

# Kriterien zur Erfassung des individuellen Hypoglykämierisikos bei Patienten mit Diabetes mellitus – Hinweise für die Einschätzung im klinischen Alltag

*Helmut Anderten<sup>1</sup>, Ulrich Flintzer<sup>2</sup>, Stefan Gölz<sup>3</sup>, Detlef Kobusch<sup>4</sup>, Stephan Kress<sup>5</sup>, Gerd Nitzsche<sup>6</sup>, Bernd-M. Scholz<sup>7</sup>, Frank Stelzner<sup>8</sup>, Christian Toussaint<sup>9</sup>, Peter Bramlage<sup>10</sup>, Tobias Wiesner<sup>11</sup>*

# Kriterien zur Erfassung des individuellen Hypoglykämierisikos bei Patienten mit Diabetes mellitus – Hinweise für die Einschätzung im klinischen Alltag

Helmut Anderten<sup>1</sup>, Ulrich Flintzer<sup>2</sup>, Stefan Gölz<sup>3</sup>, Detlef Kobusch<sup>4</sup>, Stephan Kress<sup>5</sup>, Gerd Nitzsche<sup>6</sup>, Bernd-M. Scholz<sup>7</sup>, Frank Stelzner<sup>8</sup>, Peter Bramlage<sup>9</sup>, Tobias Wiesner<sup>10</sup>

## RATIONALE

Der gesunde Erwachsene hält den Blutzucker durch das Wechselspiel der Peptidhormone Glukagon (katabol) und Insulin (anabol) in einem engen Bereich zwischen 3,9 und 5,5 mmol/l (70 bis 99 mg/dl). Werte von 8,9 mmol/l (160 mg/dl) sollten auch nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit nicht überschritten werden, bzw. sollten die Werte 2 Stunden nach dem Essen auf Werte unter 7,8 mmol/l (140 mg/dl) kapillär zurückkehren.

Hypoglykämien stellen mit einer Inzidenz von etwa 14 % (35) in Deutschland ein relativ häufiges, oft aber nicht richtig eingeschätztes Problem mit einer Gefährdung der Patientensicherheit dar. Bei nachlassender Betazellfunktion

1. Praxis Anderten-Krok & Partner, Große Klausenburg 5, 31139 Hildesheim; E-Mail: dr.h.anderten@t-online.de

2. Praxis Flintzer, Ärztehaus an der Marienkirche, 17033 Neubrandenburg; E-Mail: u.flintzer@medizin-nb.de

3. Diabetes Schwerpunktpraxis Esslingen, Schelztorstraße 42, 73728 Esslingen; E-Mail: goelz@diabetes-esslingen.de

4. Gemeinschaftspraxis Gesenhoff Heine Kobusch, Präsidentenstraße 44, 59192 Bergkamen; E-Mail: d.kobusch@internistenteam.info

5. Diabeteszentrum, Vinzentius Krankenhaus, Cornichonstraße 4, 76829 Landau; E-Mail: kress.innere@vinzentius.de

6. Praxismgemeinschaft Im Kleinen Biergrund, Kleiner Biergrund 31, 63065 Offenbach am Main; E-Mail: nitzsche@diabetologie-offenbach.de

7. Diabetologische Schwerpunktpraxis Harburg, Am Wall 1, 21073 Hamburg; E-Mail: bernd-m.scholz@diabetologie-harburg.de

8. Praxis Dr. Stelzner, Bahnhofstraße 5b, 08115 Lichtenanne; E-Mail: info@diabetes-zwickau.de

9. Institut für Pharmakologie und Präventive Medizin, Menzelstraße 21, 15831 Mahlow; E-Mail: peter.bramlage@ippmed.de

10. MVZ Stoffwechsellmedizin Leipzig, Prager Straße 34, 04317 Leipzig; E-Mail: tobias.wiesner@stoffwechsellmedizin-leipzig.de

## ABSTRACT

*Hypoglycaemia, and severe hypoglycaemia in particular, is a patient individual risk in type-2-diabetes. There is a number of different risk factors, resulting in an increased risk for (severe) hypoglycaemia. Because of a trend for a more individualized medicine, the art of medicine is to identify high-risk patients and to reduce the risk by preventive measures and an adequate selection of suitable antidiabetic drugs.*

*While there is a number of published risk factors for the development of hypoglycaemia, there is, to our knowledge, no comprehensive risk score to assess the individual risk for the development of hypoglycaemia. In a group of general practitioners, internists and diabetologists, we have screened the theoretical background and developed a risk score that we judged to be relevant for clinical practice. The score takes into account five „major“ criteria (history of severe hypoglycaemia with aid, hypoglycemia unawareness, eGFR < 30 ml/min, dementia/cognitive impairment, geriatric patients) which on its own and eight „minor“ criteria (history of symptomatic or documented hypoglycemia, eGFR < 60 ml/min, duration of diabetes > 10 years, age > 70 years, BMI < 22 kg/m<sup>2</sup>, autonomic neuropathy/gastroparesis, polypharmacy/> 6 drugs, lack of diabetes education) only in the context of other criteria increased hypoglycaemia risk.*

