendenziell in beiden Gruppen, obwohl etwa 50% der Patienten erstmals von oralen Antidiabetika auf eine Insulintherapie eingestellt wurden. Die erhöhten Anforderungen im flexiblen Therapiearm spiegeln sich aber nicht in einer Reduktion der Therapiezufriedenheit wider.

Zusammenfassend zeigte die Studie, dass die SIT eine sehr sichere Therapieform ist, die sich im Einsatz bei einem Großteil der Menschen mit Typ-2-Diabetes eignet, unabhängig von Alter oder Vortherapie.

Häufige Blutzuckermessungen, Anpassungen der Insulindosis an den präprandialen Blutzucker oder an die gegessenen Kohlenhydrate ist in den meisten Fällen nicht nötig. Auch unter der sehr einfach gehaltenen fixen Insulintherapie treten im Vergleich mit der wesentlich aufwändigeren flexiblen Therapie nicht häufiger Unterzuckerungen auf.

Fazit

Hypoglykämien sind für Menschen mit Diabetes mellitus und auch ihre Angehörigen ein bedrohliches Ereignis. Zudem erhöhen sie das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Gute Patientenschulung, gute Patientenführung und eine sorgfältige Auswahl der geeigneten Therapie helfen, Unterzuckerungen zu vermeiden.

Literatur

- Mehnert H, Standl E, Usadel KH, Häring HU, Hrsg. Diabetologie in Klinik und Praxis. 5. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2003
- Cryer PE. Preventing hypoglycaemia: what is the appropriate glucose alert value? *Diabetologia* 2009; 52: 35–37
- Hermanns N, Krichbaum M, Kulzer B. Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen. *Diabetologia* 2009; 4: R93–R112
- American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005; 28: 1245–1249
- Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, Rambotti AM, Ciofetta M, Modarelli F, Di Vincenzo A, Annibale B, Lepore M, Lalli C et al. Relative roles of insulin and hypoglycaemia on induction of neuroendocrine responses to, symptoms of, and deterioration of cognitive function in hypoglycaemia in male and female humans. *Diabetologia* 1994; 37: 797–807
- Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD, Cryer PE. Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *J Clin Invest* 1987; 79: 777–781
- Swinnen SG, Mullins P, Miller M, Hoekstra JB, Holleman F. Changing the glucose cut-off values that define hypoglycaemia has a major effect on reported frequencies of hypoglycaemia. *Diabetologia* 2009; 52: 38–41
- Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine* 2008; 25: 245–254
- Matthaei S, Kellerer M. S3-Leitlinie Therapie des Typ-1-Diabetes – Version 1.0; Sept. 2011. Im Internet: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/AktualisierungTherapieTyp1Diabetes_1_20110929.pdf
- Frier BM, Fisher BM. Hypoglycaemia in Clinical Diabetes (Diabetes in Practice). 2. Aufl. Chichester: John Wiley & Sons; 2007
- Bode BW, Schwartz S, Stubbs HA et al. Glycemic characteristics in continuously monitored patients with type 1 and type 2 diabetes: normative values. *Diabetes Care* 2005; 28: 2361–2366
- Hermanns N, Scheff C, Kulzer B et al. Association of glucose levels and glucose variability with mood in type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 2007; 50: 930–933
- The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. Hypoglycemia in the diabetes control and complication trial. *Diabetes* 1997; 46: 271–286
- Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K et al. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009; 301: 1565–1572
- The DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med* 1991; 90: 450–459
- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559
- Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572
- Duckworth W, Abraira C, Moritz T et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129–139
- Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340: b4909
- Munshi MN, Segal AR, Suhl E et al. Frequent hypoglycemia among elderly patients with poor glycemic control. *Arch Intern Med* 2011; 171: 362–364
- Gold EA, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994; 17: 697–703
- Miller ME, Bonds DE, Gerstein HC et al. The effects of baseline characteristics, glycaemia treatment approach, and glycated haemoglobin concentration on the risk of severe hypoglycaemia: post hoc epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340: b5444
- Simpson IA, Appel NM, Hokari M, Oki J, Holman GD, Maher F, Koehler-Stec EM, Vannucci SJ, Smith QR. Blood-brain barrier glucose transporter. *Journal of Neurochemistry* 1999; 72: 238–247

