

# Der Diabetologe

Organ der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, des Berufsverbandes Deutscher Internisten,  
des Berufsverbandes Deutscher Endokrinologen und der  
Arbeitsgemeinschaft niedergelassener diabetologisch tätiger Ärzte e.V.

## Elektronischer Sonderdruck für C.A. Schneider

Ein Service von Springer Medizin

Diabetologe 2011 · 7:259–261 · DOI 10.1007/s11428-011-0709-9

© Springer-Verlag 2011

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der  
privaten Homepage und Institutssite des Autors

**C.A. Schneider**

## Medikamentös induzierte Hypoglykämie bei Typ- 2-Diabetes-Patienten

Potenzieller Auslöser kardiovaskulärer Ereignisse

# Medikamentös induzierte Hypoglykämie bei Typ-2-Diabetes-Patienten

## Potenzieller Auslöser kardiovaskulärer Ereignisse

### Erhöhtes Sterblichkeitsrisiko durch maligne Herzrhythmusstörungen

Eine intensive blutzuckersenkende Therapie erhöht das Risiko für Hypoglykämien signifikant, insbesondere wenn insulinotrope Medikamente wie Sulfonylharnstoffe oder Insulin eingesetzt werden. Hypoglykämien verursachen eine Reihe von kardialen Veränderungen (■ **Tab. 1**), die zu einer ungünstigen Prognose von Patienten mit Hypoglykämien beitragen sollen [7].

### ► Hypoglykämien verursachen eine Reihe von kardialen Veränderungen

In der Tat zeigen Daten der Studie Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD), dass eine intensive blutzuckersenkende Therapie im Vergleich mit einer Standardtherapie nicht nur mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko, sondern auch mit einem erhöhten Sterblichkeitsrisiko assoziiert war (■ **Abb. 1**; [1]). Da fast 50% der Todesfälle in ACCORD als plötzlich klassifiziert wurden, ist es denkbar, dass Hypoglykämien maligne Herzrhythmusstörungen wie Kammerflimmern oder Kammerflattern in diesem Kollektiv begünstigt und damit zum erhöhten Sterblichkeitsrisiko beigetragen haben. Dass Hypoglykämien Herzrhythmusstörungen indu-

zieren, wird durch Einzelfallbeobachtungen [8, 5], aber auch prospektive Untersuchungen wahrscheinlich gemacht. In einer aktuellen Untersuchung wurden simultan Blutglukose und Elektrokardiogramm (EKG) über 24 h bei 24 Patienten mit Typ-1-Diabetes untersucht [3]. In dieser Studie konnte das simultane Auftreten von Hypoglykämien und Herzrhythmusstörungen während 62% der hypoglykämischen Phasen dokumentiert werden. Auch Daten einer großen epidemiologischen Studie [2] weisen ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko bei denjenigen Patienten nach, die unter oraler Therapie oder Insulin einen niedrigen Glykohämoglobin- (HbA<sub>1c</sub>-)Wert erreichten. Es ist naheliegend zu vermuten, dass diese Patienten häufiger Hypoglykämien in der Vergangenheit hatten und dass diese evtl. zur erhöhten Sterblichkeit beitragen.

Der Zusammenhang von schweren Hypoglykämien und ungünstiger Prognose wird auch durch eine aktuelle Analyse der Studiendaten der Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation (ADVANCE, [15]) belegt. Das relative Risiko für Tod als Folge einer kardiovaskulären Ursache betrug 2,68 (95%-Konfidenzintervall 1,72–4,19), und auch das Risiko der Gesamtsterblichkeit war signifikant erhöht.