*With this score we want to provide all physicians treating patients with type 2 diabetes in private practice with a questionnaire for the assessment of the risk of hypoglycemia.*

**Keywords:** severe hypoglycaemia, typ-2-diabetes, individualized medicine, pharmacotherapy, hypoglycaemia risk factor, score, primary prevention

## ZUSAMMENFASSUNG

*Hypoglykämien, insbesondere schwere Hypoglykämien, treten bei Typ-2-Diabetes individuell mit unterschiedlicher Häufigkeit auf. Es gibt eine Reihe von verschiedenen Risikofaktoren, die die Auftretenswahrscheinlichkeit von (schweren) Hypoglykämien beeinflussen. In einer immer mehr individualisierten Medizin besteht nun die ärztliche Kunst darin, Hochrisikopatienten zu detektieren und das Risiko durch präventive Maßnahmen einschließlich der adäquaten Selektion geeigneter Medikamente zu reduzieren.*

*Während es eine Reihe von beschriebenen Risikofaktoren für die Entwicklung von Hypoglykämien gibt, wurde nach unserem Kenntnisstand bislang kein Risikoscore vorgestellt, mit dem das Patienten-individuelle Risiko für die Entwicklung von Hypoglykämien abgeschätzt werden kann. Wir als eine Gruppe von Allgemeinärzten, Internisten und Diabetologen haben uns daher die theoretischen Grundlagen erarbeitet und aus den gewonnenen Daten einen für die praktisch-klinische Tätigkeit relevanten Risikoscore entwickelt. Der Score berücksichtigt fünf „Major“ Kriterien (anamnestisch schwere Hypoglykämien mit Fremdhilfe, Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung, Niereninsuffizienz eGFR < 30 ml/min, Demenz/kognitive Funktionsstörung, geriatrische Patienten) die für sich alleine und acht „Minor“ Kriterien (anamnestisch symptomatische oder dokumentierte Hypoglykämien, Niereninsuffizienz eGFR < 60 ml/min, Diabetesdauer > 10 Jahre, Alter > 70 Jahre, BMI < 22 kg/m<sup>2</sup>, autonome Neuropathie/Gastroparese, Polypharmazie/> 6 Medikamente, fehlende Diabetesschulung) die nur im Kontext mit anderen Kriterien ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko anzeigen.*

*Mit diesem Score stellen wir allen Ärzten, die in der niedergelassenen Praxis Patienten mit Typ-2-Diabetes behandeln, einen Fragebogen zur Erfassung des Hypoglykämie-Risikos zur Verfügung.*

**Schlüsselworte:** schwere Hypoglykämie, Typ-2-Diabetes, individualisierte Medizin, Pharmakotherapie, Hypoglykämie-Risikofaktoren, Score, Primärprävention

geht meist auch die vor einer Hypoglykämie schützende Glukagonsekretion verloren. Grundsätzlich haben alle Patienten mit Diabetes ein gewisses Hypoglykämie-Risiko, jedoch ist das Ausmaß des Risikos individuell unterschiedlich. In Abhängigkeit vom Insulinregime und der Art des Insulins birgt die Insulintherapie ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko. Daneben vermitteln auch Medikamente wie Sulfonylharnstoffe oder Glinide ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien. Daher ist eine individuelle Anpassung der antidiabetischen Pharmakotherapie unter Berücksichtigung der Blutzuckerzielwerte notwendig.

Von einer Hypoglykämie spricht man bei einem zu niedrigen Blutzuckerwert, der je nach Definition 2,8 bis 3,9 mmol/l (50 bis 70 mg/dl) unterschreitet (16,34). Hypoglykämien sind in der Regel von klinischen (neurologischen) Symptomen begleitet (**Tabelle 1**), können bei älteren Patienten oder solchen mit wiederholten Hypoglykämien aber auch weitgehend asymptomatisch verlaufen (6,29). Sie können in Extremsituationen mit Bewußtseins Eintrübung und Koma einhergehen und unbehandelt auch tödlich ausgehen (18).

Daher war es unser Ziel, eine Checkliste bzw. einen Score zur Erfassung des Patienten-individuellen Risikos zu entwickeln. Dieser soll es ärztlichen Kollegen in auf Diabetes spezialisierten Praxen als auch in Allgemeinarztpraxen ermöglichen, Patienten mit einer erhöhten Gefährdung für Hypoglykämien zu identifizieren und damit entsprechend auch therapeutisch reagieren zu können. Die vorliegende Übersicht verankert den vorgeschlagenen Score in der Literatur und reflektiert die Ergebnisse der praktischen Anwendung des Scores in der ärztlichen Praxis.

