

Der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen

eingereicht von Prof. Dr. med. M. Nauck

**Untersuchungen zur Definition der klinischen Diagnose
„Hypoglykämie-Problematik“ bei Patienten
mit Typ-1-Diabetes mellitus**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Ines Härtel

aus

Quedlinburg

Göttingen 2012

Diese Dissertation wurde erstellt am Diabeteszentrum
Bad Lauterberg in den Jahren 2003- 2004 unter der
Anleitung von Prof. Dr. M. Nauck

Dekan: Prof. Dr. Heyo K. Kroemer

I. Berichterstatter: Prof. Dr. med. M. Nauck

II. Berichterstatter/in: Prof. Dr. med. Raddatz

Tag der mündlichen Prüfung: 09. Juli 2013

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung und Fragestellung.....	1
1.1	Der Diabetes mellitus Typ 1.....	1
1.2	Hypoglykämien beim Typ -1-Diabetes	4
1.3	Besonders Hypoglykämie- gefährdete Patienten	7
1.4	Behandlung von Hypoglykämien	8
1.5	Definition der „Hypoglykämie-Problematik“	11
1.6	Fragestellungen der vorliegenden Arbeit	12
2	Material und Methoden.....	14
2.1	Studiendesign	14
2.2	Patienten	14
2.3	Klinische Routine-Befunde	15
2.4	Fragebogen.....	15
2.5	Laboruntersuchungen.....	17
2.6	Statistische Analyse	17
3	Ergebnisse.....	19
3.1	Stichprobenbeschreibung.....	19
3.2	Vergleich von Patienten, die häufiger ($\geq 1/3$ Monate) schwere Hypoglykämien erlitten, mit solchen, bei denen das nicht der Fall war	22
3.3	Vergleich von Patienten, die häufiger ($> 4/$ Woche) symptomatische Hypoglykämien erlitten, mit solchen, bei denen das nicht der Fall war	25

3.4	Vergleich von Patienten mit niedriger Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle (≤ 35 mg/dl), mit solchen, bei denen die Schwelle > 35 mg/dl lag.....	27
3.5	Vergleich von Patienten mit Hypoglykämie-Problematik, mit solchen, bei denen diese Definition nicht erfüllt wurde	33
3.6	Hypoglykämie-Wahrnehmungstraining	37
4	Diskussion.....	38
4.1	Schwere Hypoglykämien	42
4.2	Symptomatische Hypoglykämien.....	43
4.3	Patienten mit einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle ≤ 35 mg/dl und > 35 mg/ dl	44
4.4	Patienten mit und ohne Hypoglykämie-Problematik.....	45
4.5	Hypoglykämie-Wahrnehmungstraining	47
4.6	Sonstige Faktoren	47
4.7	Schwere Hypoglykämien - Patienten und Angehörige	48
4.8	Vermeidung schwerer Hypoglykämien	49
4.9	Individuelle Zieldefinition bei unterschiedlichem Hypoglykämie- Risikoprofil.....	50
4.10	Fazit der Arbeit.....	51
5	Zusammenfassung.....	52
6	Anhang.....	53
7	Literaturverzeichnis.....	57

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Der Diabetes mellitus Typ 1

Bereits 1866 vermutete HARLEY, dass es zwei verschiedene Formen des Diabetes mellitus gibt; die erste Differenzierung eines insulinabhängigen und eines insulinunabhängigen Typs wurde von HIMSWORTH (1936) vorgelegt, morphologisch leiteten DRAPER *et al.* (1940) aus einer – eigentlich anthropometrischen – Studie in den 40er Jahren die dieser Unterscheidung entsprechende Differenzierung eines schlanken und eines adipösen Typs des Diabetikers ab. Der Diabetes mellitus Typ 1 wurde in pathomorphologischer Hinsicht erstmals von GEPTS 1965 beschrieben, ist aber erst seit etwa Mitte der 70er Jahre in dem heute noch gültigen Sinne als Krankheitsentität definiert. Zu diesem Zeitpunkt hatte die wachsende Evidenz einer autoimmunologisch verursachten entzündlichen Veränderung der Inselzellen des Pankreas mit resultierendem Insulindefizit zu einem Paradigmenwechsel im Verständnis des Diabetes geführt, der sich schließlich 1976 in einer Neuklassifizierung nach ätiologischen – statt nach bis dato phänomenologischen – Kriterien niederschlug (CUDWORTH 1976). Seitdem unterscheidet man

- den Typ -1-Diabetes oder (früher) IDDM (**insulin- dependent diabetes mellitus**) vom
- Typ -2-Diabetes oder (früher) NIDDM (**non- insulin dependent diabetes mellitus**).

Der Typ-1-Diabetes ist eine Erkrankung, die auf Grund mehrerer Faktoren immunologischer, genetischer und Umwelt- bedingter Art zur B-Zell-Destruktion und infolgedessen zum Insulinmangel mit erforderlicher Insulintherapie führt.

Die Insulinbehandlung setzt eine ausreichende Schulung und selbstständige Blutzuckerkontrollen durch den betroffenen Patienten voraus, um einerseits eine ausgeglichene Stoffwechsellage ohne überschießende Insulinwirkung, d. h. Hypoglykämien, zu erreichen und andererseits Diabetes-assoziierte Folgeerkrankungen durch Einstellung auf normnahe Blutglukosewerte zu reduzieren.

Derzeit gibt es in Deutschland etwa 1,2 Millionen Insulin-behandelte Diabetiker (THEFELD 1999). Die Prävalenz des Typ -1-Diabetes liegt bei 20-30 % und steigt in den industrialisierten Ländern stetig an (TREVISAN *et al.* 1998).

In verschiedenen Untersuchungen zur Prognose des Diabetes mellitus Typ 1 wurde gezeigt, dass eine möglichst normnahe Blutzuckereinstellung mikroangiopathische Folgeerkrankungen verhindert oder reduziert (REICHARD *et al.* 1993, THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATION TRIAL RESEARCH GROUP 1993). Mit geeigneten Therapie-Regimen kann eine deutlich bessere glykämische Kontrolle bei Insulin-behandelten Diabetes-Patienten erreicht werden. Allerdings erhöht sich mit der „Normoglykämie“, d. h. der möglichst normnahen Einstellung des Blutglukosespiegels, auch das Risiko für Hypoglykämien (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATION TRIAL RESEARCH GROUP 1993, BOTT *et al.* 1997, DAFNE STUDY GROUP 2002, BRAGD *et al.* 2003, HENDERSON *et al.* 2003, SCHIEL und MÜLLER 2003).

Im Diabetes Control and Complication Trial (DCCT) und der Stockholm Diabetes Intervention Study konnte gezeigt werden, dass intensivierete Therapieformen mit dem Vorhaben, eine gute glykämische Kontrolle zu erhalten, ein 3-fach höheres Risiko einer schweren Hypoglykämie mit sich bringen (REICHARD *et al.* 1990, 1993, THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATION TRIAL RESEARCH GROUP 1993). Im Verlauf einer der wichtigsten Langzeitstudien (DCCT) zeigte sich, dass bei 22 % der Studienteilnehmer fünf und mehr schwere Hypoglykämien im Follow-up- Zeitraum von 7 Jahren auftraten. Das heißt unter einer intensivierten Insulintherapie ist laut DCCT alle 1,5 bis 3 Jahre mit einer schweren Hypoglykämie zu rechnen, dies entspricht 62 Episoden auf 100 Patientenjahre. 35 % der untersuchten Patienten mit einer intensivierten Insulintherapie zeigten in diesen 7 Jahren keine schweren Hypoglykämien. (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATION TRIAL RESEARCH GROUP 1997).

HEPBURN *et al.* fanden bei 23 % von 302 untersuchten Typ -1-Diabetikern eine reduzierte Hypoglykämie-Wahrnehmung und ein mehr als sechsfach erhöhtes Risiko für schwere Hypoglykämien (HEPBURN *et al.* 1990). BOTT *et al.* zeigten in einer mehrjährigen Studie bei 33 % der Patienten mindestens eine schwere Hypoglykämie (BOTT *et al.* 1997).

Aufgrund der bisherigen Erkenntnisse kann man davon ausgehen, dass es bestimmte Risikogruppen für Hypoglykämien gibt. Als potentielle Risikofaktoren werden in der Literatur angegeben: intensivierete Insulintherapie (AMIEL *et al.* 1988, THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATION TRIAL RESEARCH GROUP 1993, TATTERSALL 1999), lange Diabetesdauer (MOKAN *et al.* 1991), fehlende Insulinrestsekretion (BOTT *et al.* 1997, THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATION TRIAL RESEARCH GROUP 1997), höheres Lebensalter (MÜHLHAUSER 2000), Vorliegen einer diabetischen Neuropathie (BOLLI 1999), weibliches Geschlecht (ROTH *et al.* 1995) und ein niedriger Insulinbedarf (BOLLI 1999, MÜHLHAUSER 2000).

Hypoglykämien und deren Folgen werden von den betroffenen Patienten als sehr belastend beschrieben und sind mit depressiven Stimmungen und Angststörungen assoziiert (POLONSKY *et al.* 1992, HERMANNNS 2003).

Deshalb nimmt die Erkennung von Patienten mit erhöhtem Risiko für häufige und schwerwiegende Hypoglykämien einen großen Stellenwert ein. In der Klinik sind einfache diagnostische Ansätze wie strukturierte Anamnese, validierte Fragebögen, spezifische Laboruntersuchungen grundsätzlich möglich und es gibt für betroffene Patienten wirksame Behandlungsstrategien.

1.2 Hypoglykämien beim Typ -1-Diabetes

Es gibt derzeit keine einheitliche Definition der Hypoglykämie. Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft definiert in ihren Leitlinien eine Hypoglykämie als einen Blutglukosespiegel < 50 mg/dl (2,8 mmol/l) (DREYER *et al.* 2003). MÜHLHAUSER hält dagegen einen Blutzuckerwert < 60 mg/dl (3,4 mmol/l) für angemessener (MÜHLHAUSER 2000).

Eine Einteilung von Hypoglykämien kann aber auch nach klinischen Faktoren entsprechend dem Schweregrad erfolgen (TATTERSALL 1999). Eine „leichte“ Hypoglykämie wird vom Patienten rechtzeitig erkannt und kann durch die Zufuhr schnellwirksamer Kohlenhydrate selbst behandelt werden. Bei „schweren“ Hypoglykämien ist der betroffene Patient zur Behandlung der Unterzuckerung auf Fremdhilfe angewiesen. Bei „sehr schweren“ Hypoglykämien ist der Patient bewusstseinsgetrübt, desorientiert oder bereits bewusstlos. Hier sind Glukose- oder Glukagoninjektionen durch Dritte notwendig.

Sehr schwere Hypoglykämien lassen sich anhand von Arztberichten nachprüfen. Schwere Hypoglykämien sind dagegen deutlich schwieriger überprüfbar. Eine Erfassung dieser scheint jedoch sinnvoll zu sein, um Risikopatienten für sehr schwere Hypoglykämien herauszufiltern.

Zur Häufigkeit von Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 findet man Angaben von mindestens 2 leichten Hypoglykämien pro Woche bei Patienten, die eine normnahe Blutzuckereinstellung anstreben (MÜHLHAUSER 2000, CRYER *et al.* 2003). Dazu kommen zahlreiche asymptomatische Hypoglykämien (CRYER 2001). Im Diabetes Control and Complications Trial finden sich Häufigkeitsangaben schwerer Hypoglykämien von durchschnittlich 0,64 pro Patient und Jahr. Sehr schwere Hypoglykämien wurden im Mittel 0,19-mal pro Patient pro Jahr beobachtet (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP 1997).

In der deutschsprachigen Literatur findet man niedrigere Zahlen. Die Häufigkeit sehr schwerer Hypoglykämien wird hier mit 0,16–0,28 pro Patient und Jahr beziffert (BOTT *et al.* 1997, MÜLLER *et al.* 2000, SCHIEL und MÜLLER 2003). Die Zahl der Todesfälle von Patienten mit Typ -1-Diabetes schwankt in der Literatur zwischen 2,3 % (JONER, PATRICK 1991) und 15 % (Mc NALLY *et al.* 1995).

Laut GROSS *et al.* haben Typ -1-Diabetiker bei kontinuierlicher Messung mit einem subkutanen Mikrodialyse-Messsystem etwa 10 % der Zeit hypoglykämische Blutglukosespiegel (GROSS *et al.* 2000).

Die meisten Studien über Häufigkeiten schwerer Hypoglykämien beruhen auf Angaben des betroffenen Patienten (HEPBURN *et al.* 1990, MacLEOD *et al.* 1993, PEDERSEN-BJERGAARD *et al.* 2001, TerBRAAK *et al.* 2000).

Ursachen von Hypoglykämien sind sowohl patho-physiologischer Art als auch durch fehlerhaftes Selbstmanagement der Patienten bedingt.

Fallende Blutzuckerkonzentrationen setzen normalerweise eine bestimmte Reihe von Antworten in Gang (SCHWARTZ *et al.* 1987, MITRAKOU *et al.* 1991, FANELLI *et al.* 1994a). Der menschliche Organismus an sich ist durch physiologische Mechanismen wie die Aktivierung des autonomen Nervensystems bzw. hormonelle Gegenregulation vor einem Blutzuckerabfall geschützt. Die Funktion des Gehirns ist direkt von der Versorgung mit Glukose abhängig, da diese weder in ausreichendem Maße gespeichert noch selbst produziert werden kann.

Eine verminderte Insulinausschüttung ist der erste Schritt gegen eine Hypoglykämie (CRYER 1997). Die Sekretion von regulierenden Hormonen wie Glukagon (stimuliert die hepatische Glukoseproduktion) und Adrenalin (stimuliert die hepatische und renale Glukoseproduktion und schränkt die Glukoseverwertung durch andere Gewebe außer dem Gehirn ein) sowie Kortison und Wachstumshormon (beide unterstützen die Glukoseproduktion) erhöht sich, sobald der Glukosespiegel unter die entsprechende glykämische Schwelle fällt (CRYER 1997).