- 24 Chan O, Paranjape SA, Zhu W, Horblitt A, Czyzyk D, Wang B, Seashore M, Sherwin RS. Lactate increases GABA levels in the ventromedial hypothalamus: a mechanism for impaired glucose counterregulation caused by antecedent hypoglycemia and diabetes. *Diabetes* 2010; 59 (Suppl. 1): 25-OR
- 25 Mason GF, Petersen KF, Lebon V, Rothman DL, Shulman GI. Increased brain monocarboxylic acid transport and utilization in type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55: 929–934
- 26 Pan JW, Rothman DL, Behar KL, Stein DT, Hetherington HP. Human brain – hydroxybutyrate and lactate increase in fasting-induced ketosis. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 10: 1502–1507
- 27 Schmid SM, Jauch-Chara K, Hallschmid M, Oltmanns KM, Peters A, Born J, Schultes B. Lactate overrides central nervous but not β -cell glucose sensing in humans. *Metabolism Clinical and Experimental* 2008; 57: 1733–1739
- 28 Kang L, Sanders NM, Dunn-Meynell AA, Gaspers LD, Routh VH, Thomas AP, Levin BE. Prior hypoglycemia enhances glucose responsiveness in some ventromedial hypothalamic glucosensing neurons. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294: R784–R792
- 29 Levin BE, Becker TC, Eiki J, Zhang BB, Dunn-Meynell AA. Ventromedial hypothalamic glucokinase is an important mediator of the counterregulatory response to insulin-induced hypoglycemia. *Diabetes* 2008; 57: 1371–1379
- 30 Choi IY, Seaquist ER, Gruetter R. Effect of hypoglycemia on brain glycogen metabolism in vivo. *Journal of Neuroscience Research* 2003; 72: 25–32
- 31 Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 709–728
- 32 Cebulla U, Kulzer B, Imhof P. Entwicklung und empirische Prüfung eines Inventars zur Erfassung der Angst vor Hypoglykämie und ihrer Bedingungsvariablen bei Typ-1-Diabetikern. *Praxis Klinische Verhaltensmedizin und Rehabilitation* 1992; 17: 43–46
- 33 Hermanns N, Kulzer B, Kubiak T, Krichbaum M, Haak T. The effect of an education programme (HyPOS) to treat hypoglycaemia problems in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 528–538
- 34 Jauch-Chara K, Hallschmid M, Gais S et al. Hypoglycemia during sleep impairs consolidation of declarative memory in type 1 diabetic and healthy humans. *Diabetes Care* 2007; 30: 2040–2045
- 35 Lu F, Lin K, Kuo H. Diabetes and the risk of multi-system aging phenotypes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2009; 4: e4144
- 36 UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837–853
- 37 Turnbull FM, Abaira C, Anderson RJ et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288–2298
- 38 Zoungas S, Patel A, Chalmers J et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010; 363: 1410–1418
- 39 Johnston SS, Conner C, Aagren M et al. Evidence linking hypoglycemic events to an increased risk of acute cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 1164–1170
- 40 Riddle MC, Ambrosius WT, Brillon DJ et al. Epidemiologic relationships between A1C and all-cause mortality during a median 3.4-year follow-up of glyce-mic treatment in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 983–990
- 41 Levy CJ, Kinsley BT, Bajaj M et al. Effect of glyce-mic control on glucose counterregulation during hypo-glycemia in NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 1330–1338
- 42 Turchin A, Matheny ME, Shubina M et al. Hypoglyce-mia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. *Diabetes Care* 2009; 32: 1153–1157
- 43 Christensen TF, Tarnow L, Randslov J, Kristensen LE, Struijk JJ, Eldrup E, Hejlesen OK. QT interval prolonga-tion during spontaneous episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes: the impact of heart rate correc-tion. *Diabetologia* 2010; 53: 2036–2041
- 44 Robinson RTCE, Harris ND, Ireland RH, Lee S, Newman C, Heller SR. Mechanisms of abnormal cardiac repola-rization during insulin-induced hypoglycemia. *Dia-betes* 2003; 52: 1469–1474
- 45 Nordin C. The case for hypoglycaemia as a proar-rhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabeto-logia* 2010; 53: 1552–1561
- 46 Adler GK, Bonyhay I, Failing H, Waring E, Dotson S, Freeman R. Antecedent hypoglycemia impairs auto-nomic cardiovascular function implications for rigou-rous glyce-mic control. *Diabetes* 2009; 58: 360–366
- 47 Desouza C, Salazar H, Cheong B et al. Association of hypoglycemia and cardiac ischemia: a study based on continuous monitoring. *Diabetes Care* 2003; 26: 1485–1489
- 48 Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 1577–1589
- 49 Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose treatment and the risk of cardio-vascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance. The STOP-NIDDM trial. *JAMA* 2003; 290: 486–494
- 50 Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, Erdmann E, Massi-Benedetti M, IK Moules, Skene AM, Tan MH, Le-fèvre PJ, Murray GD, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Korányi L, Laakso M, Mokáň M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Scherthaner G, Schmitz O, Škrha J, Smith U, Tatoň J. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabe-tes in the PROactive study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a random-ised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–1289
- 51 Vague P, Selam JL, Skeie S, De Leeuw I, Elte JW, Haahr H, Kristensen A, Draeger E. Insulin detemir is associ-ated with more predictable glyce-mic control and re-duced risk of hypoglycemia than NPH insulin in pa-tients with type 1 diabetes on a basal-bolus regimen with premeal insulin aspart. *Diabetes Care* 2003; 26: 590–596
- 52 Russell-Jones D, Simpson R, Hylleberg B, Draeger E, Bol-linder J. Effects of QD insulin detemir or neutral prot-amine Hagedorn on blood glucose control in patients with type I diabetes mellitus using a basal-bolus reg-imen. *Clin Ther* 2004; 26: 724–736
- 53 Hermansen K, Fontaine P, Kukuljka KK, Peterkova V, Leth G, Gall MA. Insulin analogues (insulin detemir and insulin aspart) versus traditional human insulins (NPH insulin and regular human insulin) in basal-bolus therapy for patients with type 1 diabetes. *Di-a-betologia* 2004; 47: 622–629