## METHODIK

Eine systematische Literaturrecherche in PubMed (www.pubmed.org) am 23. Oktober 2014 ergab mit den Stichworten „hypoglycaemia“, „diabetes“, „type 2“ und „humans“ 4272 Treffer. Eine weitere Eingrenzung auf Arbeiten mit dem Stichwort „hypoglycaemia“ im Titel schränkte die Auswahl auf 222 Arbeiten ein. Die Abstracts dieser Arbeiten wurden gesichtet und im Hinblick

auf ihre Aussagekraft bezüglich Hypoglykämien bewertet. Darüber hinaus wurden die entsprechenden Literaturverzeichnisse auf weitere relevante Arbeiten untersucht. Diese Sichtung resultiert in 39 für unsere Arbeit wichtige Publikationen.

Die bei dieser Literaturrecherche gefundenen Arbeiten wurden hinsichtlich Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hypoglykämie durchgesehen und in „Major“ und „Minor“ Kriterien unterteilt. Diese Klassifizierung wurde im Konsens von zehn klinisch erfahrenen Kollegen aus der Allgemeinmedizin/Diabetologie vorgenommen. Dabei wurden „Major“-Kriterien als sol-

Typ-2-Diabetes mellitus assoziiert oder durch eine (nicht antidiabetische) Pharmakotherapie bedingt.

## KLASSIFIZIERTE KRITERIEN FÜR EIN ERHÖHTES HYPOGLYKÄMIE RISIKO

### Anamnestische Hypoglykämien

Hypoglykämien in der Anamnese weisen auf eine erhöhte Gefährdung für die Entwicklung weiterer Hypoglykämien hin. Wir sind der Meinung,

**TABELLE 1: Typische Symptome einer akuten Hypoglykämie**

<i>Autonom</i>	<i>Neuroglykopenisch</i>	<i>Unspezifisch</i>
<i>Schwitzen</i>	<i>Verwirrung</i>	<i>Übelkeit</i>
<i>Herzklopfen</i>	<i>Benommenheit</i>	<i>Schwindel</i>
<i>Tachykardie</i>	<i>Sprachstörungen</i>	<i>Kopfschmerzen</i>
<i>Tremor</i>	<i>Sehstörungen</i>	
<i>Hungergefühl</i>	<i>Einschränkung der Koordination</i>	
	<i>Paresen</i>	
	<i>Psychotische oder delirante Zustände</i>	
	<i>Krampfanfälle</i>	
	<i>Koma</i>	

che Faktoren definiert, die alleine und unabhängig von anderen Begleitumständen ein sehr hohes Risiko für die Entwicklung von Hypoglykämien anzeigen. Als „Minor“-Kriterien wurden solche Faktoren klassifiziert, die für sich alleine nur mit einer geringen Risikoerhöhung assoziiert sind, die aber zusammen mit einem „Major“-Kriterium oder zusammen mit mindestens zwei weiteren „Minor“-Kriterien ein hohes Hypoglykämierisiko nahelegen. Von einem mittleren Risiko wurde ausgegangen, wenn zwei „Minor“-Kriterien auf einen Patienten zutreffen.

Darüber hinaus wurden weitere Begleitfaktoren identifiziert, die das Hypoglykämierisiko unterschiedlich stark beeinflussen können. Diese sind entweder für sich alleine genommen bei gesunden Personen kein Risiko für die Entwicklung einer Hypoglykämie, sind mit anderen Erkrankungen als einem

*dass schwere Hypoglykämien definiert als Hypoglykämien mit Notwendigkeit von Fremdhilfe aufgrund der deutlichen Risikoerhöhung als „Major“-Kriterium gewertet sollten.* Belege für diese Einschätzung finden sich unter anderem in einer Arbeit von Davis (13), der in einer longitudinalen Beobachtungsstudie insgesamt 616 Patienten mit Typ-2-Diabetes im Hinblick auf die Entwicklung von schweren Hypoglykämien (mit Notwendigkeit einer ärztlichen Intervention / einer Krankenhausaufnahme) über einen Zeitraum von etwa 6,4 Jahren untersuchte. Aus einer Reihe von weiteren unabhängigen Prädiktoren für die Entwicklung einer Hypoglykämie waren anamnestische schwere Hypoglykämien mit einem relativen Risiko von 4,24 (95 % Konfidenzintervall von 1,68 bis 10,72) mit der stärksten Risikoerhöhung verbunden. *Da aber sym-*

*ptomatische Hypoglykämien oder dokumentierte Blutglukosewerte <3,9 mmol/l (70 mg/dl)* (WHO-Definition) ebenfalls mit der Entwicklung weiterer Hypoglykämien in Verbindung gebracht werden (14), stufen wir diese als „*Minor*“-Kriterium ein.