Bei Gesunden wird bei einem Glukosespiegel von etwa 80-85 mg/dl (4,4-4,7 mmol/l) die Insulinsekretion vermindert. Bei Werten um 65-70 mg/dl (3,6-3,9 mmol/l) beginnt eine vermehrte Ausschüttung gegenregulatorischer Hormone (SCHWARTZ *et al.* 1987, MITRAKOU *et al.* 1991, FANELLI *et al.* 1994a).

Normalerweise bemerkt ein Patient die ersten Hypoglykämiesymptome bei Glukosewerten zwischen 50 und 55 mg/dl (2,8-3,1 mmol/l). Kognitive Funktionsstörungen treten bei unter 50 mg/dl (< 2,8 mmol/l) auf; berichtet ein Patient bei Blutglukosespiegeln unter 3,0 mmol/l nicht von vegetativen Symptomen, ist von einer gestörten Wahrnehmung auszugehen. Ein Verlust der Handlungsfähigkeit ist in der Regel erst bei Werten unter 35 mg/dl (1,9 mmol/l) zu erwarten (SCHWARTZ *et al.* 1987, MITRAKOU *et al.* 1991, FANELLI *et al.* 1994a, AMIEL 1998). Bei Blutzuckerwerten unter 20 mg/dl (1,1 mmol/l) treten cerebrale Krampfanfälle oder

Koma auf. Bei länger bestehenden hohen Blutzuckerwerten erfolgt eine Verschiebung des Schwellenwertes nach oben, ebenso führt eine entsprechend niedrige Stoffwechsellage erst bei geringeren Blutzuckerwerten zu Symptomen (BOLLI 1990). Die Gegenregulationen sind jedoch auch von der Geschwindigkeit des Blut- Glukose- Abfalls abhängig. Ein schneller Abfall dieser führt zunächst zur Aktivierung des autonomen Nervensystems mit den entsprechenden Symptomen wie Schwitzen, Zittern, Unruhe, Tachykardie, Übelkeit (GERICH 1988, MITRAKOU *et al.* 1991).

BOLLI *et al.* konnten zeigen, dass es beim Typ-1-Diabetiker bereits einige Jahre nach der Manifestation zu einer verminderten Glykagonausschüttung während einer Hypoglykämie kommt (BOLLI *et al.* 1983). DAGOGO-JACK sowie FRÜHWALD-SCHULTES *et al.* wiesen eine Veränderung der glykämischen Schwelle, d.h. der Blutglukosespiegel, ab dem diese physiologischen Kompensationsmechanismen in Gang gesetzt werden, für die hormonelle Gegenregulation nach (DAGOGO-JACK *et al.* 1993, FRÜHWALD-SCHULTES *et al.* 2000). Bei Diabetespatienten mit wiederholten Hypoglykämien sinkt diese Schwelle auf niedrigere Konzentrationen (AMIEL *et al.* 1988, VENEMAN und ERKELENS 1997).

Verändert sich die glykämische Schwelle, so wird auch die Hypoglykämie-Wahrnehmung gestört (CRYER 1997, FANELLI *et al.* 1998). CRYER bezeichnet dies als einen „circulus vitiosus“, einen Teufelskreis (CRYER 1997). Eine schlechtere Hypoglykämie-Wahrnehmung bedingt eine Zunahme niedriger Blutglukosespiegel, wodurch sich der Adaptationsprozess weiter verstärkt.

Auch das DCCT zeigt, dass wiederholte Hypoglykämien und damit Abschwächung der Hypoglykämie-Wahrnehmung Risikofaktoren für weitere Unterzuckerungen sind (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATION TRIAL RESEARCH GROUP 1997). Viele Patienten berichten über eine Abschwächung der Hypoglykämiewarnsymptome (PRAMMING *et al.* 1991, MOKAN *et al.* 1994). Solch eine verminderte Hypoglykämie-Wahrnehmung wird bei bis zu 50 % der Typ-1-Diabetiker beschrieben (PRAMMING *et al.* 2000). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass eine schlechtere Hypoglykämie-Wahrnehmung oder gar das Fehlen („hypoglycaemia unawareness“) mit einem 3-8fach höheren Risiko einer schweren Hypoglykämie verbunden ist (HEPBURN *et al.* 1990, GOLD *et al.* 1994, CLARKE *et al.* 1995, MÜHLHAUSER *et al.* 1998, PEDERSEN-BJERGAARD *et al.* 2001).

GERICH *et al.* geben an, dass mindestens ein Viertel aller Typ -1-Diabetiker eine so genannte „hypoglycaemia unawareness“ hat (GERICH *et al.* 1991). Es ist anzunehmen, dass sich diese Zahl mit der häufigeren Anwendung intensivierter Insulintherapien weiter erhöht hat (SCHADE *et al.* 1993, THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP 1993, PAMPANELLI *et al.* 1996).

Ein weiteres Risiko für Hypoglykämien kann in einer fehlerhaften Selbstbehandlung des Patienten liegen. Hierbei können versehentliche Überdosierung des Insulins, falsche Einschätzung der Insulinmenge oder der Blutzuckerwirksamkeit von Kohlenhydraten und mangelnde Berücksichtigung von Lebensgewohnheiten (körperliche Aktivität, Alkohol) zu Unterzuckerungen führen. Deshalb ist es erforderlich, dass jeder Patient intensiv geschult wird.

EBERT *et al.* benennen außerdem „überehrgeizige“ Blutzuckerzielbereiche und eine Überschätzung des individuellen Risikos für Folgeerkrankungen als Risikofaktoren für Unterzuckerungen (EBERT *et al.* 2001).

1.3 Besonders Hypoglykämie- gefährdete Patienten

Im Diabetes Control and Complications Trial trat im gesamten Beobachtungszeitraum von 7 Jahren bei 35 % der Patienten keine schwere Hypoglykämie auf. Es hatten aber mehr als 22 % der Patienten mindestens fünf sehr schwere Hypoglykämien (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP 1997). BOTT *et al.* konnten zeigen, dass ein Drittel der Studienteilnehmer für die Gesamtzahl der beobachteten Hypoglykämien verantwortlich ist (BOTT *et al.* 1997). Die Arbeitsgemeinschaft Strukturierte Diabetestherapie (ASD) untersuchte 1132 Typ -1-Diabetiker und fand heraus, dass alle beobachteten 323 sehr schweren Hypoglykämien bei nur 138 Patienten auftraten. Für 99 dieser Unterzuckerungen waren nur 12 Patienten verantwortlich (MÜLLER *et al.* 2000).

Vergleicht man nun die verschiedenen Studien untereinander, so zeigen sich übereinstimmend bestimmte Risikofaktoren für die Entstehung einer Hypoglykämie. Diese sind: ein niedriger HbA_{1c}-Wert, vorausgegangene Hypoglykämien, eine reduzierte Hypoglykämie-Wahrnehmung und fehlende Insulinrestsekretion (negatives C-Peptid) (BOTT *et al.* 1997, THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATIONS TRIAL RESEARCH GROUP 1997, HERMANNNS *et al.* 2002).

Die Arbeitsgruppe von PEDERSEN-BJERGAARD nimmt an, dass auch die Aktivität des Angiotension-Converting Enzyms Hypoglykämien beeinflussen kann (PEDERSEN-BJERGAARD *et al.* 2001). PRAMMING und Mitarbeiter gehen davon aus, dass ungefähr 20-30 % der Typ -1-Diabetiker von einem erhöhten Hypoglykämierisiko betroffen sind (PRAMMING *et al.* 1991).

1.4 Behandlung von Hypoglykämien

Optimale Behandlungskonzepte berücksichtigen sowohl physiologische Bedingungen von Hypoglykämie-Problemen als auch Faktoren des Selbstmanagements. Es gilt, die Insulintherapie zu optimieren bzw. zu modifizieren, um die Häufigkeit von Unterzuckerungen zu reduzieren, die Hypoglykämie-Wahrnehmung zu verbessern und das Selbstmanagement des Patienten zu verbessern, um einen verbesserten Umgang mit Hypoglykämien zu erreichen (GONDER-FREDERICK *et al.* 1997b). Dazu gehören intensive Schulungen von Menschen mit Diabetes sowie psychotherapeutische Betreuung bei speziellen Problemen.

HELLER *et al.* berichten, dass es große individuelle Unterschiede darin gibt, wie die eigene Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle eingeschätzt wird; zudem ist die eigene Einschätzung der Patienten häufig falsch: In einer Studie an insgesamt 152 Paaren fanden sich erhebliche Diskrepanzen bezüglich der Beurteilung der Hypoglykämie-Wahrnehmung durch die Patienten und ihre Partner. Die Spannweite der möglichen „wahren“ Prävalenz in dieser Studie lag zwischen 3 % (=beide Partner bewerten die

Wahrnehmung übereinstimmend als gestört) und 22 % (=der Patient selbst und/oder sein Partner bewerten die Wahrnehmung als gestört) (HELLER *et al.* 1995).

CLARKE und Mitarbeiter entwickelten einen Fragebogen, der eine strukturierte Hypoglykämieanamnese erlaubt (CLARKE *et al.* 1995). Eine ausführliche diabetologische Anamnese sollte auch die Ursachen aufgetretener Hypoglykämien erfragen (AMIEL 1993, FRIER und FISHER 1999). FRIER empfiehlt außerdem das Erfragen der individuellen Einstellung des Patienten zu Ängsten vor Unterzuckerung und Folgeerkrankungen (FRIER 1999). Des Weiteren sollten Blutglukosezielwerte und die Akzeptanz kurzfristig erhöhter Blutglukosespiegel (HERMANN *et al.* 2003) sowie die übliche Behandlung von Hypoglykämien erfragt werden (SOMMERFIELD *et al.* 2003).

Seit einiger Zeit gibt es in Deutschland auch Geräte zum kontinuierlichen Glukosemonitoring. Dies hat den Vorteil, dass kurzfristige Blutzuckerentgleisungen hypoglykämischer Art entdeckt werden können und eine etwaige Exposition gegenüber niedrigen Glukosespiegeln erfasst werden kann (KOSCHINSKY und HEINEMANN 2001). KAUFMAN sowie BOLAND *et al.* konnten zeigen, dass durch den Einsatz des kontinuierlichen Glukosemonitoring die Entdeckungsrate von Hypoglykämien gesteigert, die Inzidenz biochemischer Unterzuckerungen gesenkt und die glykämische Kontrolle stabilisiert werden konnte (BOLAND *et al.* 2001, KAUFMAN *et al.* 2001). Besonders hilfreich kann dies bei Patienten mit Hypoglykämie-Wahrnehmungsproblemen oder zur Aufdeckung unerkannter Hypoglykämien sein (KUBIAK *et al.* 2004). Allerdings sollte an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, dass die Präzision dieser Messungen teilweise ungenau ist, da der Blutzuckergehalt des Gewebes nicht immer identisch mit dem des Blutes ist. Dies ist insbesondere bei raschen Blutzuckeränderungen wie zum Beispiel nach dem Essen oder bei körperlicher Belastung relevant, wo durchaus Latenzzeiten von 10- 25 Minuten auftreten können. Aktuell sind zusätzliche Parallelmessungen mit konventionellen Geräten erforderlich. Durch zu häufige Reaktionen auf die kontinuierlich gemessenen Werte kann die Stoffwechsellage unter Umständen destabilisiert werden.

Nach einer schweren Hypoglykämie sollte in Zusammenarbeit mit dem betroffenen Patienten eine Wiederholung erneuter Unterzuckerungen vermieden werden. Grund dafür ist, dass eine erneute Hypoglykämie die Gegenregulation bei weiteren Unterzuckerungen deutlich vermindern kann (CRYER 1993, DAGOGO-JACK *et al.*

1993). Bei einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung („hypoglycaemia unawareness“) ist die Vermeidung weiterer Unterzuckerungen wichtig zur Überwindung dieser. Die Wahrnehmungsstörung ist laut DAGOGO-JACK und CRYER sowie FANELLI *et al.* wenigstens teilweise reversibel, auch wenn es nicht zur vollständigen Normalisierung der hormonellen Gegenregulation kommt (DAGOGO-JACK und CRYER 1994, FANELLI *et al.* 1997). FANELLI und Mitarbeiter sowie die Forschungsgruppe um CRYER konnten zeigen, dass eine Vermeidung von Unterzuckerungen schon nach 2-3 Wochen zu einer merklichen Verbesserung der Hypoglykämie-Wahrnehmung führt (FANELLI *et al.* 1994b, CRYER *et al.* 2003). Um dies zu erreichen, werden eine Modifikation der Blutglukosezielwerte und eine häufigere Messung der Blutglukosespiegel empfohlen (CRANSTON *et al.* 1994, DAGOGO-JACK und CRYER 1994, FRITSCHKE *et al.* 2000).

RILLIG *et al.* (2003) untersuchten in einer prospektiven Studie die diabetesspezifische Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit von Patienten mit Insulin-behandeltem Diabetes mellitus zwischen 16 und 60 Jahren mit Hilfe von standardisierten Fragebögen nach BOTT *et al.* (1997). Die Diabetesdauer der Patienten betrug 16 ± 12 Jahre. Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert im Zielbereich hatten ein besseres Wohlbefinden. Eine intensiviertere Insulintherapie führte nicht zu einer Verminderung der Lebensqualität; eine geringere Anzahl von Insulindosisanpassungen brachte jedoch ein höheres soziales Wohlbefinden mit sich. Geringere Gesamtlebensqualität und größere soziale Probleme waren mit stärkeren neuropathischen Beschwerden assoziiert. Interessanterweise hatten Patienten mit niedrigerem monatlichem Einkommen höhere HbA_{1c}-Werte, es zeigte sich auch eine Tendenz zu einer höheren Prävalenz von diabetischer Polyneuropathie und Nephropathie bei Patienten mit geringerem Einkommen (RILLIG *et al.* 2003).