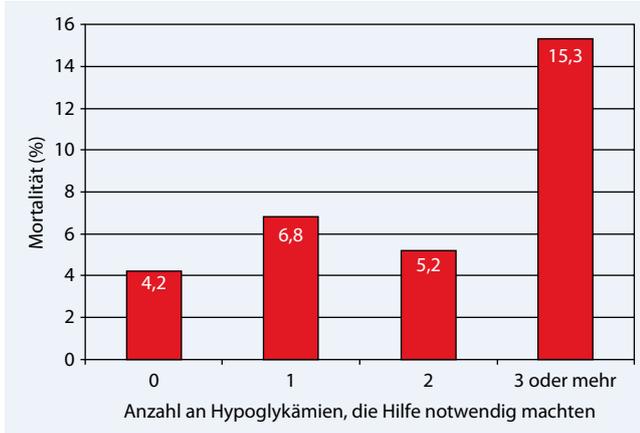
### Uneinheitliche Studienergebnisse

Gegen einen einfachen Zusammenhang zwischen Hypoglykämie und kardiovas-

kulären Ereignissen und erhöhter Sterblichkeit sprechen jedoch die Ergebnisse anderer Studien. So war in großen Interventionsstudien wie im Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) und in der United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) zwar die Inzidenz von Hypoglykämie erhöht; dies war jedoch nicht prognostisch ungünstig in Bezug auf Herzinfarkt und Gesamtsterblichkeit [13]. In UKPDS zeigten die Langzeitdaten sogar einen günstigen prognostischen Effekt trotz der erhöhten Inzidenz von Hypoglykämien während der initialen Studienphase [4]. Auch die Analyse von anderen Studien mit intensiverer Blutzuckersenkung unterstützen nicht die einfache Gleich-

**Tab. 1** Veränderungen bei Hypoglykämien

– Katecholaminanstieg
– Anstieg von Kortikotropin und Kortison
– Zunahme von Kontraktilität und Herzminutenvolumen
– Zunahme des myokardialen Sauerstoffbedarfs
– Hypokaliämie
– Intrazelluläre Kalziumüberladung und Verlängerung des Aktionspotenzials
– ST-Senkungen
– QT-Zeit-Verlängerung
– Induktion von Arrhythmien
– Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität (?)
– Zunahme inflammatorischer Marker (z. B. C-reaktives Protein, Interleukin-6)
– Endotheliale Dysfunktion
– Hyperkoagulabilität



**Abb. 1** ◀ Assoziation zwischen symptomatischer schwerer Hypoglykämie und Mortalität bei Typ-2-Diabetes; retrospektive epidemiologische Analyse der ACCORD-Studie [1]

chung von Hypoglykämie und erhöhtem kardiovaskulären Risiko. So war z. B. in der Heart-2D-Studie [9] das Hypoglykämierisiko unter prandialer Insulintherapie um 36% erhöht; dies bewirkte jedoch keine ungünstige Veränderung kardiovaskulärer Endpunkte. Auch in der Bari-2D-Studie [11] war das Risiko einer schweren Hypoglykämie in der Gruppe mit insulinotroper Medikation um 56% erhöht, ohne dass jedoch die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse ungünstig beeinflusst worden wäre. Die Daten von 27.049 Patienten mit Diabetes und Standard- bzw. intensivierter Therapie wurden in der Control-Group-Metaanalyse zusammengefasst [13]. In dieser Analyse erhöhte eine intensive, blutzuckersenkende Therapie das Risiko einer schweren Hypoglykämie um das 2,48-Fache. Dies war jedoch mit keinem signifikanten Anstieg des Risikos für kardiovaskulären Tod oder Schlaganfall assoziiert; das Risiko eines nichttödlichen Myokardinfarkts war sogar gering vermindert.

Studien, die eine intensive blutzuckersenkende Therapie bei Patienten auf Intensivstationen mit akuten Erkrankungen untersuchten, zeichnen ebenfalls ein uneinheitliches Bild. Daten der Studie Normoglycemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR, [12]) mit 2232 Patienten auf der Intensivstation dokumentierten ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko in der intensiv behandelten Gruppe. Andere Studien konnten diesen Zusammenhang jedoch nicht belegen [14]. Eine aktuelle Metaanalyse von 21 Studien (14.768 randomisierte Patienten, ca. 30% mit Diabetes mellitus) mit intensivierter Insulintherapie (Zielblutglukosewert 90–140 mg/dl,

5–7,8 mmol/l) während stationärer Therapie sieht ein 6-fach erhöhtes Hypoglykämierisiko. Das Sterblichkeitsrisiko [6] blieb jedoch unbeeinflusst. Auch bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt fand sich kein Anhalt für Nutzen oder Schaden einer intensiveren Therapie in dieser aktuellen Metaanalyse.