### **Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung**

Anamnestische Hypoglykämien sind von besonderer Bedeutung, wenn es um die Entwicklung einer Störung der Hypoglykämie-Wahrnehmung geht. Das Patientenalter als auch die Diabetesdauer spielen eine besondere Rolle, wenn es um Wahrnehmungsstörungen für eine Hypoglykämie geht (6). Wiederholte Hypoglykämien führen nämlich zu einer Erhöhung der Wahrnehmungsschwelle, die mit einer bis zu 9-fach erhöhten Rate an schweren Hypoglykämien verbunden sein kann (2,19). Diese Patienten können zum Teil Blutzuckerwerte unter 2,0 mmol/l (36 mg/dl) ohne spezifische Symptome aufweisen. Wahrnehmungsstörungen können aus Erfahrungsberichten der Patienten (niedrige Blutzuckerwerte ohne entsprechende Symptomatik) oder durch die Verwendung eines entsprechenden Fragebogens z. B. der Diabetes-Akademie Bad Mergentheim (unter [www.hypos.de](http://www.hypos.de)) evaluiert werden. Wahrnehmungsstörungen sind durch eine langfristig gute (aber nicht zu niedrige) Blutzuckereinstellung wieder zu beseitigen. Wir stufen *Störungen der Hypoglykämie-Wahrnehmung* als „*Major*“-Kriterium ein.

### **Niereninsuffizienz**

Einschränkungen der Nierenfunktion sind bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien verbunden (26). Nach 10 Jahren Diabetesdauer ist bei 25 % aller Diabetiker eine Mikroalbuminurie nachweisbar, 5 % haben eine Makroalbuminurie und 0,8 % eine Einschränkung der Nierenfunktion im Sinne einer Niereninsuffizienz. Bereits eine leichte Einschränkung der Nierenfunktion mit einer geschätzten GFR von <60 mL/min führt zu einer Einschränkung in der Auswahl verfügbarer Antidiabetika und zu deren Akkumulation (10). Wir stufen die *leichte Niereninsuffizienz (eGFR <60 mL/*

*min)* daher als „*Minor*“-Kriterium ein. Sinkt die GFR dagegen weiter auf *Werte von <30 mL/min* steigt die Gefahr von Hypoglykämien weiter (26) und wir stufen diese daher als „*Major*“-Kriterium ein.

### **Demenz oder Kognitive Funktionsstörungen**

*Demenz oder kognitive Funktionsstörungen* sind bei Patienten mit Typ-2-Diabetes häufig (7,38). Dabei können wiederholte Hypoglykämien zur Entwicklung einer Demenz führen, die wiederum das Risiko für Hypoglykämien erhöht. Mit 34,4 % war unter den Teilnehmern der **Health ABC Studie** die Prävalenz der Demenz bei Diabetikern mit Hypoglykämien etwas doppelt so häufig wie bei Diabetikern ohne entsprechende Komplikationen (17,6 %). Andererseits war die Prävalenz einer Demenz bei Diabetikern mit einer höheren Rate an Hypoglykämien verbunden (Hazard Ratio 3,1). Daher spielt die Demenz eine zentrale Rolle als Hinweis auf Hypoglykämien oder deren spätere Entwicklung und wir haben diese als „*Major*“-Kriterium eingestuft.

### **Alter des Patienten**

Das Alter eines Patienten per se ist keine Erkrankung, allerdings geht mit dem Alterungsprozess häufig eine Einschränkung verschiedener Körperfunktionen und der geistigen Leistungsfähigkeit einher (Nieren- und Leberinsuffizienz, kognitive Leistungsdefizite bis zur Demenz etc.). Dass daher die Hypoglykämierate bei Patienten mit Diabetes und zunehmenden Alter ansteigt ist nicht überraschend (6,7,19). Wir stufen daher ein **Alter ab 70 Jahren** als „*Minor*“-Kriterium für die Entwicklung von Hypoglykämien ein. Das skizzierte Risiko steigt deutlich an, wenn Patienten ab 70 Jahre zusätzlich eine Geriatrie-typische Multimorbidität (mit entsprechender Polymedikation) aufweisen, oder wenn Patienten über 80 Jahre alt werden und damit eine alterstypisch erhöhte Vulnerabilität aufweisen (6,30,39). Hinzu kommt die häufige Polypharmazie von geriatrischen Patienten, die durch Wechselwirkungen in der Wirkung oder der renalen Elimination zu einem erhöhten Hypo-

glykämie-Risiko führt. Wir stufen *geriatrische Patienten* daher als Hochrisikopopulation („*Major*“-Kriterium) ein. Problematisch ist die bei älteren Patienten häufig zu beobachtende erhöhte Schwelle für die Erkennung von Hypoglykämien mit fehlender typischer oder „maskierter“ Symptomatik, die die Einleitung einer spezifischen Therapie verhindert (19).

### **Diabetesdauer > 10 Jahre**

Die Häufigkeit von Hypoglykämien nimmt mit steigender Diabetesdauer zu. In der UKPDS Studie war die Häufigkeit von schweren Hypoglykämien in den ersten 9 Jahren der Erkrankung weitgehend stabil, erhöhte sich danach aber deutlich (1). Dabei wurde das Risiko von einer Reihe von Patientenvariablen beeinflusst und durch die Auswahl der Pharmakotherapie (Sulfonylharnstoffe, Insulin) und niedrige Blutzuckerzielwerte erhöht (19). Da die Diabetesdauer möglicherweise nicht allein, sondern im Zusammenhang mit anderen Variablen auf ein erhöhtes Hypoglykämie-Risiko hinweist, werten wir eine **Diabetesdauer von > 10 Jahren** als „*Minor*“-Kriterium.