Verschiedene Studien belegen, dass wichtige Therapieziele bei der Behandlung von Diabetes-Patienten auch eine gute Lebensqualität sowie Behandlungszufriedenheit sind (KRANS *et al.* 1995, BECH 1997, EUROPEAN DIABETES POLICY GROUP 1998). Es gilt nicht mehr nur die optimale Stoffwechseleinstellung auf möglichst normnahe Blutglukosewerte (MÜLLER *et al.* 1993, REICHARD *et al.* 1993, THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATION TRIAL RESEARCH GROUP 1993, EUROPEAN DIABETES POLICY GROUP 1999), sondern auch die Berücksichtigung des Wohlbefindens des Patienten. Einfluss darauf nehmen die Art der Therapie, die Angst vor diabetischen Folgeerkrankungen, das Vorhandensein bereits bestehender,

belastender Folgeerkrankungen (z. B. Neuropathie mit dem Symptom der „burning feet“), soziale und ökonomische Faktoren (GAFVELS *et al.* 1993, WIKBY *et al.* 1993, BRADLEY und GAMSU 1994, HERMANNNS und KULZER 1995, TRAUTNER *et al.* 2000). Außerdem besteht trotz adäquater Behandlung immer noch das Risiko einer erhöhten Morbidität oder gar Mortalität (HEAD und FULLER 1990).

Die Stockholm- und DCC-Studien belegen, dass eine intensivierete Insulintherapie bei Patienten mit Typ-1-Diabetes zu einer besseren Stoffwechsel- und Blutglukoseeinstellung führt, Folgeschäden dramatisch reduziert und somit Therapie der Wahl sein sollte: Denn das Risiko, diabetesbedingte Folgeerkrankungen zu bekommen, sinkt durch eine enge glykämische Kontrolle (REICHARD *et al.* 1993, THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATION TRIAL RESEARCH GROUP 1993). Eine bessere Stoffwechseleinstellung führt zu einer höheren Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit (BRADLEY und LEWIS 1990, RILLIG *et al.* 2003).

1.5 Definition der „Hypoglykämie-Problematik“

Patienten, die besonders von Hypoglykämien gefährdet sind, zeichnen sich prinzipiell durch eine unterschiedlich gelagerte Kombination zweier Risikofaktoren aus:

- einer beeinträchtigten *Wahrnehmung* einer Hypoglykämie sowie
- einer inadäquaten *Reaktion* auf deren Zeichen.

Die Tatsache, dass ein Patient eine verringerte Wahrnehmungsschwelle hat, bedeutet noch nicht *per se*, dass er auch schwere Hypoglykämien erleiden muss, wenn seine Reaktion jeweils schnell und angemessen erfolgt; umgekehrt kann ein Patient mit normaler Wahrnehmungsschwelle in seinen Reaktionen so inadäquat vorgehen, dass er dennoch symptomatische oder sogar schwere Hypoglykämieepisodes erleidet.

Deshalb wurden für die vorliegende Arbeit Patienten mit einer Hypoglykämieproblematik durch Erfüllen von 2 der folgenden 3 Kriterien identifiziert:

- Geschätzte Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle von ≤ 35 mg/dl (1,9 mmol/l), d. h. in einem Bereich, wo die Handlungsfähigkeit stark beeinträchtigt ist und eine adäquate Reaktion des Patienten auf die Wahrnehmung der Hypoglykämie wahrscheinlich nicht mehr erfolgen kann.
- Auftreten von ≥ 1 schweren Hypoglykämieepisode innerhalb von 3 Monaten.
- Auftreten von mehr als 4 symptomatischen Hypoglykämie-Episoden pro Woche.

1.6 Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Hypoglykämien gehören zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen in der Insulintherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1. Sie stellen häufig einen limitierenden Faktor der Diabetestherapie dar (CRYER 1999, 2002) und bringen eine hohe Fremd- und Eigengefährdung mit sich (COX *et al.* 1993, TATTERSALL *et al.* 1993, SOVIK und THORDARSON 1999). Solche Unterzuckerungen greifen unmittelbar in den Tagesablauf ein, erfordern eine Unterbrechung von Alltagsaktivitäten zur Behandlung der Unterzuckerung und stellen ein enormes Gesundheitsrisiko dar. Im Extremfall können sie sogar tödlich enden (FISHER und HELLER 1999).

Probleme haben Hypoglykämie-gefährdete Patienten durch

- a) schwere Hypoglykämien, die die Patienten in hilflosen Situationen hinterlassen, in der sie sich nicht selbst helfen können und gefährdet sind, in schlimmeren Fällen neurologische Schäden davonzutragen, Unfälle zu erleiden oder gar zu versterben;

- b) wiederholte Episoden einer weniger ausgeprägten Hypoglykämie, die nichts desto weniger Alltagsaktivitäten unterbricht und die Lebensplanung und den Tagesablauf empfindlich stören können;
- c) die verminderten Symptome und Warnhinweise, die normalerweise auf eine anbahnende Hypoglykämie aufmerksam machen und eine sinnvolle Reaktion ermöglichen.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, Patienten mit Typ-1-Diabetes und den genannten Problemen zu charakterisieren und von denen abzugrenzen, die gar nicht oder nicht wesentlich von diesen Problemen betroffen sind.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Studie war als einmalige Querschnittsuntersuchung projektiert, in die Patienten mit Typ -1-Diabetes beiden Geschlechts unabhängig von Alter, Diabetesdauer, Therapiestrategie und eventuellen Risikofaktoren einbezogen wurden; Ziel der Rekrutierung war ein repräsentatives Kollektiv konsekutiv behandelter Patienten ohne spezielle Ausschlusskriterien; Voraussetzung war das schriftlich erklärte informierte Einverständnis der Patienten.

Die Studie wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Georg-August-Universität Göttingen am 03. Mai 2003 zur Beurteilung vorgelegt. Mit Bescheid vom 09. Mai 2003 bestehen keine ethischen oder juristischen Bedenken gegen die Durchführung der Studie.

2.2 Patienten

Die vorliegende prospektive Studie zur Untersuchung von Risikofaktoren für das Auftreten häufiger oder schwerer Hypoglykämien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 dauerte etwa 4 Monate und wurde am Diabeteszentrum Bad Lauterberg bei Typ -1-Diabetikern durchgeführt, die sich zum Befragungszeitraum in stationärer Behandlung befanden.

An der Studie beteiligten sich 172 Patienten beiderlei Geschlechts, unabhängig von Alter, Diabetesdauer, Therapiestrategie und eventuellen Risikofaktoren, um so ein repräsentatives Kollektiv konsekutiv an einem Diabeteszentrum behandelte Typ -1-Diabetiker beschreiben zu können.

Die Patienten waren überwiegend ($n = 105$, 61 %) männlichen Geschlechts, das Alter betrug zwischen 19 und 83 Jahren (Mittelwert 46 ± 15 Jahre). Weitere Charakteristika des an der Studie beteiligten Kollektivs sind der Tabelle 1 (Seite 19 ff.) zu entnehmen. Nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einverständniserklärung wurden in Zusammenarbeit mit dem Untersucher ein standardisierter Fragebogen ausgefüllt und bestimmte Laborwerte untersucht. Der verwendete Fragebogen ist im Anhang (Seite 53-56) dargestellt.

2.3 Klinische Routine-Befunde

Die klinischen Routinebefunde und ausführliche Angaben zur Anamnese wurden den stationären Krankenunterlagen entnommen.

2.4 Fragebogen

Mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens wurden die teilnehmenden 172 Typ-1-Diabetiker über verschiedene Aspekte ihrer Erkrankung befragt. Dazu gehörten:

- Soziodemographische Fragen

Hierbei wurden Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index (der BMI ist definiert als Körpergewicht [kg] geteilt durch Körpergröße [m] zum Quadrat), Schulbildung, Ausbildung, körperliche Aktivität (in Beruf und Freizeit sowie Dauer der sportlichen Betätigung), Ernährungsgewohnheiten und Trinkverhalten des Patienten erfragt.

- Diabetesdauer in Jahren
- HbA_{1c}-Wert

Dieser und das C-Peptid wurden zusätzlich labortechnisch bestimmt.

- Regelrechte Blutzuckerdokumentation

Es wurde erfragt, wie häufig der Patient Blutzuckerkontrollen durchführt und ob er ein Protokollheft besitzt, in das alle Blutzuckerwerte eingetragen werden.

- Diabetestherapie

Hier interessierte uns, mit welcher Art der Insulintherapie (CT, ICT, CSII) der befragte Patient behandelt wurde, die Art der Insulinpräparate an sich, wie häufig Insulin gespritzt wurde und wie viele Einheiten der Patient zu welchen Mahlzeiten bekam.

- Selbst-geschätzte Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle in mg/dl
- Hypoglykämiehäufigkeiten (pro Woche)

Es wurden die Anzahl symptomatischer Hypoglykämie-Episoden pro Woche sowie die Anzahl schwerer Hypoglykämien innerhalb der letzten 3 Monate erfragt. Außerdem wurde untersucht, ob es tageszeitlich gehäuft Unterzuckerungen gab, oder ob es einen Zusammenhang mit anderen Faktoren gab (z. B. Essen, Alkohol oder Sport).

- Diabetes-assoziierte Folgeerkrankungen

Dies wurde auf eine diabetische Polyneuropathie und eine Gastroparese begrenzt.

- Psychosoziale Probleme
- Teilnahme am Hypoglykämie-Wahrnehmungstraining

Patienten mit einer schon vermuteten/bekanntem Wahrnehmungsproblematik hatten die Möglichkeit, an einem Hypoglykämie-Wahrnehmungstraining teilzunehmen. Die Häufigkeit der Teilnahme wurde ebenfalls untersucht.

2.5 Laboruntersuchungen

Die Blutentnahmen zum Messen von Blutglukose und HbA_{1c} erfolgten mit den klinischen Routinemethoden, die bei allen Patienten der Klinik angewendet werden. Die Blutglukose wird mit dem Gerät EBIO[®] plus der Firma Eppendorf nach dem enzymatisch-amperometrischen Messprinzip ermittelt. Dazu erfolgt eine Blutentnahme kapillar mit 20 µl Kunststoff-Kapillaren. Das Probenmaterial wird in bereits mit 1000 µl Systemlösung vorgefüllte 2-ml-Safe-Lock-Gefäße gegeben (Verdünnung 1 + 50). Die mit der Probe entnommene Glukose trifft in der Messkammer auf die immobilisierte Glukoseoxidase und wird katalytisch umgesetzt, anschließend erfolgt die Oxidation der Reaktionsprodukte. Das fortlaufend gemessene Signal (Strom-Zeit-Kurve) wird in einen Spannungswert umgewandelt, der der Glukosekonzentration der Probe proportional ist.

Der HbA_{1c} wird mittels Hochleistungsflüssigkeitschromatographie analysiert (Gerät: Diamat, Bio-Rad Clinical Laboratories, Richmond CA, USA). Dazu wird eine Vollblutentnahme durchgeführt, von der 5 µl zur Induktion einer Hämolyse mit 1 ml Hämolyse-reagenz (Fa. Recipe) inkubiert werden. Anschließend wird im Säulenchromatographen die Hämoglobin-Fraktion aufgetrennt und der prozentuale Anteil von HbA_{1c} am Gesamthämoglobin errechnet.

2.6 Statistische Analyse

Die Patientenfragebögen wurden für die Auswertung der gewonnenen Daten in eine Datenbank (Excel- Datei) eingegeben. Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte für die kontinuierlichen Variablen mittels ANOVA (univariate Analyse, Vergleich der Patienten mit und ohne Hypoglykämie-Problematik) mit der Software Statistica 6.0, Statsoft, Hamburg, und für die kategorischen Variablen mittels Mehrfeldertafel mit der Software GraphPadPrism 4.0.

Als Signifikanzschränke wurde ein Wert von $p < 0.05$ angesehen, d.h., dass die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5 % liegt. Das Testergebnis wurde dann als „statistisch signifikant“ bezeichnet.

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobenbeschreibung

Im folgenden Abschnitt werden zunächst den Kapiteln 3.2. (Seite 22-25) bis 3.5 (Seite 33-37) zum Vergleich der Untergruppen, die Ergebnisse nur insoweit dargestellt, wie sich signifikante oder quantitativ bedeutsame Gruppenunterschiede ergeben.

Eine tabellarische Übersicht der Charakteristika der Stichprobe zeigt Tabelle 1.

Tabelle 1: Patientencharakteristika der untersuchten Stichprobe mit Typ -1-Diabetes (n = 172)

Parameter [Einheit]	Ergebnis	
	Spanne / Anzahl [‡]	Mittelwert ± SD / % ⁺
Alter [Jahre]	19 – 83	46 ± 15
Geschlecht [w/m]	67 / 105	61 % / 39 %
BMI [kg/m ²]	17,4 – 41,9	25,0 ± 4,3
Diabetesdauer [Jahre]	0,5 – 55,0	22 ± 13
HbA _{1c} [%]	5,0 – 13,6	7,9 ± 1,5
Symptom. Hypoglykämien/ Woche	0 – 8,5	2,5 ± 2,0
keine oder < 1	33	20,1 %
1 - 3	96	58,5 %
4 - 6	21	12,8 %
6 oder mehr	14	8,5 %
k. A.	8	

Fortsetzung von Tab. 1 auf der nächsten Seite; Legende s. Seite 21

Tabelle 1: Patientencharakteristika der untersuchten Stichprobe mit Typ -1- Diabetes (n = 172) (Fortsetzung)

Parameter [Einheit]	Ergebnis	
	Spanne / Anzahl [‡]	Mittelwert ± SD / % ⁺
Schwere Hypoglykämien/ 3 Monate	0 – 12	0,75 ± 1,78
keine	119	69,6 %
1 - 2	37	21,6 %
3 - 5	12	7,0 %
6 oder mehr	3	1,8 %
k. A.	1	
Gastroparese		
Ja	20	11,8 %
Nein	150	88,2 %
k. A.	2	
Insulintherapie		
CT	13	7,6 %
ICT	142	82,6 %
CSII	17	9,9 %
Basal-Insulin		
NPH	67	48,2 %
NPH/Semilente	15	10,8 %
Insulin glargin	57	41,0 %
k. A.	33	
Mahlzeiten-Insulin		
Normal	70	44,3 %
Insulin- Analoga	88	55,7 %
k. A.	14	
Beruflich körperliche Aktivität		
Schwer	30	18,1 %
Mittel	55	33,1 %
Kaum	42	25,3 %
Keine	39	23,5 %
k. A.	6	

Fortsetzung von Tab. 1 auf der nächsten Seite, Legende s. Seite 21

Tabelle 1: Patientencharakteristika der untersuchten Stichprobe mit Typ -1-Diabetes (n = 172) (Fortsetzung)

Parameter [Einheit]	Ergebnis	
	Spanne / Anzahl [‡]	Mittelwert ± SD / % [†]
Sportliche Aktivität [Stunden/Woche]	0,5 – 50	7,4 ± 7,9
Protokollheft	Vorhanden	117
	Nicht vorhanden	55
BZ-Messungen/Tag	0 – 10	4,4 ± 1,6
Psychosoz. Probleme		
	Ja	36
	Nein	135
	k. A.	1

Zur Legende: [‡] Angabe von Minimum und Maximum für numerische Variablen und der Absolutzahl für diskrete Variablen; [†] Angabe von Mittelwert und Standardabweichung für numerische Variablen und Prozentanteil für diskrete Variablen

CT: Konventionelle Therapie; ICT: Intensivierte Konventionelle Therapie; CSII: Kontinuierliche Subkutane Insulin-Infusion; NPH: Neutrales Protamin Hagedorn; k.A.: keine Angaben erfolgt

Die angegebenen Hypoglykämieschwellen lagen zwischen 20 und 90 mg/dl, der Mittelwert betrug $51,0 \pm 14,3$ mg/dl. 31 Patienten (18,0 %) wiesen eine Schwelle von ≤ 35 mg/dl und 66 weitere (38,4 %) eine Schwelle von 36 bis 50 mg/dl auf (Abbildung 1).