### Schlussfolgerungen

Zum jetzigen Zeitpunkt ist daher eine einfache und direkte Beziehung von Hypoglykämie und ungünstiger kardiovaskulärer Prognose zwar naheliegend, aber noch nicht eindeutig für Patienten mit Typ-2-Diabetes belegt. Insbesondere ist auch unklar, ob es sich um eine kausale Beziehung handelt oder ob die Hypoglykämie nur ein Surrogatparameter für andere, nicht-bekannt oder nichtbestimmte Pathomechanismen darstellt. Werden die weitgehend neutralen Effekte einer intensiven, blutzuckersenkenden Therapie bezüglich Myokardinfarkt und Tod dem Aufwand, den Kosten (intensive Therapie und Kosten der Behandlung einer Hypoglykämie) und einem möglichen Risiko (ACCORD, ADVANCE) gegenübergestellt, wird man zum jetzigen Zeitpunkt bei Patienten mit fortgeschrittener vaskulärer Erkrankung einer moderaten Blutzuckersenkung mit möglichst seltenen Phasen einer Hypoglykämie den Vorzug geben müssen („primum nil nocere“, zuerst nicht schaden!).

Diesen Ansatz verfolgen auch aktuelle Leitlinien. Die amerikanische Leitlinie des American College of Physicians [10] rät von der intensiven Insulintherapie für Intensivpatienten ab und empfiehlt Blutzuckerzielwerte zwischen 140 und 200 mg/dl (7,8 und 11 mmol/l). Für ambulante Patien-

ten empfiehlt die deutsche Diabetes-Gesellschaft aktuell einen HbA<sub>1c</sub>-Zielwert von <6,5%, wenn dies ohne Hypoglykämien oder Gewichtszunahme erreichbar ist.

### ➤ Aktuell wird bei Patienten mit fortgeschrittener vaskulärer Erkrankung die moderate Blutzuckersenkung favorisiert

Möglicherweise wäre eine Therapie ohne Hypoglykämien mit einem niedrigen HbA<sub>1c</sub>-Zielwert ideal. Moderne blutzuckersenkende Medikamente [Dipeptidylpeptidase- (DPP-)IV-Inhibitoren, „Glucagon-like peptide-1“- (GLP1-)Analoge] in Kombination mit Metformin sind nur noch mit einem geringen Hypoglykämierisiko verbunden. Der prognostische Nutzen einer solchen Kombination für die Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte wird gegenwärtig untersucht.

### Fazit für die Praxis

- Hypoglykämien mit und ohne Symptome sind in der Praxis ein häufiges Phänomen insbesondere bei Patienten, die strikt eingestellt werden sollen.
- Unter dem Eindruck der enttäuschenden Ergebnisse der großen randomisierten Studien der letzten Jahre (ACCORD, VADT, ADVANCE) und verschiedener epidemiologischer Studien ist bei vielen Ärzten die Hypoglykämie wieder als Problem mehr in den Fokus gerückt.
- Ideal wäre eine Therapie, die den HbA<sub>1c</sub>-Wert ohne relevantes Risiko der Hypoglykämien insbesondere für Patienten mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen senkt.
- Unter den verschiedenen blutzuckersenkenden Medikamentenklassen gibt es erhebliche Unterschiede hinsichtlich des Hypoglykämierisikos.
- Moderne blutzuckersenkende Medikamente in Kombination mit Metformin sind nur noch mit einem geringen Hypoglykämierisiko verbunden und sollten daher bevorzugt werden.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. C.A. Schneider



PAN Klinik  
Zeppelinstr. 1, 50667 Köln  
schneider@pan-klinik.de

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Takeda, BUS, Novo.