### **Body Mass Index <22 kg/m<sup>2</sup>**

In einer ganzen Reihe von Analysen wurde ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Hypoglykämien und dem Körpergewicht bzw. dem auf die Größe normierten Gewichts (Body Mass Index, BMI) dokumentiert (3,7,24,28,32). So wurden bei älteren Patienten mit einem **BMI <22 kg/m<sup>2</sup>** ein 6-fach höheres Risiko für schwere Hypoglykämien im Vergleich zu Patienten mit höherem BMI gefunden (7). Diese Risikoerhöhung wurde häufig in Datensätzen von Patienten mit Applikation von Insulin gesehen. Sie ließ sich darüber hinaus in einer kürzlich durchgeführten Metanalyse von klinischen Studien zum Thema bestätigen (32). Zu den mechanistischen Ursachen dieser erhöhten Vulnerabilität von Patienten mit niedrigem BMI gibt es noch zu wenig Daten, allerdings wird eine erhöhte Insulinsensitivität vermutet, die zu einem erhöhten Hypoglykämie-Risiko bei externer Zufuhr von Insulin führt. Wir stufen daher einen niedrigen BMI als „*Minor*“-Krite-

rium für die Entwicklung von Hypoglykämien ein.

### **Autonome Neuropathie / Gastroparese**

Das Vorliegen einer autonomen Neuropathie kann Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörungen bei Patienten mit Typ-2-Diabetes begünstigen (36). Allerdings gibt es für diesen Zusammenhang bislang wenig belastbare Daten. Während erste Arbeiten von Ryder (27) und Hepburn (20) von einem fehlenden Zusammenhang zwischen Hypoglykämie und autonomer Neuropathie berichteten, werden diese in neueren Analysen durchaus gesehen und auf Unzulänglichkeit der früheren Daten hingewiesen (5,15,36). Gastroparesen auf der anderen Seite, die eine häufige Komplikation bei Patienten mit Typ-2-Diabetes sind, führen zu einer zeitlich verminderten Glukoseaufnahme bei unveränderter Insulinwirkung und so zu einem gehäuftem Auftreten von Hypoglykämien (33). Wir stufen daher *autonome Neuropathie/Gastroparese* als „*Minor*“-Kriterium für die Entwicklung von Hypoglykämien ein.

### **Polypharmazie (>6 Medikamente)**

Medikamente sind die häufigste Ursache von Hypoglykämien bei Erwachsenen (8,22). Auslösend sind häufig regelmäßig im Praxisalltag eingesetzte Medikamente wie NSAIDs, Analgetika, Antibiotika, Antiarrhythmika, Antidepressiva und andere. Sie führen zu einer Freisetzung von Insulin, einer verminderten Metabolisierung von Insulin oder wirken sich anderweitig auf den Glukosestoffwechsel aus. Insbesondere dann, wenn diese Medikamente bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und antidiabetischer Medikation verabreicht werden, können sie zu unerwünschten Wirkungen, einschließlich schweren Hypoglykämien führen (4). Da diese Nebenwirkungen nur in bestimmten, häufig auch vermeidbaren *Medikamentenkombinationen* auftreten stufen wir die Polypharmazie als „*Minor*“-Kriterium ein.

### **Fehlende Diabetesschulung**

Abschließend verweisen wir auf die Notwendigkeit einer adäquaten Dia-

betesschulung, insbesondere wenn es um Patienten mit Gabe von Insulin geht. Die Wirksamkeit einer solchen Schulung zur Verhinderung von Hypoglykämien wurde in einer Kohorte von Patienten mit Typ 1 Diabetes untersucht, die sich einem spezifischen Schulungsprogramm unterzog (21,25). Wir schlagen daher vor, die *fehlende Diabetesschulung* als „*Minor*“-Kriterium für die Entwicklung von Hypoglykämien heranzuziehen und eine entsprechende Schulung für Typ-2-Diabetiker durchzuführen (z. B. „BOT leben“).

## **WEITERE KRITERIEN, DIE DAS HYPOGLYKÄMIE-RISIKO BEEINFLUSSEN**

Neben den zuvor skizzierten Kriterien zur Identifizierung eines erhöhten Hypoglykämie-Risikos bei Patienten mit Typ-2-Diabetes gibt es eine Reihe von weiteren Faktoren, die zu einem solchen Risiko beitragen, ohne ihrerseits Diabetes spezifisch zu sein. Dazu gehört erhöhter Alkoholkonsum mit der assoziierten Malnutrition, stark wechselnde Lebensstile (im Sinne von Ernährung, Arbeit, körperlicher Aktivität), psychische Erkrankungen mit ggf. unzuverlässiger Einnahme der antidiabetischen Medikation, die Änderung oder das Absetzen einer Steroidtherapie oder endokrine Erkrankungen. Diese sollen der Vollständigkeit halber genannt sein, sie sind aber nicht Bestandteil des von uns vorgestellten Scores.