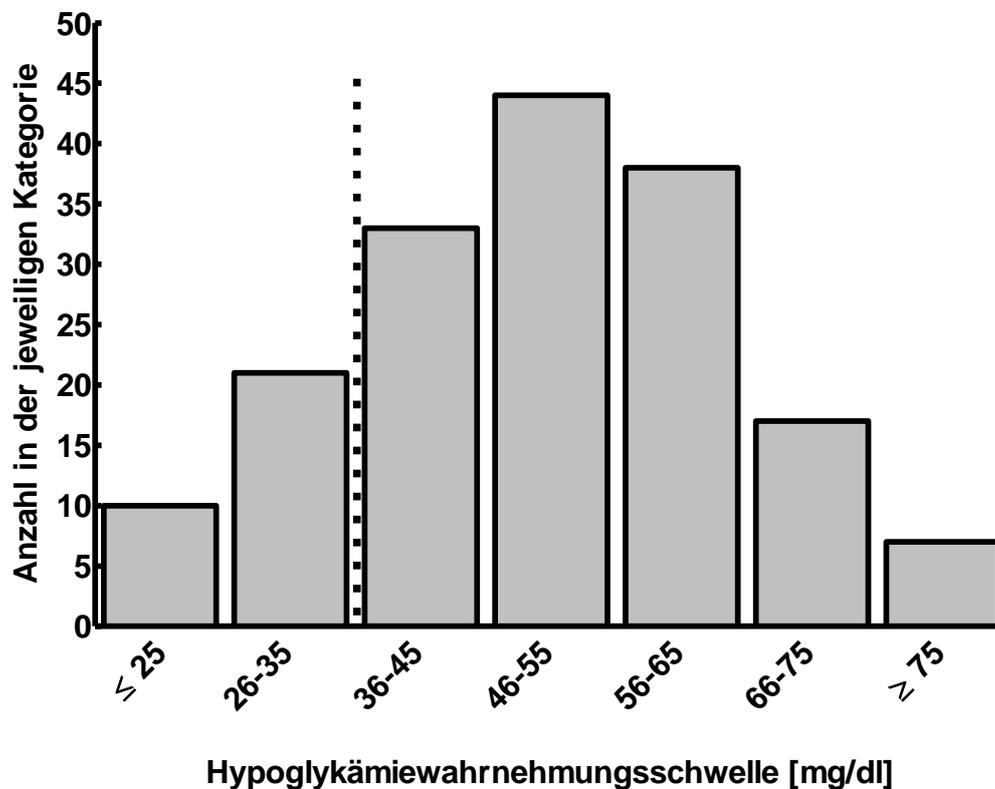


Abbildung 1: Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle bei 172 Patienten mit Typ -1- Diabetes (Selbstauskunft bei der Anamneseerhebung).
Häufigkeitsverteilung auf Blutzucker-Bereiche in 10 mg/dl-
Inkrementen

3.2 Vergleich von Patienten, die häufiger ($\geq 1/3$ Monate) schwere Hypoglykämien erlitten, mit solchen, bei denen das nicht der Fall war

Die Patienten mit schweren Hypoglykämien, zu deren Behandlung Fremdhilfe notwendig war, wurden in 2 Gruppen eingeteilt: Die erste Gruppe ($n = 119$; 69,2 %) enthielt Patienten mit weniger als 1 schweren Hypoglykämie im Zeitraum von 3 Monaten. Bei den Patienten in der zweiten Gruppe ($n = 52$; 30,2 %) fand man ≥ 1

schwere Hypoglykämie in 3 Monaten. Bei einem Patienten lag keine diesbezügliche Angabe vor (Abbildung 2).

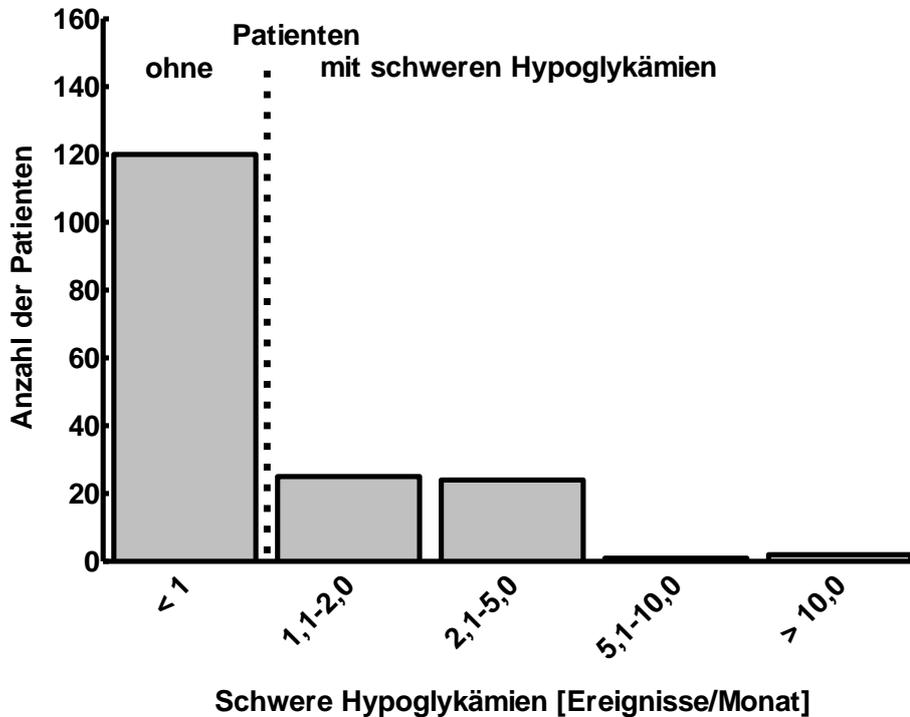


Abbildung 2: Häufigkeitsverteilung der Patienten mit und ohne schwere Hypoglykämien in einem Zeitraum von 3 Monaten

Im Vergleich der Patientengruppen fanden sich einige statistisch signifikante Ergebnisse.

Patienten mit weniger als einer schweren Hypoglykämie in 3 Monaten hatten mit $8,1 \pm 1,5$ % einen signifikant höheren HbA_{1c}-Wert als Patienten der zweiten Gruppe mit einem Wert von $7,4 \pm 1,3$ %. Dieses Ergebnis war statistisch signifikant ($p = 0,003$). Das C-Peptid war bei Patienten mit ≥ 1 schweren Hypoglykämie/3 Monate tendenziell geringer ($0,3 \pm 0,3$ ng/ml versus $0,4 \pm 0,9$ ng/ml), der Unterschied war allerdings nicht signifikant ($p = 0,61$). Der Vergleich der Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwellen ergibt ebenfalls ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,0001$). Die Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle bei Patienten mit ≥ 1 schweren Hypoglykämien in 3 Monaten lag mit 44 ± 14 mg/dl deutlich niedriger als bei Patienten der ersten Gruppe mit 54 ± 14 mg/dl (siehe Abbildung 3).

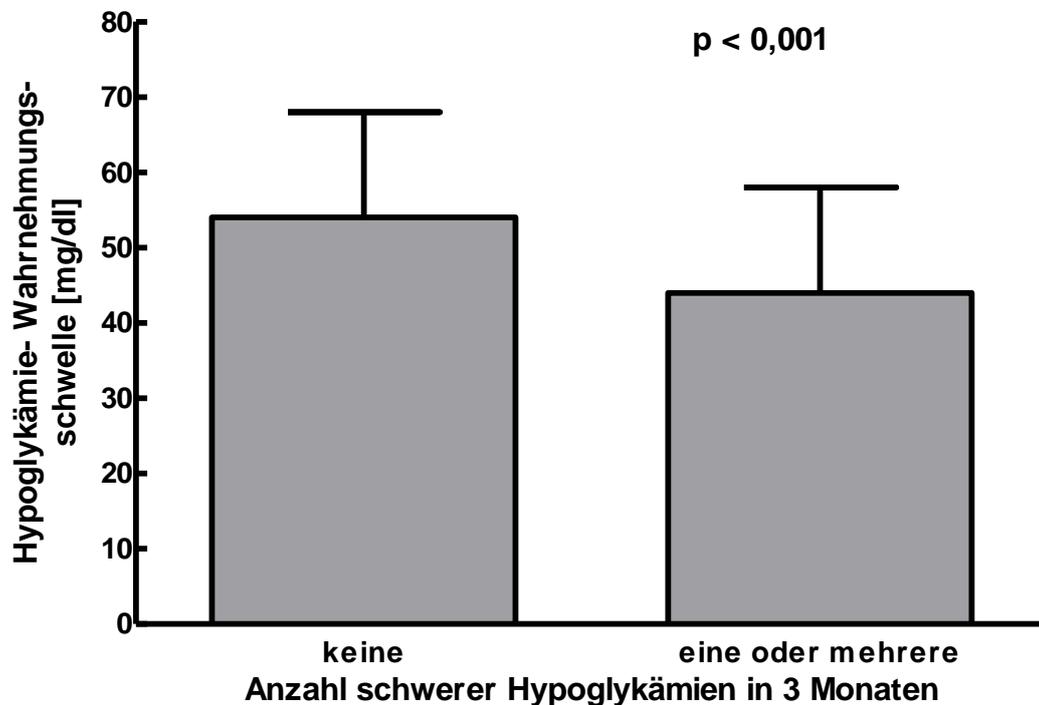


Abbildung 3: Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle (MW \pm Standardabweichung) bei Patienten mit < 1 schwerer Hypoglykämie / 3 Monate und ≥ 1 schwerer Hypoglykämie in einem 3-Monatszeitraum
Der p- Wert wurde mittels ANOVA berechnet

Bezogen auf die Insulintherapie lässt sich bei den Patienten mit schweren Hypoglykämien eine Umstellung im Laufe des Klinikaufenthaltes feststellen: Bei Aufnahme wurden in der Gruppe der Patienten mit < 1 schweren Hypoglykämie/3 Monate 5,0 % der Patienten konventionell, 83,2 % der Patienten intensiviert konventionell und 11,8 % mit einer Insulinpumpe therapiert. Zum Zeitpunkt der Entlassung hatte kein Patient mehr eine konventionelle Therapie. 86,6 % der Patienten erhielten eine intensiviert konventionelle Insulintherapie und 13,3 % eine Insulinpumpentherapie.

Bei den Patienten mit ≥ 1 schweren Hypoglykämie/ 3 Monate wurden 13,5 % der Patienten konventionell, 80,8 % intensiviert konventionell und 5,8 % mit einer

Insulinpumpe behandelt. Bei Entlassung fanden sich Zahlen von 1,9 % CT, 86,5 % ICT und 11,5 % CSII (Tabelle 2).

Der Gruppenunterschied war zu keinem der beiden Zeitpunkte signifikant, allerdings bei Aufnahme deutlicher ($p = 0,095$), als bei Entlassung ($p = 0,30$).

Tabelle 2: Insulintherapie in Abhängigkeit vom Auftreten schwerer Hypoglykämien

Zeitpunkt	Keine schwere Hypoglykämie/ 3 Monate		≥ 1 schwere Hypoglykämie/ 3 Monate	
	Bei Aufnahme	Bei Entlassung	Bei Aufnahme	Bei Entlassung
Konventionell	6 (5,0 %)	0 (0%)	7 (13,5 %)	1 (1,9 %)
Intensiviert konventionell	99 (83,2 %)	103 (86,6 %)	42 (80,8 %)	45 (86,5 %)
Insulinpumpe	14 (11,8 %)	16 (13,4 %)	3 (5,8 %)	6 (11,5 %)

3.3 Vergleich von Patienten, die häufiger (> 4/ Woche) symptomatische Hypoglykämien erlitten, mit solchen, bei denen das nicht der Fall war

Es gab insgesamt 28 Patienten (16,3 %), die häufiger (im Mittel > 4-mal pro Woche), symptomatische Hypoglykämien erlitten (Abbildung 4).