- 54 Raslová K, Bogoev M, Raz I, Leth G, Gall MA, Hâncu N. Insulin detemir and insulin aspart: a promising basal-bolus regimen for type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Res* 2004; 66: 193–201
- 55 Philis-Tsimikas A, Charpentier G, Clauson P, Ravn GM, Roberts VL, Thorsteinsson B. Comparison of once-daily insulin detemir with NPH insulin added to a regimen of oral antidiabetic drugs in poorly controlled type 2 diabetes. *Clin Ther* 2006; 28: 1569–1581
- 56 Fajardo Montañana C, Hernández Herrero C, Rivas Fernández M. Less weight gain and hypoglycaemia with once-daily insulin detemir than NPH insulin in intensification of insulin therapy in overweight Type 2 diabetes patients: the PREDICTIVE BMI clinical trial. *Diabet Med* 2008; 25: 916–923
- 57 Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1269–1274
- 58 Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008; 25: 765–774
- 59 Pratley RE, Nauck M, Bailey T et al. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010; 375: 1447–1456
- 60 Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1736–1747
- 61 Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ et al. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2007; 357: 1716–1730
- 62 Milek K, Wizemann E, Böhme K et al. Supplementäre Insulintherapie (SIT) mit Insulinaspart und Insulindetemir bei Typ-2-Diabetes: Ist ein fixes Schema so effektiv wie ein flexibles Therapieschema? *Diabetologie und Stoffwechsel* 2008; 3 (Suppl. 1): S74
- 63 Milek K, Wizemann E, Martin S et al. Near normoglycaemic control under supplementary insulin therapy in type 2 diabetes with insulin aspart and insulin detemir – is a fixed dose regimen as effective as a flexible therapy regimen? *Diabetologia* 2007; 50 (Suppl. 1): S412
- 64 Wizemann E, Milek K, Medding J et al. Sicherheit von Insulinaspart und Insulindetemir in der Basis-Bolus-Therapie des Typ-2-Diabetes. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2008; 3 (Suppl. 1): S74