## **MASSNAHMEN ZUR REDUKTION DES HYPOGLYKÄMIE-RISIKOS**

Maßnahmen zur Reduktion des individuellen Hypoglykämie-Risikos wurden kürzlich von einer Arbeitsgruppe der American Diabetes Association beschrieben (31) und in der *Tabelle 2* zusammengefasst (17). Auch diese Übersicht betont einmal mehr und erneut, wie wichtig eine adäquate Schulung von Patienten und deren Angehörigen ist, um typischen Gefahrensituationen aus dem Weg zu gehen, oder diese aktiv zu kontrollieren. Eine einfache

Basisschulung für Diabetiker ist hier nicht ausreichend, um mit Hypoglykämien adäquat umgehen zu können. Auf der anderen Seite haben auch spezialisierte Zentren häufig nicht die personellen und zeitlichen Ressourcen, um Patientenschulungen, Ernährungshinweise, Hinweise zur körperlichen Aktivität und zur Messung des Blutzuckers in notwendigem Umfang zu vermitteln. Darüber hinaus bedarf es konkreter Handlungsanweisungen für Patienten, die die Fähigkeit zur Wahrnehmung von Hypoglykämien verloren haben (11).

## **DISKUSSION**

Checklisten oder Risikoscores zur Einschätzung von individuellen Patientenrisiken werden in der Regel auf der Basis von Datensätzen aus großen, randomisierte klinischen Studien oder epidemiologischen Daten entwickelt. Sie sollten idealerweise regelhaft in mindestens einem weiteren Datensatz reproduzierbar sein. Scores scheitern aber häufig in Klinik und Praxisalltag an ihrer Akzeptanz, weil die Variablen zu komplex und partiell nur mit Aufwand erhebbar sind.

Um dieser Problematik zu begegnen haben wir die aus einer systematischen Literaturrecherche identifizierten Risikokriterien in einem einfachen Risikoscore zusammengefasst und werden diesen im Praxisalltag testen. Uns erscheint es wichtig, den Score weniger aus dem Blickwinkel der Evidenzbasierung zu betrachten, sondern aus dem praktischen Aspekt für die klinische Arbeit.

Darüber hinaus haben wir uns für eine semiquantitative Darstellung der relativen Risiken entschieden, da die zugrunde liegende Literatur zwar Hinweise auf das relative Risiko gibt, deren Zusammenführung aus verschiedenen Datensätzen aber zwangsläufig zu einer Verzerrung der relativen Bedeutung der Kriterien führen würde. Statt dessen haben wir es vorgezogen, eine Einteilung des Variablen in „*Major*“- und „*Minor*“-Kriterien vorzunehmen, bei der ein „*Major*“-Kriterium für sich alleine, „*Minor*“-Kriterien aber nur im Kontext mit anderen Faktoren auf ein erhöhtes Risiko für Hypoglykämien hinweisen. Zu einer Reihe von Kriterien

## TABELLE 2: Massnahmen zur Verhinderung von Hypoglykämien (30)

### Patientenschulung

Erkennen von Hypoglykämie assoziierten Symptomen

Effektive Behandlung einer Hypoglykämie

Diskussion von Hypoglykämien bei Visiten

- Häufigkeit
- Schweregrad
- Symptome und Wahrnehmung
- Analyse der Ereignisse (Ursachen, Zeitpunkt, Alkoholkonsum?, etc.)

Kenntnis der Pharmakokinetik von Medikamenten

Formelles Training vor allem von Insulinpatienten

Hypoglykämie-Wahrnehmungstraining

### Ernährungshinweise

Kenntnis des Gehalts an Kohlenhydraten von Lebensmitteln

Vorhersagbare Mahlzeiten

Flexible Handhabung von Insulin Regime und/oder Dosierung

Traubenzucker zur Behandlung akuter Hypoglykämien

### Körperliche Aktivität

Erkennung von potentiellen Risiken (Art, Dauer und Zeitpunkt körperlicher Aktivität)

Blutzuckermonitoring adaptiert an körperliche Aktivität

Prophylaktische Zwischenmahlzeiten

Anpassung der Insulindosis

### Blutzuckermessung

Regelmäßiges und bedarfsgerechte Messung mit Eintragungen im Tagebuch, Speichermöglichkeit für das Blutzuckermessgerät

- Kapilläres Blutzuckermessgerät
- Echtzeit kontinuierliche Blutzuckermessung (mit Alarmgrenzen)

In Anlehnung an die Arbeitsgruppe der American Diabetes Association und der Endocrine Society

(wie z. B. Leberinsuffizienz, Herzinsuffizienz, Depression) konnten wir in der Diskussion keinen Konsens finden und haben uns daher entschlossen, diese für unseren Hyposcore nicht zu berücksichtigen.