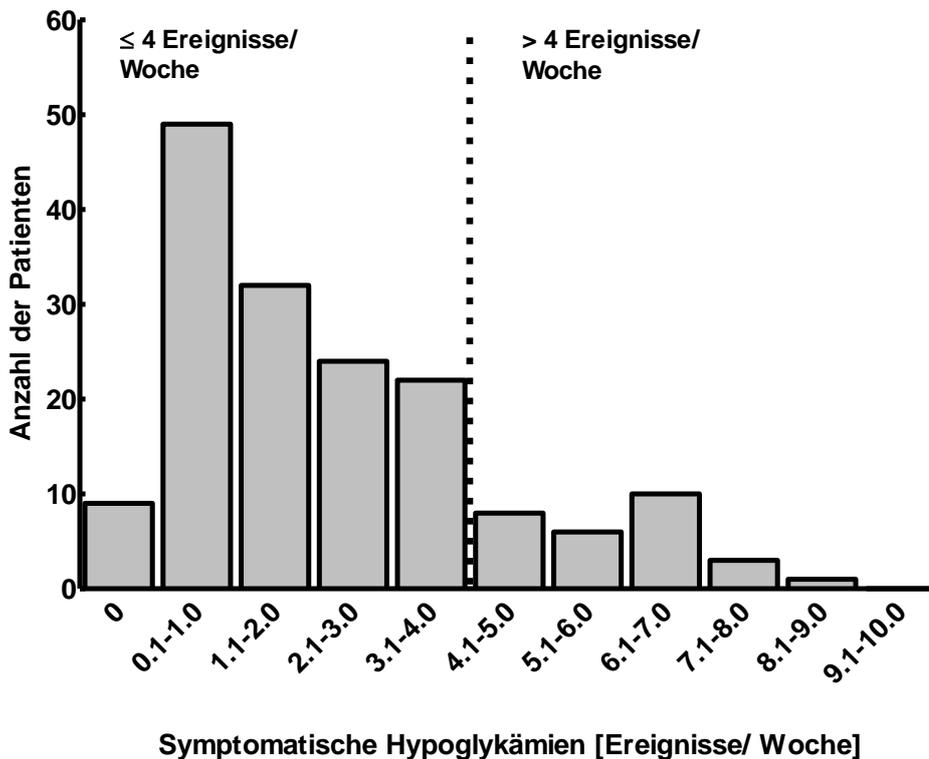


Abbildung 4: Patientenanzahl mit häufigen symptomatischen Hypoglykämien (> 4 / Woche) und weniger häufigen symptomatischen Hypoglykämien im Vergleich

Die Unterschiede zwischen diesen Patienten und denjenigen, bei denen dies nicht der Fall war, waren weit weniger deutlich ausgeprägt; unter anderem unterschied sich weder die Hypoglykämieschwelle (48 ± 15 vs. 52 ± 14 mg/dl [$p = 0,14$]) noch der Anteil von Patienten mit ≥ 1 schweren Hypoglykämien/3 Monate (39,3 % vs. 25,5 % [$p = 0,25$]) zwischen den beiden Gruppen statistisch signifikant.

Bei Aufnahme erhielten in der Patientengruppe mit ≤ 4 symptomatischen Hypoglykämien 7,6 % der Patienten eine konventionelle Insulintherapie (CT), 83,3 % der Patienten eine intensivierete konventionelle Insulintherapie (ICT) und 9,0 % der Patienten eine kontinuierliche subkutane Insulin-Infusion (CSII). Bei Entlassung wurde kein Patient mehr mit einer konventionellen Insulintherapie behandelt. 88,2 % der Patienten erhielten eine intensivierete konventionelle Insulintherapie und insgesamt 11,8 % der Patienten hatten eine Insulinpumpe (Tabelle 3).

In der zweiten Patientengruppe mit > 4 symptomatischen Hypoglykämien wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme 7,1 % der Patienten konventionell, 78,6 % der Patienten intensiviert konventionell und 14,3 % der Patienten mit einer Insulinpumpentherapie behandelt. Bei Entlassung wurden nur noch 3,6 % der Patienten konventionell therapiert, 78,6 % der Patienten erhielten eine intensivierete Insulintherapie und 17,9 % der Patienten hatten eine Insulinpumpe (Tabelle 3).

Bei dieser Betrachtung war der Gruppenunterschied bei Aufnahme ($p = 0,69$) nicht signifikant, wohl aber bei Entlassung ($p = 0,048$).

Tabelle 3: Insulintherapie in Abhängigkeit von der Anzahl symptomatischer Hypoglykämien

Zeitpunkt	≤ 4 symptomatische Hypoglykämien/ Woche		> 4 symptomatische Hypoglykämien/ Woche	
	Bei Aufnahme	Bei Entlassung	Bei Aufnahme	Bei Entlassung
Konventionell	11 (7,6 %)	0 (0%)	2 (7,1 %)	1 (3,6 %)
Intensiviert konventionell	119 (83,3 %)	127 (88,2 %)	22 (78,6 %)	22 (78,6 %)
Insulinpumpe	13 (9,1 %)	17 (11,8 %)	4 (14,3 %)	5 (17,9 %)

3.4 Vergleich von Patienten mit niedriger Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle (≤ 35 mg/dl), mit solchen, bei denen die Schwelle > 35 mg/dl lag

Alle teilnehmenden 172 Patienten wurden, wie schon erwähnt, nach ihrer Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle befragt. Zur weiteren Auswertung wurden Patienten mit einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle ≤ 35 mg/dl und

> 35 mg/dl unterschieden, da in der ersten Gruppe die Wahrnehmungsschwelle im Bereich des Verlustes der Handlungsfähigkeit liegt und daher eine adäquate Reaktion auf die Hypoglykämiesymptome nicht mehr gewährleistet ist. Beide Gruppen wurden mittels ANOVA bzw. Mehrfeldertafel verglichen. Die mittlere Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle betrug bei den Patienten mit einer Schwelle von ≤ 35 mg/dl $30 \pm 5,2$ mg/dl und lag damit – naturgemäß – hochsignifikant niedriger als bei den restlichen Patienten ($56,0 \pm 11,2$ mg/dl; $p < 0,0001$).

Patienten mit einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung wiesen eine längere Diabetesdauer auf (27 ± 13 vs. 21 ± 13 Jahre; $p = 0,002$). Zudem war der HbA_{1c} – Wert dieser Patienten niedriger: Er betrug $7,2 \pm 1,1$ % versus $8,0 \pm 1,5$ %; $p = 0,0081$). Zum Vergleich: Der Normwert eines Gesunden ist $< 6,2$ %, d. h. die Patienten mit einer Wahrnehmungsstörung waren näher am Normbereich eingestellt.

Patienten mit erniedrigter Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle erlebten häufiger symptomatische Hypoglykämie-Episoden. Hierbei finden sich $3,3 \pm 2,0$ gegenüber $2,3 \pm 2,0$ Episoden pro Woche. Dieses Ergebnis ist mit einem p- Wert von $p < 0,05$ statistisch signifikant.

Auch schwere Hypoglykämien traten deutlich häufiger auf. Patienten mit einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung berichteten über $2,1 \pm 3,3$ Episoden innerhalb von 3 Monaten versus $0,5 \pm 1,0$ ($p < 0,0001$). Eine Frequenz von mehr als 10 solcher Episoden wiesen ausschließlich Patienten mit einer Wahrnehmungsstörung auf (Abbildung 5).

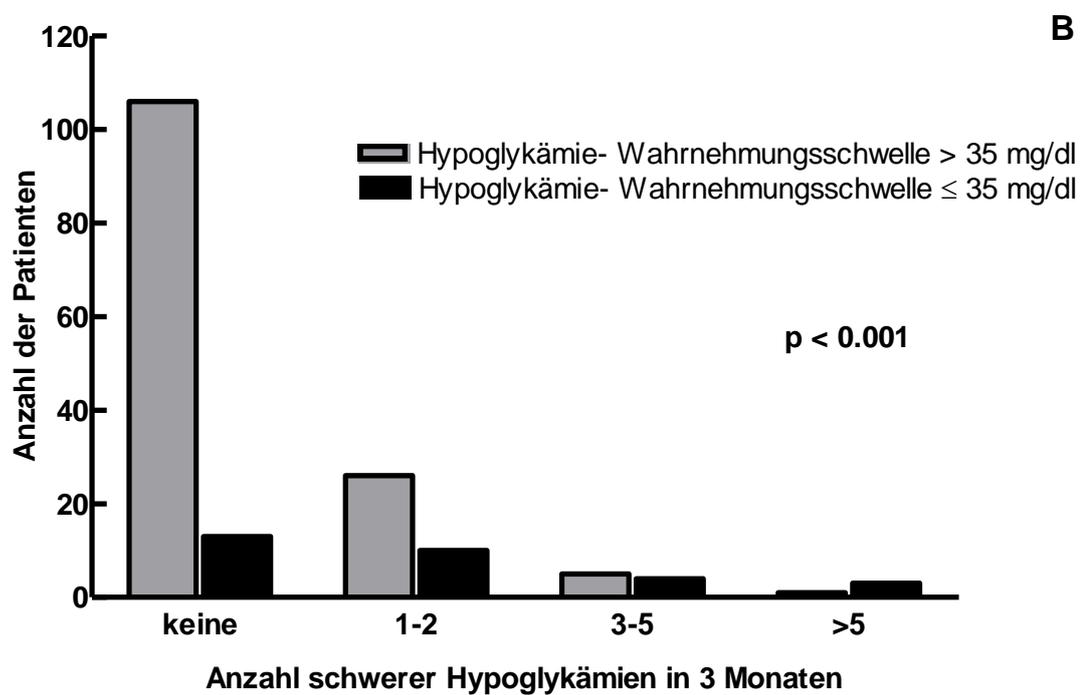
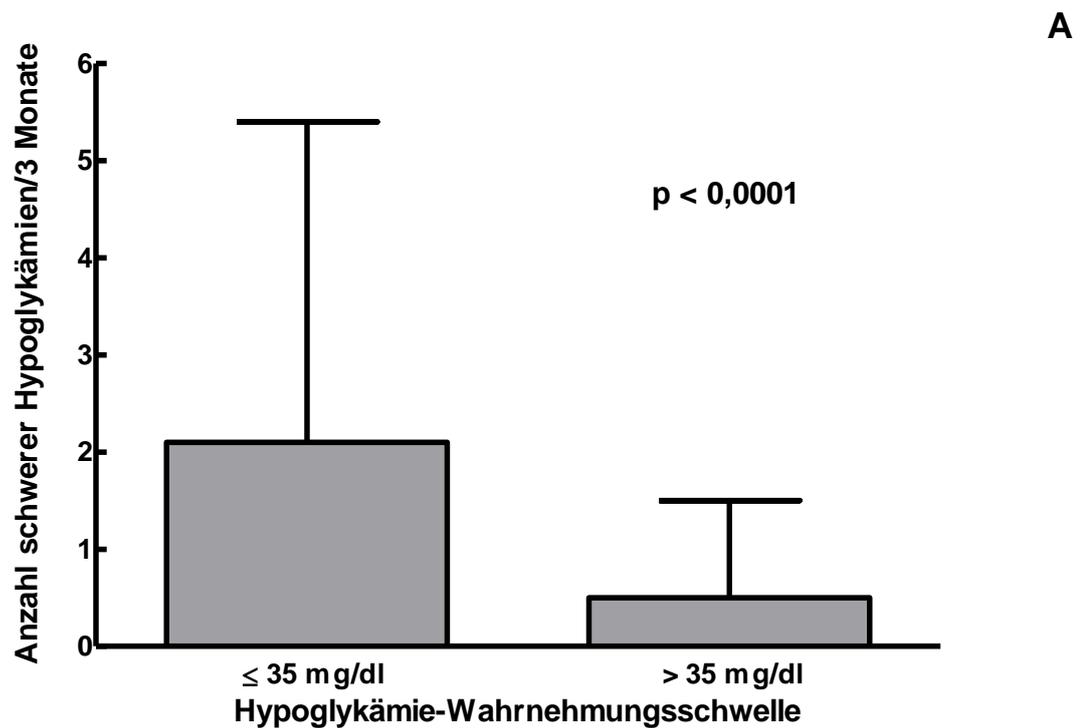


Abbildung 5: Anzahl schwerer Hypoglykämien innerhalb von 3 Monaten in Abhängigkeit von der Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle, p- Werte wurden mittels ANOVA (A) bzw. χ^2 - Test (B) berechnet

Die weiteren Patientencharakteristika in beiden Gruppen zeigt Tabelle 4; dabei zeigt sich zusätzlich zu dem bereits Ausgeführten, dass die Patienten mit Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung signifikant älter waren.

Tabelle 4: Patientencharakteristika der Typ -1-Diabetiker mit einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle ≤ 35 mg/dl und > 35 mg/dl.

Parameter [Einheit]	Patienten mit Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle		Signifikanzniveau (p-Wert)
	≤ 35 mg/dl	> 35 mg/dl	
Alter [Jahre]	54 \pm 10	44 \pm 16	0,009
Geschlecht (w/m)	9 / 22	58 / 83	0,23
Schulbildung			0,14
Gymnasium	2 (6,5 %)	35 (24,8 %)	
Realschule	16 (51,6 %)	56 (39,7 %)	
Hauptschule	13 (41,9 %)	49 (34,8 %)	
kein Abschluss	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)	
BMI [kg/m ²]	26 \pm 5	25 \pm 4	0,12
Diabetesdauer [Jahre]	27 \pm 13	21 \pm 13	0,002
HbA _{1c} [%]	7,2 \pm 1,1	8,0 \pm 1,5	0,008
Symptom. Hypoglykämien/ Woche	3,3 \pm 2,0	2,3 \pm 2,0	0,024
Schwere Hypoglykämien innerhalb v. 3 Monaten	2,1 \pm 3,3	0,5 \pm 1,0	0,0001
Gastroparese Ja	4 (12,9 %)	16 (11,5 %)	0,76
Nein	27 (87,1 %)	123 (88,5 %)	

Dargestellt sind Mittelwerte (Prozent) \pm SD/ Anzahl, die p-Werte wurden mittels ANOVA bzw. Mehrfeldertafel berechnet

Bei der Insulintherapie zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle ≤ 35 mg/dl und Patienten mit einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle > 35 mg/dl. Die häufigste Art der Therapie ist in beiden Patientengruppen die intensivierete konventionelle Insulintherapie (77,4 % vs. 83,7 % [Tabelle 5]).

Tabelle 5: Insulintherapie der Typ -1-Diabetiker mit einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle ≤ 35 mg/dl und > 35 mg/dl

Parameter [Einheit]	Patienten mit Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle		Signifikanzniveau (p-Wert)
	≤ 35 mg/dl	> 35 mg/dl	
InsulintherapieCT	4 (12,9 %)	9 (6,4 %)	0,46
ICT	24 (77,4 %)	118 (83,7 %)	
CSII	3 (9,7 %)	14 (9,9 %)	
Basal			0,91
NPH	12 (50,0 %)	55 (47,8 %)	
NPH/Semil.	2 (8,3 %)	13 (11,3 %)	
Ins. Glargin	10 (41,7 %)	47 (40,9 %)	
Mahlzeiten-Insulin			1,00
Normal	11 (42,3 %)	59 (44,7 %)	
Analoga	15 (57,7 %)	73 (55,3 %)	

Dargestellt sind Anzahl (Prozent); p-Werte: Fisher`s Exact Test.