Literatur

1. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM et al (2010) The association between symptomatic, severe hypoglycemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 340:b4909
2. Currie C, Peters JR, Tynan A et al (2010) Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 375:481–489
3. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston P (2009) Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycemia in type 1 diabetes – „the dead in bed syndrome“ revisited. *Diabetologia* 52:42–45
4. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al (2008) 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 359:1577–1589
5. Isovich AL (1983) Sudden cardiac death due to hypoglycemia. *Am J Emerg Med* 1:28–29
6. Kansagara D, Fu R, Freeman M et al (2011) Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med* 154:268–282
7. Nordin C (2010) The case for hypoglycemia as a proarrhythmic event: basic and clinical evidence. *Diabetologia* 53:1525–1561
8. Odeh M, Oliven A, Bassan H (1990) Transient atrial fibrillation precipitated by hypoglycemia. *Ann Emerg Med* 567:117–118
9. Raz I, Wilson PW, Strojek K et al (2009) Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 32:381–386
10. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R et al (2011) Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 154:260–267
11. The BARI 2D Study Group (2009) A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 360:2503–2515
12. The NICE-SUGAR Study Investigators (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360:1283–1297
13. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ et al, Control Group (2009) Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 52:2288–2298
14. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al (2001) Intensive insulin therapy in the critically ill patient. *N Engl J Med* 345:1359–1367
15. Zoungas S, Patel A, Chalmers J et al (2010) Severe hypoglycemia and risks of vascular events. *N Engl J Med* 363:1410–1418

Diabetologe 2011 · 7:259–261 DOI 10.1007/s11428-011-0709-9  
© Springer-Verlag 2011

C.A. Schneider

Medikamentös induzierte Hypoglykämie bei Typ-2-Diabetes-Patienten. Potenzieller Auslöser kardiovaskulärer Ereignisse

Zusammenfassung

Die medikamentös induzierte Hypoglykämie wird als eine Situation mit einem Blutzuckerwert unter 70 (50) mg/dl [3,9 (2,8) mmol/l] bei Patienten mit Diabetes mellitus definiert. Sie führt zu einer Vielzahl von pathophysiologischen Veränderungen (z. B. Katecholaminanstieg, Hypokaliämie, QT-Zeit-Verlängerung), die potenziell kardial schädigend sind. Daten vieler epidemiologischer und randomisierter Studien legen einen Zusammenhang zwischen der Intensität der Blutzuckereinstellung [niedriger Glykohämoglobin- (HbA<sub>1c</sub>-) Wert], der Häufigkeit von Hypoglykämien und der Wahrscheinlichkeit von kardiovaskulären Ereignissen nahe. Ob es sich hierbei um einen kausalen Zusammenhang oder nur um

ein Begleitphänomen anderer bislang unbekannter Prozesse handelt, ist aktuell unklar. Wenn man die weitgehend neutralen Effekte einer intensiven, blutzuckersenkenden Therapie bezüglich Myokardinfarkt und Tod dem Aufwand, den Kosten und einem möglichen Risiko gegenüberstellt, wird man zum jetzigen Zeitpunkt bei Patienten mit fortgeschrittener vaskulärer Erkrankung einer moderaten Blutzuckersenkung mit möglichst seltenen Phasen einer Hypoglykämie den Vorzug geben müssen.

Schlüsselwörter

Hypoglykämie · Hypoglykämische Agenzien · Herzinfarkt · Glykohämoglobin · Mortalität

Medication-induced hypoglycemia in type 2 diabetes patients. Potential trigger of cardiovascular events

Abstract

A medication-induced hypoglycemia is defined as a blood glucose value of less than 70 mg/dl (50 mg/dl) in patients with diabetes. Hypoglycemia leads to numerous pathophysiological changes, for example rise in catecholamines, hypokalemia and increase in QT duration, which are potentially harmful to the myocardium. Various epidemiological and clinical trials have suggested a relationship between the intensity of blood glucose lowering (low HbA<sub>1c</sub>), the frequency of hypoglycemia and the probability of cardiovascular events. However, it is unclear at the moment if hypoglycemia is causing the increase in cardiovascular events or if hypogly-

cemia is only a metaphenomenon of other as yet unknown processes leading to harmful effects. Considering the neutral effects of a strict glucose lowering therapy on cardiovascular events, the higher costs and the potential harm of an intensive glucose lowering therapy, it might be prudent at the moment to choose a glucose lowering therapy with a low risk of hypoglycemia at least in patients with known cardiovascular diseases.

Keywords

Hypoglycemia · Hypoglycemic agents · Myocardial infarction · Hemoglobin A, glycosylated · Mortality