Korrespondenz

Prof. Dr. med. Werner Kern
Endokrinologikum
Hafenbad 33
89073 Ulm
E-Mail:
Dr.WernerKern@t-online.de

* Es ist nicht ausgeschlossen, dass das Ergebnis zur Gewichtsveränderung durch das offene Studiendesign beeinflusst werden könnte. So können Patienten unterschiedliche Erwartungen an die Gewichtsveränderung aufgrund der unterschiedlichen Behandlungen gehabt und daher Empfehlungen zur Lebensweise unterschiedlich befolgt haben.



Prof. Dr. med.
Werner Kern,
Ulm

Prof. Dr. phil.
Norbert Hermanns,
Bad Mergentheim

Priv.-Doz. Dr.
Dipl.-Psych.
Bernhard Kulzer,
Bad Mergentheim

Priv.-Doz. Dr. med.
Michael Lehrke,
Aachen

Dr. med.
Ludwig Merker,
Dormagen

Dr. med.
Karsten Milek,
Hochmölsen

Dr. med.
Erik Wizemann,
Herrenberg

Basisinformationen

Levemir® 100 E/ml Injektionslösung in einem Fertigpen (FlexPen®). Levemir® 100 E/ml Injektionslösung in einer Patrone (Penfill®). *Wirkstoff:* Insulindetemir. **Zusammensetzung:** *Arzneilich wirksamer Bestandteil:* 100 E/ml Insulindetemir, gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*. *Sonstige Bestandteile:* Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkacetat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Natriumchlorid, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren. **Art der Anwendung:** Nur zur s.c. Injektion. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Insulindetemir oder einen der sonstigen Bestandteile. Vorsicht bei der Kombination mit Pioglitazon (Spontanmeldungen von Herzinsuffizienz). Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Verwendung von Insulindetemir bei Schwangeren oder während der Stillzeit vor. Bei der Anwendung während Schwangerschaft oder Stillzeit ist Vorsicht geboten. **Nebenwirkungen:** Hypoglykämien. Sehstörungen oder Ödeme zu Beginn der Behandlung. Reaktionen an der Injektionsstelle (Rötung, Schwellung, Entzündungen, Juckreiz und Blutergüsse). Lipodystrophien an der Injektionsstelle. Allergische Reaktionen, potenziell allergische Reaktionen, Urtikaria und Ausschläge; sehr selten generalisierte Überempfindlichkeitsreaktionen, die lebensbedrohlich sein können. Bei schneller Verbesserung der Blutzuckereinstellung vorübergehende Verschlechterung der diabet. Retinopathie und revers. akute schmerzhafte Neuropathie. **Verschreibungspflichtig. Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsvaerd, Dänemark. Stand:** Februar 2011