CT: Konventionelle Insulintherapie, ICT: Intensiviert Konventionelle Insulintherapie, CSII: Kontinuierliche Subkutane Insulininfusion, NPH: Neutrales Protamin Hagedorn, Semil.: Insulin Semilente

Als weitere Faktoren wurden die Berufstätigkeit des Patienten, körperliche Aktivität und psychosoziale Probleme erfragt. Außerdem wurde dokumentiert, wie häufig der Patient Blutzuckerselbstkontrollen durchführt und ob er diese dokumentiert.

Statistisch signifikant war hierbei lediglich der Unterschied im Besitz eines Protokollheftes. 90,3 % der Diabetes-Patienten mit einer gestörten Hypoglykämie-Wahrnehmung besitzen ein Protokollheft, womit eine bessere Blutzucker-

Dokumentation gewährleistet ist. Dagegen ist dies nur bei 63,1 % der Typ -1-Diabetiker ohne Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung der Fall (Tabelle 6).

Tabelle 6: Mögliche prädisponierende Faktoren für eine Hypoglykämieeigung bei Patienten mit Typ -1-Diabetes mit einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle ≤ 35 mg/dl und > 35 mg/dl.

Parameter [Einheit]	Patienten mit Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle		Signifikanzniveau (p-Wert)
	≤ 35 mg/dl	> 35 mg/dl	
Beruflich körperliche Aktivität			
Schwer	6 (19,4 %)	25 (18,5 %)	0,49
Mittel	7 (22,6 %)	47 (34,8 %)	
Kaum	8 (25,8 %)	34 (25,2 %)	
Keine ^a	10 (32,3 %)	29 (21,5 %)	
Sportliche Aktivität [Stunden/ Woche]	6,6 \pm 7,3	7,5 \pm 8,1	0,59
Protokollheft			
Vorhanden	28 (90,3 %)	89 (63,1 %)	0,003
Nicht vorhanden	3 (9,7 %)	52 (36,9 %)	
BZ-Messungen/Tag	4,3 \pm 1,0	4,4 \pm 1,87	0,63
Psychosoz. Probleme			
Ja	7 (22,6 %)	28 (20,0 %)	0,81
Nein	24 (77,4 %)	111 (79,3 %)	

Zur Legende: MW \pm SD/Anzahl; p-Werte wurden mittels ANOVA bzw. Mehrfeldertafel berechnet; ^a: keine berufliche Aktivität, d. h. Rentner oder Arbeitslose; BZ-Messungen: Blutzucker-Messungen

3.5 Vergleich von Patienten mit Hypoglykämie-Problematik, mit solchen, bei denen diese Definition nicht erfüllt wurde

Nach der in Kapitel 1.5 dargestellten Definition wiesen 32 der Patienten (18,6 %) eine „Hypoglykämie-Problematik“ auf. Diese Patienten waren, ähnlich wie die im vorangegangenen Kapitel dargestellten, hochsignifikant älter als die Vergleichsgruppe (54 ± 12 vs. 44 ± 15 Jahre, $p < 0,001$) und wiesen einen länger bestehenden (29 ± 13 vs. 21 ± 13 Jahre, $p < 0,001$) und besser eingestellten Diabetes mellitus auf. Im Vergleich von Gewicht, Body-Mass-Index, Ernährung, Trinkverhalten und körperlicher Betätigung sowie der Schulbildung und Berufsausbildung fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Die Hypoglykämie- Wahrnehmungsschwelle lag bei den Patienten mit einer Hypoglykämie- Problematik mit $36,0 \pm 11$ mg/dl statistisch hochsignifikant niedriger als bei denjenigen ohne eine solche Problematik (55 ± 12 mg/dl; $p < 0,001$ [Abbildung6]).

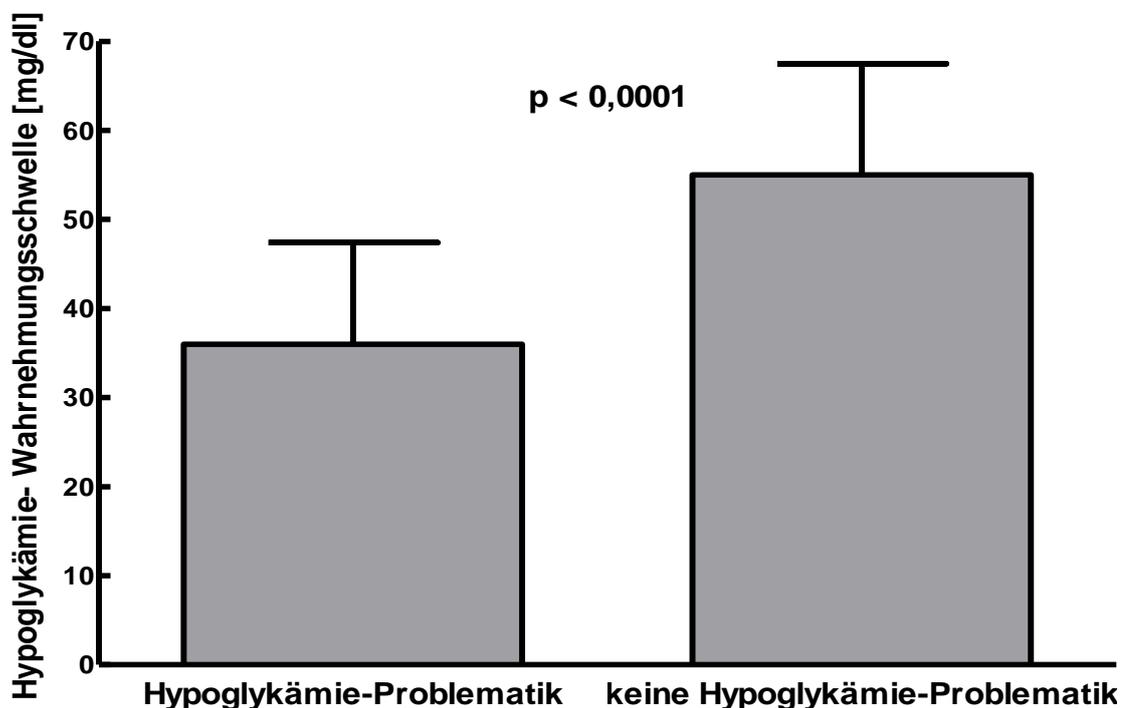


Abbildung 6: Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle bei Patienten mit bzw. ohne Hypoglykämieproblematik. Dargestellt sind Mittelwert \pm Standardabweichung, p- Wert: ANOVA

Schwere Hypoglykämien waren bei Patienten mit Hypoglykämie-Problematik deutlich und hochsignifikant häufiger aufgetreten. Der Mittelwert innerhalb von 3 Monaten lag hier bei $2,6 \pm 3,2$ (gegenüber $0,3 \pm 0,9$ bei Patienten ohne diese Problematik; $p < 0,001$ [Abbildung 7]).

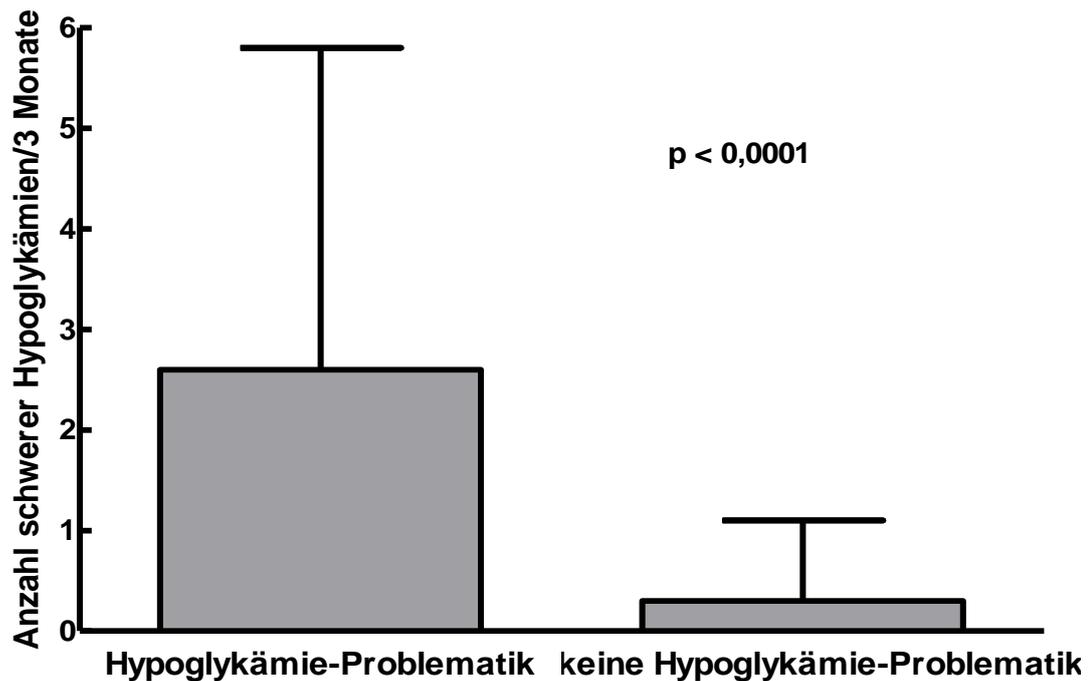


Abbildung 7: Anzahl schwerer Hypoglykämien innerhalb von 3 Monaten in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Hypoglykämie-Problematik. Dargestellt sind Mittelwert \pm Standardabweichung, p-Wert: ANOVA

Dabei manifestierte sich der Unterschied in der Hauptsache bei den Patienten ohne solche Episoden, die unter den Patienten mit einer Hypoglykämieproblematik deutlich in der Minderheit waren, in der Vergleichsgruppe aber die überwältigende Mehrheit stellten (Abbildung 8).

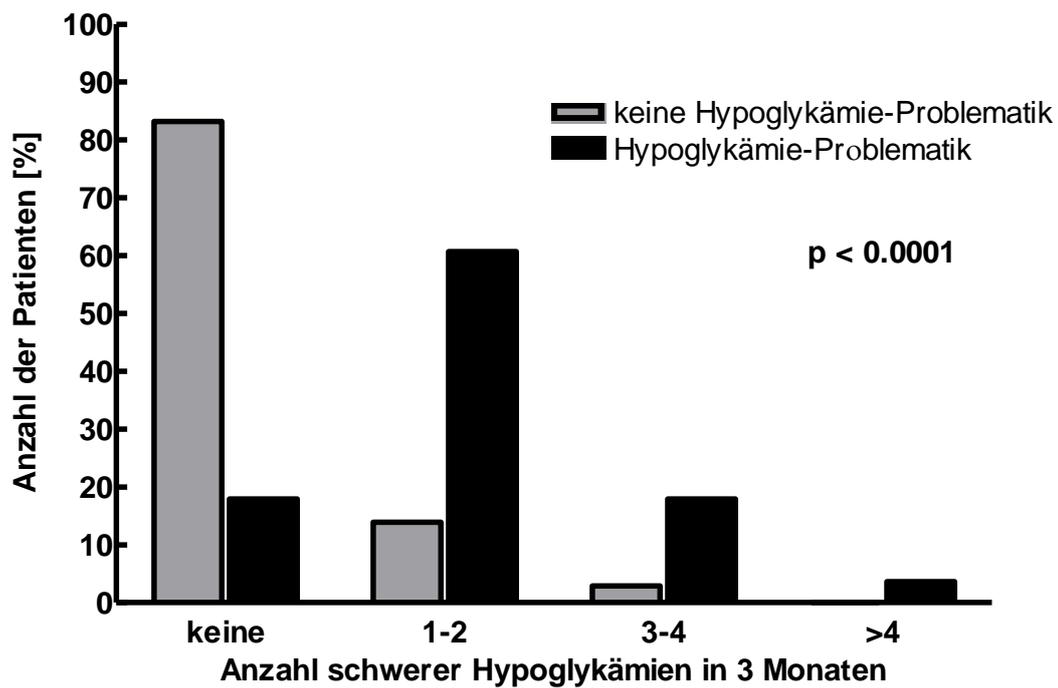


Abbildung 8: Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patienten mit der Häufigkeit schwerer Hypoglykämien innerhalb von 3 Monaten in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Hypoglykämie-Problematik, p- Wert: χ^2 - Test

Symptomatische Hypoglykämien fanden sich bei den Patienten mit einer Hypoglykämieproblematik ebenfalls signifikant häufiger: Der Mittelwert war mehr als doppelt so hoch ($4,4 \pm 2,5$ vs. $2,1 \pm 1,7$; $p < 0,0001$), und der Anteil von Patienten ohne solche Episoden war deutlich niedriger (Abbildung 9).