Abschließend haben wir davon Abstand genommen, dezidierte Therapieziele im Sinne von Blutzuckerzielkorridoren zu benennen oder konkrete Empfehlungen zur Adaption der antidiabetischen Pharmakotherapie zu geben, da es aus unserer Sicht dazu vielfältige Literatur vor allem in der Form von Leitlinienempfehlungen und Positionspapieren gibt (9,23). Spezifische Empfehlungen zum Thema Hypoglykämien gibt es von der Endocrine Society (12) und der britischen Diabetes Gesellschaft (37).

## AUSBLICK

Der vorgestellte Hypoglykämie Score sollte nach unserer Einschätzung durch die Autoren des Papiers und weitere Kollegen auf Praxistauglichkeit im ärztlichen Alltag getestet werden. Mit den Vorbereitungen dazu haben wir bereits angefangen und werden diese Daten nach Abschluss vorlegen. Ziel ist die Bestätigung der Praktikabilität im klinischen Alltag.

Eine erste Testung an 57 Patienten, die aufgrund einer schweren Hypoglykämie stationär aufgenommen worden waren, wurde der Hypo Score retrospektiv angewandt. Dabei waren die Daten von 12 Personen für eine Erhebung des Hyposcores nicht ausrei-

chend vollständig. Bei den verbleibenden 45 Patienten konnte eine schwere Hypoglykämie retrospektiv präzise vorhergesagt werden, wobei 23 Personen durch die Erfüllung mehrerer Minor-Kriterien und 22 Personen durch Major-Kriterien identifiziert wurden.

## SCHLUSSFOLGERUNG

Hypoglykämien sind bei Patienten mit Typ-2-Diabetes eine häufige Komplikation der antidiabetischen Pharmakotherapie. Mit unserem Hyposcore stellen wir allen Ärzten, die in der niedergelassenen Praxis Patienten mit Typ-2-Diabetes behandeln, einen Fragebogen zur Erfassung des Hypoglykämie-Risikos zur Verfügung. Wir erwarten uns von diesem Score eine verbesserte „Awareness“ auch der Behandler, daraus resultierend auch eine größere Therapie-sicherheit und möchten damit helfen, eine Wahrnehmungslücke in der Versorgung von Patienten mit Typ-2-Diabetes zu schließen.

Bezugsquelle der Checkliste zur Erfassung des individuellen Hypoglykämie-Risikos: Die Checkliste zur Erfassung des individuellen Hypoglykämie-Risikos kann unter [www.bot-leben.de](http://www.bot-leben.de) frei heruntergeladen werden.

## REFERENZEN

1. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
2. Amiel SA, Dixon T, Mann R, Jameson K. Hypoglycaemia in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2008; 25: 245-254.
3. Bastyr EJ, 3rd, Huang Y, Brunelle RL, Vignati L, Cox DJ, Kotsanos JG. Factors associated with nocturnal hypoglycaemia among patients with type 2 diabetes new to insulin therapy: experience with insulin lispro. *Diabetes Obes Metab* 2000; 2: 39-46.
4. Ben Salem C, Fathallah N, Hmouda H, Bouraoui K. Drug-induced hypoglycaemia: an update. *Drug Saf* 2011; 34: 21-45.
5. Bottini P, Boschetti E, Pampanelli S, et al. Contribution of autonomic neuropathy to reduced plasma adrenaline responses to hypoglycemia in IDDM: evidence for a nonselective defect. *Diabetes* 1997; 46: 814-823.
6. Bramlage P, Gitt AK, Binz C, Krekler M, Deeg E, Tschöpe D. Oral antidiabetic treatment in type-2 diabetes in the elderly: balancing the need for glucose control and the risk of hypoglycemia. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 122.

7. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, et al. Severe hypoglycaemia and cognitive impairment in older patients with diabetes: the Fremantle Diabetes Study. *Diabetologia* 2009; 52: 1808-1815.
8. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011; 365: 2002-2012.
9. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), (AWMF) AdWMF. Nationale Versorgungsleitlinie Therapie des Typ-2-Diabetes – Langfassung, 1. Auflage. Version 3. 2013, zuletzt geändert: April 2014, 2014: [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2\\_therapie](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_therapie).
10. Corsonello A, Pedone C, Corica F, Mazzei B, Mari V, Incalzi RA. Estimating glomerular filtration rate might help to avoid hypoglycemia. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1469-1470.
11. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Ritterband L, Clarke W, Kovatchev BP. Prediction of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2007; 30: 1370-1373.
12. 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.
13. Davis TM, Brown SG, Jacobs IG, Bulsara M, Bruce DG, Davis WA. Determinants of severe hypoglycemia complicating type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2240-2247.
14. Duran-Nah JJ, Rodriguez-Morales A, Smitheeram J, Correa-Medina C. Risk factors associated with symptomatic hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus patients. *Rev Invest Clin* 2008; 60: 451-458.
15. Fanelli C, Pampanelli S, Lalli C, et al. Long-term intensive therapy of IDDM patients with clinically overt autonomic neuropathy: effects on hypoglycemia awareness and counterregulation. *Diabetes* 1997; 46: 1172-1181.
16. Frier BM. Defining hypoglycaemia: what level has clinical relevance? *Diabetologia* 2009; 52: 31-34.
17. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* 2014.
18. Hanefeld M, Duetting E, Bramlage P. Cardiac implications of hypoglycaemia in patients with diabetes - a systematic review. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 135.
19. Henderson JN, Allen KV, Deary IJ, Frier BM. Hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. *Diabet Med* 2003; 20: 1016-1021.
20. Hepburn DA, Patrick AW, Eadington DW, Ewing DJ, Frier BM. Unawareness of hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients: prevalence and relationship to autonomic neuropathy. *Diabet Med* 1990; 7: 711-717.
21. Hermanns N, Kulzer B, Ehrmann D, Bergis-Jurgan N, Haak T. The effect of a diabetes education programme (PRIMAS) for people with type 1 diabetes: results of a randomized trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 102: 149-157.
22. Holstein A, Plaschke A, Egberts EH. Clinical characterisation of severe hypoglycaemia—a prospective population-based study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003; 111: 364-369.
23. Kellerer M, Siegel E. Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2013; S2: S103-S240.
24. Kong AP, Yang X, Luk A, et al. Severe hypoglycemia identifies vulnerable patients with type 2 diabetes at risk for premature death and all-site cancer: the Hong Kong diabetes registry. *Diabetes Care* 2014; 37: 1024-1031.
25. Kubiak T, Hermanns N, Schreckling HJ, Kulzer B, Haak T. Evaluation of a self-management-based patient education program for the treatment and prevention of hypoglycemia-related problems in type 1 diabetes. *Patient Educ Couns* 2006; 60: 228-234.
26. Maynard GA, Huynh MP, Renvall M. Iatrogenic Inpatient Hypoglycemia: Risk Factors, Treatment, and Prevention: Analysis of Current Practice at an Academic Medical Center With Implications for Improvement Efforts. *Diabetes Spectrum* 2008; 21: 241-247.
27. Ryder RE, Owens DR, Hayes TM, Ghatei MA, Bloom SR. Unawareness of hypoglycaemia and inadequate hypoglycaemic counterregulation: no causal relation with diabetic autonomic neuropathy. *BMJ* 1990; 301: 783-787.
28. Samann A, Lehmann T, Heller T, et al. A retrospective study on the incidence and risk factors of severe hypoglycemia in primary care. *Fam Pract* 2013; 30: 290-293.
29. Schopman JE, Geddes J, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia and frequency of hypoglycaemia in insulin-treated type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 64-68.
30. Schutt M, Fach EM, Seufert J, et al. Multiple complications and frequent severe hypoglycaemia in 'elderly' and 'old' patients with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2012; 29: e176-179.
31. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013; 36: 1384-1395.
32. Seufert J, Brath H, Pscherer S, Borck A, Bramlage P, Siegmund T. Composite efficacy parameters and predictors of hypoglycaemia in basal-plus insulin therapy—a combined analysis of 713 type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 248-254.
33. Sharma D, Morrison G, Joseph F, Purewal TS, Weston PJ. The role of continuous subcutaneous insulin infusion therapy in patients with diabetic gastroparesis. *Diabetologia* 2011; 54: 2768-2770.
34. 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.
35. Tschöpe D, Bramlage P, Binz C, Krekler M, Deeg E, Gitt AK. Incidence and predictors of hypoglycaemia in type 2 diabetes - an analysis of the prospective DiaRegis registry. *BMC Endocr Disord* 2012; 12: 23.
36. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care* 2003; 26: 1553-1579.
37. Walden E, Stanisstreet D, Jones C, Graveling A. The Hospital Management of Hypoglycaemia in Adults with Diabetes Mellitus, 2013: [http://www.diabetologists-abcd.org.uk/subsite/JBDS\\_IP\\_Hypo\\_Adults\\_Revised.pdf](http://www.diabetologists-abcd.org.uk/subsite/JBDS_IP_Hypo_Adults_Revised.pdf).
38. Yaffe K, Falvey CM, Hamilton N, et al. Association between hypoglycemia and dementia in a biracial cohort of older adults with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 1300-1306.
39. Zeyfang A, Bahrmann A, Wernecke J. Diabetes mellitus im Alter. *Diabetologie und Stoffwechsel* 2012; 7: S163-S169.

## Korrespondenz

Dr. med. Stephan Kress  
Diabeteszentrum,  
Vinzentius Krankenhaus  
Cornichonstr. 4, 76829 Landau  
Tel.: (+49) 63 41-17 22 08  
E-Mail: kress.innere@vinzentius.de

**Beilage in der Ausgabe Diabetes, Stoffwechsel und Herz 6/2014**

**Diabetes  
Stoffwechsel  
und Herz**

**Mit freundlicher Unterstützung der Sanofi-Aventis GmbH Deutschland**