NovoRapid® FlexPen® 100 E/ml, Injektionslösung in einem Fertigpen. NovoRapid® Penfill® 100 E/ml, Injektionslösung in einer Patrone. NovoRapid® 100 E/ml, Injektionslösung in einer Durchstechflasche. *Wirkstoff:* Insulinaspart. **Zusammensetzung:** *Arzneilich wirksamer Bestandteil:* 100 E/ml Insulinaspart, gentechnisch hergestellt aus rekombinanter DNS. *Sonstige Bestandteile:* Glycerol, Phenol, Metacresol, Zinkchlorid, Natriumchlorid, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Salzsäure, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Diabetes mellitus bei Patienten ab 2 Jahren. **Art der Anwendung:** Zur s.c. Injektion. NovoRapid® kann auch zur kontinuierlichen subkutanen Insulininfusion (CSII) in Pumpensystemen, die für die Insulininfusion geeignet sind, verwendet werden. Wenn nötig, kann NovoRapid® auch intravenös verabreicht werden, jedoch nur von medizinischem Fachpersonal. Insulinaspart kann während der Schwangerschaft angewendet werden. Bei geplanter oder vorliegender Schwangerschaft und während der Stillzeit möglicherweise Dosisanpassung durch den Arzt notwendig. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen Insulinaspart oder einen der sonstigen Bestandteile. Vorsicht bei der Kombination mit Pioglitazon (Spontanmeldungen von Herzinsuffizienz). **Nebenwirkungen:** Häufig Hypoglykämie. Gelegentlich Sehstörungen oder Ödeme zu Beginn der Behandlung, lokale Überempfindlichkeitsreaktionen an der Injektionsstelle, Urtikaria, Exanthem, Hautausschlag, Lipodystrophien an der Injektionsstelle bei zu häufiger Injektion an der gleichen Stelle. Sehr selten schwere systemische allergische Reaktion. Bei rascher Besserung der Blutzuckerwerte gelegentlich vorübergehende Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie oder selten vorübergehende Nervenschmerzen. **Verschreibungspflichtig. Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsvaerd, Dänemark. Stand:** Februar 2011

Victoza® 6 mg/ml Injektionslösung in einem Fertigpen. *Wirkstoff:* Liraglutid. **Zusammensetzung:** *Arzneilich wirksamer Bestandteil:* 6 mg/ml Liraglutid. Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), hergestellt durch rekombinante DNS-Technologie in *Saccharomyces cerevisiae*. *Sonstige Bestandteile:* Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Propylenglykol, Phenol, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Behandlung des Typ 2 Diabetes mellitus in Kombination mit Metformin und/oder einem Sulfonylharnstoff oder in Kombination mit Metformin und einem Thiazolidindion, wenn trotz maximal verträglicher Dosis bei der Metformin- oder Sulfonylharnstoff-Monotherapie oder trotz Therapie mit 2 oralen Antidiabetika keine ausreichende Blutzuckerkontrolle erreicht werden kann. **Art der Anwendung:** Der Pen wurde für die Verwendung mit NovoFine® oder NovoTwist® Einweg-Injektionsnadeln entwickelt. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile, Typ 1 Diabetes, diabetische Ketoazidose, bestehende oder geplante Schwangerschaft, Stillzeit. Die Anwendung von Victoza® wird bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung, Leberfunktionsstörung, entzündlichen Darmkrankheiten und diabetischer Gastroparese, Patienten unter 18 Jahren, Patienten mit Insulintherapie nicht empfohlen. Bei Verdacht auf eine Pankreatitis ist Victoza® abzusetzen. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Vorübergehende Übelkeit u. Durchfall. Häufig: Hypoglykämie, Erbrechen, Verstopfung, abdominale Beschwerden (z. B. Schmerzen und Spannungsgefühl), Dyspepsie, Kopfschmerzen, Erkältung, Bronchitis, Anorexie, verminderter Appetit, Schwindel, Gastritis, virale Gastroenteritis, Blähungen, gastroösophageale Refluxkrankheit, Zahnschmerzen, Erschöpfung, Fieber, Antikörperbildung, Reaktionen an der Injektionsstelle, Erhöhung der Calcitonin-Konzentration im Blut. Gelegentlich: Pankreatitis, Neoplasmen der Schilddrüse, Struma. Selten: Angioödem. **Verschreibungspflichtig. Novo Nordisk A/S, Novo Allé, 2880 Bagsvaerd, Dänemark. Stand:** Januar 2010