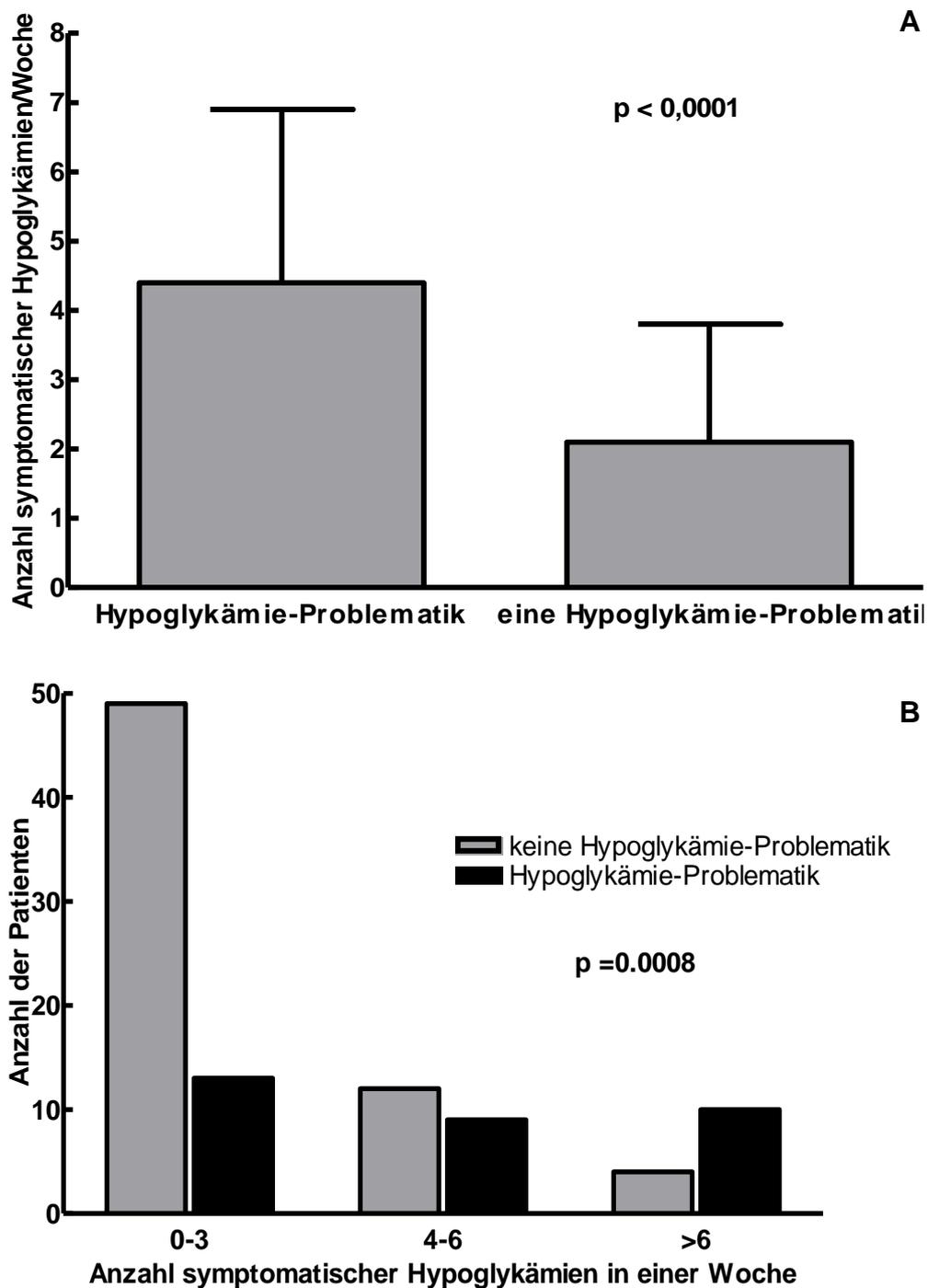


Abbildung 9: Anzahl symptomatischer Hypoglykämien pro Woche in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Hypoglykämie-Problematik A: Mittelwert \pm Standardabweichung; B: Häufigkeitsverteilung, p- Werte: ANOVA (A) und χ^2 - Test (B)

Der einzige weitere relevante Unterschied zwischen den Gruppen war, dass die Patienten mit einer Hypoglykämieproblematik signifikant häufiger ein Protokollheft führten und damit ein höheres Problembewußtsein demonstrierten; während nur bei 2 der 32 Patienten dieser Gruppe (6,3 %) kein solches Heft vorhanden war, war dies bei 53 der 140 restlichen Patienten der Fall (37,9 %; $p < 0,001$).

3.6 Hypoglykämie-Wahrnehmungstraining

Die beobachtete Tatsache, dass im Verlauf des Klinikaufenthaltes signifikant mehr Patienten mit anamnestischen Hinweisen auf eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung an einem angebotenen Hypoglykämie-Wahrnehmungstraining teilnahmen als Patienten ohne solche Hinweise, ist um Grundsatz trivial, da dieses Training nur Patienten mit vermuteter oder bekannter Wahrnehmungsstörung angeboten worden war.

Es ist aber zu bemerken, dass von allen drei Risikokategorien jeweils nur eine Minderheit an einem Wahrnehmungstraining teilgenommen hatte, wobei die Diskrepanz bei Patienten mit ≥ 1 schweren Hypoglykämien in 3 Monaten am größten war; hier nahmen von 52 Patienten „at risk“ nur 7 an dem Training teil. Dies ist sicherlich dadurch begründbar, dass dieses spezielle Training nur zu bestimmten Zeiträumen angeboten wird. Insgesamt wiesen 9 der 18 Patienten, die an dem Training teilnahmen, nach der in Kapitel 1.5 dargestellten Definition keine „Hypoglykämie-Problematik“ auf.

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Studie war es, ein Patientenkollektiv von Typ-1-Diabetikern zu beschreiben, die durch ein erhöhtes Hypoglykämierisiko gekennzeichnet sind. Um herauszufinden, ob einfach zu erhebende Charakteristika ermittelt werden können, die für das Auftreten einer gestörten Hypoglykämie-Wahrnehmung prädisponieren, wurden Patienten mit und ohne Hypoglykämie-Problematik verglichen.

Dabei ist es zunächst erforderlich, die verschiedenen Kriterien zur Erfassung einer „Hypoglykämie-Problematik“ zu hinterfragen. In der vorliegenden Arbeit wurden 3 solche Kriterien verwendet:

- Hypoglykämieschwelle von ≤ 35 mg/dl, d. h. in einem Bereich, wo die Handlungsfähigkeit stark beeinträchtigt ist und eine adäquate Reaktion des Patienten auf die Wahrnehmung der Hypoglykämie nicht mehr erfolgen kann.
- Auftreten von ≥ 1 schweren Hypoglykämieepisode innerhalb von 3 Monaten.
- Auftreten von mehr als 4 symptomatischen Hypoglykämien pro Woche.

Dabei gab es naturgemäß deutliche Überschneidungen zwischen den Patientengruppen, die diese Kriterien erfüllten:

- Von den 31 Patienten mit einer Wahrnehmungsschwelle ≤ 35 mg/dl erfüllten
 - 13 (41,9 %) nicht das Kriterium „ ≥ 1 schwere Hypoglykämie/3 Monate“ und
 - 22 (71,0 %) nicht das Kriterium „ > 4 symptomatische Hypoglykämie/Woche“.

8 dieser Patienten erfüllten keins der beiden Kriterien, waren also trotz der niedrigen Schwelle in der Lage, klinisch relevante Hypoglykämien zu vermeiden und zählten damit trotz ihrer niedrigen Wahrnehmungsschwelle nicht zu den Patienten mit einer „Hypoglykämieproblematik“.

- Nach der aktuellen Definition gibt es 32 Patienten mit einer „Hypoglykämieproblematik“, von denen
 - 23 eine Hypoglykämieschwelle von ≤ 35 mg/dl hatten;
 - 27 das Kriterium „ ≥ 1 schwere Hypoglykämie/3 Monate“ und
 - 16 das Kriterium „ > 4 symptomatische Hypoglykämien/Woche“ erfüllten.

Kein Patient erfüllte nur eines der Kriterien, 2 Patienten erfüllten alle drei Kriterien (Abbildung 10).

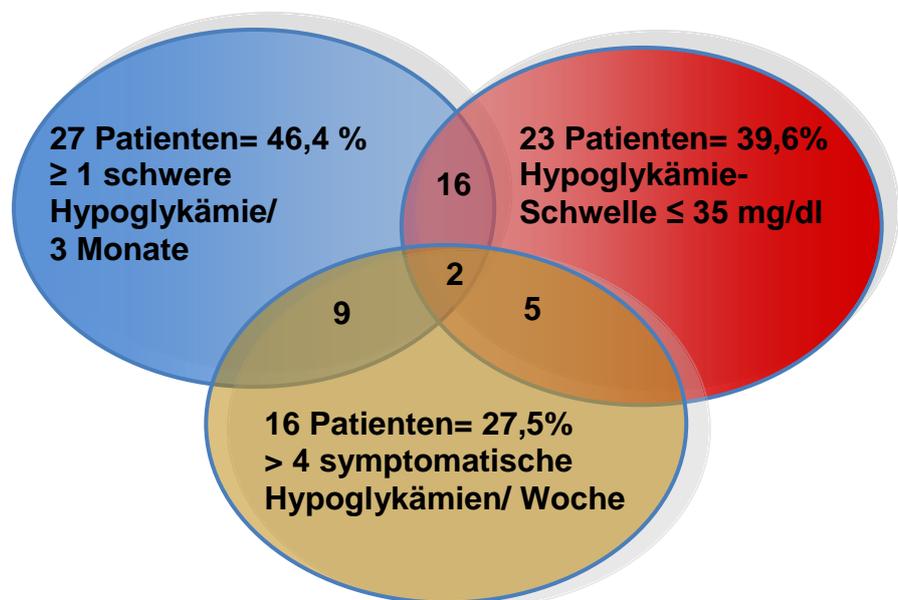


Abbildung 10: Schematische Darstellung der Befundkonstellationen bei Patienten mit „Hypoglykämieproblematik“. Zur Legende: blau = „ ≥ 1 schwere Hypoglykämie/3 Monate“, rot = Hypoglykämieschwelle von ≤ 35 mg/dl, braun = „ > 4 symptomatische Hypoglykämien/Woche“

Das tatsächliche und erwartete Zusammentreffen von verschiedenen Manifestationen einer Hypoglykämie- Problematik bei den in der Studie eingeschlossenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 ist in folgender Tabelle dargestellt:

Kriterium 1	Kriterium 2	Tatsächlicher Zusammenhang	Erwarteter Zusammenhang
Schwere Hypoglykämien	Hypoglykämie-Schwelle < 35 mg/ dl	16 (14,9%)	4 (2,3%)
Schwere Hypoglykämien	≥ 4 symptomatische Hypoglykämien / Woche	9 (52%)	3 (1,4%)
Hypoglykämie-Schwelle < 35 mg/ dl	≥ 4 symptomatische Hypoglykämien / Woche	5 (2,9%)	2 (1,2%)

Für alle 3 Kriterien einer von uns postulierten Hypoglykämie- Problematik beträgt der erwartete Wert 2/ 1000 (0,2%), das entspricht 0,3 Patienten mit Typ-1- Diabetes. Damit ist ein innerer Zusammenhang zwischen den einzelnen Punkten gegeben. Der tatsächlich gefundene Wert ist 2 von 172 Patienten, d.h. höher als der Erwartungswert.

Insgesamt ergeben sich aus diesen Betrachtungen folgende Schlussfolgerungen:

- Ein Zusammenhang zwischen der Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle und dem realen Hypoglykämie-Risiko ist zwar zweifellos vorhanden und auch sehr deutlich, aber nicht gesetzmäßig.
- Der Zusammenhang mit den jeweils anderen Kriterien und der Gesamtrisikoeinstufung ist für die Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle und das Auftreten schwerer Hypoglykämieepisodes weitaus deutlicher als für das Auftreten von symptomatischen Hypoglykämieepisodes.

Dies erlaubt – mit gebotener Vorsicht – die Schlussfolgerung, dass leichtere Hypoglykämieepisodes eher Ausdruck von Nachlässigkeiten der Einstellung als von fest stehenden biologischen Voraussetzungen auf Seiten des Patienten sind, während schwere Hypoglykämieepisodes bei intrinsisch gefährdeten Patienten auftreten. Dass diese Patienten sich nicht durch einen besonders nachlässigen Umgang mit Ihrer

Erkrankung auszeichnen, machen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deutlich; der zugrunde liegende Mechanismus ist aber dennoch bislang nicht vollständig geklärt.

Die Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle spielt in diesem Zusammenhang zweifellos eine wichtige Rolle, kann jedoch auch bei Verwendung anderer Schwellenwerte nicht alle Fälle von schweren Hypoglykämien erklären (solche traten vielmehr in einem Fall sogar bei einem Patienten mit einer Schwelle von über 75 mg/dl auf).

CRYER beschreibt eine Hypoglykämie als Resultat eines Wechselspiels zwischen relativem oder absolutem Insulinüberschuss und der entsprechenden hormonellen Gegenregulation (CRYER 1997).

Derzeit gibt es 3 klinisch gut dokumentierte prädisponierende Faktoren für das Auftreten einer Hypoglykämie:

1. fehlende endogene Restsekretion bzw. absoluter Insulinmangel (z. B. negatives C-Peptid) [FUKUDA *et al.* 1988, THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATION TRIAL RESEARCH GROUP 1997, MÜHLHAUSER *et al.* 1998],
2. wiederholtes Auftreten schwerer Hypoglykämien (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATION TRIAL RESEARCH GROUP 1997, MÜHLHAUSER *et al.* 1998),
3. eine „aggressive“ Insulintherapie mit dem Ziel, sehr niedrige HbA_{1c}-Werte zu erreichen (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATION TRIAL RESEARCH GROUP 1997, MÜHLHAUSER *et al.* 1998).

Die Ergebnisse unserer Studie sollen Risikofaktoren für das Auftreten von Hypoglykämien aufzeigen, um weitere Erkenntnisse für die Behandlung von Typ-1-Diabetikern zu finden.

Als grundsätzliche Kritikpunkte sind die limitierte Patientenzahl mit den resultierenden statistischen Unsicherheiten und die Blutzucker-Erfassung seitens der Patienten, in welche Einflussfaktoren, wie Technik, Hygiene, Gerätedefekte ect. nicht berücksichtigt werden konnten, zu erwähnen.

4.1 Schwere Hypoglykämien

Schwere Hypoglykämien gehören zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen in der Behandlung von Menschen mit Typ-1- Diabetes. In der vorliegenden Studie sollte herausgefunden werden, welche Risikofaktoren es für das Auftreten schwerer Hypoglykämien gibt.

Die Patienten mit schweren Hypoglykämien wurden in 2 Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe enthielt Patienten mit weniger als 1 schweren Hypoglykämie im Zeitraum von 3 Monaten. Bei den Patienten in der zweiten Gruppe fand man ≥ 1 schwere Hypoglykämie in 3 Monaten. Die Aufteilung erfolgte nach den Angaben der Patienten. Hierbei ist zu bemerken, dass es Untersuchungen gibt, die belegen, dass gerade solche Ereignisse häufiger durch Bezugspersonen registriert werden als durch den Betroffenen (JØRGENSEN *et al.* 2003). In der Annahme, eine solche Tatsache sei mitgeteilt worden, erschien uns dieser Unterschied in dieser Analyse vernachlässigbar.

Die Auswertung unserer Daten zur Hypoglykämie- Wahrnehmungsschwelle zeigte bei den Patienten mit ≥ 1 schwerer Hypoglykämie in 3 Monaten eine signifikant niedrigere Wahrnehmungsschwelle (44 mg/dl vs. 54 mg/dl). Die Diabetes Control and Complication Trial (1997) wies unter intensivierter Insulintherapie ein 3-fach höheres Risiko einer schweren Hypoglykämie im Vergleich zur konventionellen Therapie nach. In allen Untersuchungen hat sich eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung als Risikofaktor der schweren Hypoglykämien herausgestellt. Die Vermeidung schwerer Hypoglykämien ist ein Hauptziel der Therapieoptionen, da durch ein solches Ereignis das Risiko für weitere Episoden steigt und somit die glykämische Schwelle für die Blutzucker- Gegenregulation und das Auftreten von Warnsymptomen sinkt. Es resultiert also ein Circulus vitiosus. Die Behandlungskonzepte sind multimodal und sollten neben der Optimierung der Insulintherapie auch das Verhalten der Patienten mit Typ-1-Diabetes umfassen. BRAGD *et al.* führten 1984 und 1998 eine Querschnittsbeobachtung schwerer Hypoglykämien durch und konnten feststellen, dass sich die Prävalenz schwerer Hypoglykämien im Verlauf von 14 Jahren um mehr als 50 Prozent gesteigert hat. Als zwei der Risikofaktoren wurden eine verminderte Wahrnehmung der Hypoglykämie sowie der HbA_{1C}-Wert benannt. Patienten mit einer langen Diabetes-Dauer sind also anfälliger für schwere Hypoglykämien (BRAGD *et al.* 2004). Auch unsere Ergebnisse unterstützen diese Vermutung.

4.2 Symptomatische Hypoglykämien

Symptomatische Hypoglykämien scheinen für Menschen mit Typ-1-Diabetes, die eine normnahe Blutzucker- Einstellung anstreben, unvermeidbar.

In der vorliegenden Analyse fanden sich nur tendenzielle Unterschiede mit niedrigerem HbA_{1C} Werten und längerer Diabetesdauer in der Gruppe mit > 4 symptomatischen Hypoglykämien/ Woche. Hier ist zu vermuten, dass ein Teil solcher Ereignisse nicht registriert bzw. dokumentiert worden sind. Wünschenswert wäre aus diesem Grunde ein Vergleich mittels kontinuierlichem Glukosemonitoring. Aus den Auswertungen der Häufigkeit, Dauer und Erholungsphase der Hypoglykämien könnten Therapieanpassungen und damit Vermeidung einer Hypoglykämie- Wahrnehmungsstörung resultieren. Aufgrund der stetigen Weiterentwicklung der CGM- Systeme ist davon auszugehen, dass diese Problematik für künftige Studien weniger relevant ist. Auch Messfehler der Patienten sollten nicht unerwähnt bleiben, hier werden in der Literatur zum Teil Raten bis 20 % angegeben. Aus der Literatur (BOYLE *et al.* 1988) ist bekannt, dass Personen mit Typ-1-Diabetes mit schlechter glykämischer Kontrolle bereits bei deutlich höheren Blutzucker- Werten Hypoglykämie- Symptome verspüren, dies wurde durch die Angabe des Grenzwertes von < 50 mg/dl in unserer Auswertung nicht berücksichtigt.

Der Nachweis, dass die Anzahl nächtlicher Hypoglykämien in der Gruppe mit > 4 symptomatischen Hypoglykämien/ Woche geringer ist, bestätigt diese Vermutung, dass diese nicht erfasst wurden.

Erwähnenswert ist zusätzlich, dass die Gruppe mit den geringeren Hypoglykämien mit 22 % vs. 7,4 % mehr Lipohypertrophien aufwies, was möglicherweise Ursache für die reduzierte Anzahl ist.

Entsprechend dem aktuellen Standard ist die Haupttherapieform die ICT in beiden Gruppen. Im Gegensatz zu den vorliegenden Daten eines verminderten Hypoglykämie- Risikos bei Patienten mit Typ-1- Diabetes unter Insulin Glargin (MONAMI *et al.* 2009) war prozentual gesehen in unserer Auswertung bei den Patienten mit einem gehäuften Auftreten von Hypoglykämien mit 62 % Insulin

Glargin bei Aufnahme die häufigste Basalinsulin- Versorgung. Allerdings liegt keine statische Signifikanz vor und bis zur Entlassung erfolgten diesbezüglich keine relevanten Änderungen. Wobei hier zu berücksichtigen ist, dass zum Beispiel der Einsatz einer CSII auch eine Kostenfrage ist und damit zum Teil die Wahl der Therapieform durch den Kostenträger mit beeinflusst wird.

4.3 Patienten mit einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle ≤ 35 mg/dl und > 35 mg/ dl

Nach den Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft wird eine Hypoglykämie als ein Blutglukosespiegel < 50 mg/dl definiert. Derzeit besteht noch kein wesentlicher Konsens, ab welchen Schwellenwert von einer Hypoglykämie gesprochen wird. Wir haben Patienten mit einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle ≤ 35 mg/dl und > 35 mg/dl verglichen, da hier in der Regel Handlungsunfähigkeit seitens der Betroffenen angenommen werden muss. Die Festlegung einer höheren Grenze hätte eine scheinbar höhere Hypoglykämie-Inzidenz bedeutet.

Diese Einteilung erfolgte, um eindeutige Kriterien zur Definition einer Hypoglyämie-Problematik postulieren zu können. An dieser Stelle bleibt anzumerken, dass es keinen allgemein anerkannten Grenzwert gibt, aber zahlreiche Studien eine Unterscheidung bei 50 mg/dl vornehmen, da hier neben adrenergen auch neuroglykopenische Symptome (Müdigkeit, Verlangsamung) auftreten. Somit sind Vergleiche zwischen den verschiedenen Studien nur bedingt möglich.

Das Auftreten von Hypoglykämien war erwartungsgemäß häufiger bei Patienten mit erniedrigter Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle.

Dabei traten sowohl symptomatische Hypoglykämie-Episoden als auch schwere Hypoglykämien deutlich häufiger auf (siehe Abbildung 5, Seite 29). Passend dazu fand sich einer niedrigerer HbA_{1c}-Wert (siehe Tab. 4, S.30). Ähnliche Zahlen findet man z. B. bei PEDERSEN-BJERGAARD *et al.*. Diese Forschungsgruppe untersuchte in einer prospektiven Studie ebenfalls die Hypoglykämie-Wahrnehmung von

Menschen mit Typ-1-Diabetes. Von den untersuchten Patienten hatten 40 % eine normale Wahrnehmung, 47 % eine abgeschwächte und 13 % keine Hypoglykämie-Wahrnehmung. Bei den letzten beiden Gruppen wurden 5,1- und 9,6-fach höhere Raten schwerer Hypoglykämien gefunden. Diese Patienten waren außerdem älter, hatten eine längere Diabetesdauer, höhere Raten eines negativen C-Peptids und berichteten häufiger über neuroglykopenische Warnsymptome (PEDERSEN-BJERGAARD *et al.* 2003b).

Auch andere Studien lieferten ähnliche Ergebnisse (HELLER *et al.* 1987, TOWLER *et al.* 1993, GOLD *et al.* 1994, CLARKE *et al.* 1995, GOLD *et al.* 1997, KORYTKOWSKI *et al.* 1998).

Interessanterweise hatten die Patienten mit niedriger Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle tendenziell (allerdings nicht signifikant) seltener eine höhere Schulbildung (siehe Tabelle 4, Seite 30). Es fand sich dennoch kein Unterschied in der Anzahl der Blutzucker-Messungen/ Tag.

In der Erhebung bestand zwar die Möglichkeit psychosoziale Probleme anzugeben. Eine genaue Hinterfragung ist jedoch nicht erfolgt. Hier ist sicher eine Fehlerquelle zu sehen, da Hypoglykämie- assoziierte emotionale Belastungen nicht angemessen berücksichtigt werden konnten.

4.4 Patienten mit und ohne Hypoglykämie-Problematik

Patienten mit Hypoglykämie-Problemen waren im Vergleich zu den Patienten ohne Hypoglykämie-Probleme signifikant älter und hatten eine statistisch signifikant längere Diabetesdauer (29 vs. 21 Jahre bei Patienten ohne Hypoglykämie-Problematik). Die längere Diabetesdauer korreliert mit dem Wissen, dass sich eine Hypoglykämie- Wahrnehmungsstörung schrittweise entwickelt. Ein statistisch signifikantes Ergebnis gab es auch beim HbA_{1c}-Wert ($p = 0.007$). Dieser war bei den Patienten ohne Hypoglykämie-Problematik mit $8,0 \pm 1,5\%$ durchschnittlich etwas höher als bei Patienten mit Problemen mit einem HbA_{1c}-Wert von $7,2 \pm 1,1 \%$.

In der Literatur werden als 2 der möglichen Risikofaktoren für das Auftreten schwerer Hypoglykämien ein niedriger HbA_{1c}-Wert (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATION TRIAL RESEARCH GROUP 1997, MÜHLHAUSER *et al.* 1998) sowie ein negatives C-Peptid (FUKUDA *et al.* 1988, THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATION TRIAL RESEARCH GROUP 1997, MÜHLHAUSER *et al.* 1998) angegeben.

Die Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwellen von Patienten mit oder ohne Hypoglykämie-Problematik unterschieden sich ebenfalls statistisch signifikant. Bei der Patientengruppe mit Hypoglykämie-Problematik fand sich eine deutlich niedrigere Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle (36 ± 11 mg/dl [siehe Abbildung 6, Seite 33]). Außerdem konnten bei diesen Patienten signifikant häufiger symptomatische Hypoglykämien nachgewiesen werden ($4,4 \pm 2,5$ Episoden pro Woche versus $2,1 \pm 1,7$ symptomatische Hypoglykämien pro Woche [siehe Abbildung 9, Seite 36]). Schwere Hypoglykämien traten bei den Patienten mit Hypoglykämie-Problemen mit einer Häufigkeit von $2,6 \pm 3,2$ schweren Hypoglykämien innerhalb von 3 Monaten auf (siehe Abbildung 7, Seite 34).

HERMANNNS *et al.* konnten in ihrer Studie eine Prävalenz schwerer Hypoglykämien von $1 \pm 2,5$ Ereignisse in den letzten 12 Monaten aufzeigen. Der Einschluss aller hypoglykämischer Ereignisse, bei denen zwar Fremdhilfe, aber keine Glukose- und/oder Glukagoninjektion notwendig war, erhöhte die Prävalenz auf $2,5 \pm 4,2$ Episoden, was in etwa der Häufigkeit in unserer Studie entspricht. Außerdem hatten die Patienten mit Hypoglykämie-Problemen ähnlich wie in der vorliegenden Studie eine längere Diabetesdauer, ein niedrigeres C-Peptid sowie ein niedrigere Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle (HERMANNNS *et al.* 2002). Ähnliche Ergebnisse wurden auch in anderen Studien gefunden (HELLER *et al.* 1987, TOWLER *et al.* 1993, GOLD *et al.* 1994, CLARKE *et al.* 1995, GOLD *et al.* 1997, KORYTKOWSKI *et al.* 1998, PEDERSEN-BJERGAARD *et al.* 2003a). Dies lässt vermuten, dass bei einer längeren Diabetesdauer möglicherweise durch Störungen in der hormonellen Gegenregulation die Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle verändert wird und somit schneller und häufiger Hypoglykämie-Probleme auftreten können.

4.5 Hypoglykämie-Wahrnehmungstraining

Um den Teufelskreis der Hypoglykämie- Wahrnehmungsstörung zu beenden ist eine konsequente Hypoglykämie- Vermeidung erforderlich. Zusätzlich sollten Risikopatienten an einem speziellen Training teilnehmen. Hier werden die Patienten sensibilisiert, neuroglykopenische Symptome (Denk- und Konzentrationsstörung, Koordinationsprobleme, Schläfrigkeit, Verwirrtheit) für die Erkennung einer Hypoglykämie zu nutzen.

Weitere Aspekte sind die Anpassung der Blutzucker- Zielwerte, Erhöhung der Selbstkontrollen, Ursachenanalyse und effiziente Behandlung.

TerBRAAK *et al.* beschrieben, dass die Angst vor erneuten Hypoglykämien bei Patienten mit Hypoglykämie-Problemen deutlich ausgeprägter ist als bei Patienten, die noch keine Hypoglykämie erfahren haben (TerBRAAK *et al.* 2000).

Positive Effekte eines Hypoglykämie-Wahrnehmungstrainings finden sich bei KINSLEY sowie COX *et al.* (KINSLEY *et al.* 1999, COX *et al.* 2001). COX und Mitarbeiter zeigten in einer einjährigen follow-up Studie, dass die Hypoglykämie-Wahrnehmung der Patienten verbessert, schwere Hypoglykämien verringert, Ängste abgebaut und die Lebensqualität der Patienten verbessert werden konnte (COX *et al.* 2001).

4.6 Sonstige Faktoren

Hypoglykämien einschließlich schwerer Hypoglykämien treten am häufigsten nachts auf (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATION TRIAL RESEARCH GROUP 1991, 1997). Dies ist auch die längste Zeit zwischen 2 Mahlzeiten. Im Schlaf werden Warnsymptome viel seltener bemerkt. Somit können betroffene Patienten nicht adäquat handeln, was zu einer weiteren Abschwächung der hormonellen Gegenregulation (z. B. Ausschüttung von Adrenalin) führt (JONES *et al.* 1998).

In unserer Studie konnte kein statistisch signifikantes Ergebnis zur tageszeitlichen Häufung von Hypoglykämien gefunden werden.

Sportliche Betätigung hat vielfältige therapeutische Effekte. Trotzdem resultiert daraus häufig eine Hypoglykämie bei Menschen mit Typ-1-Diabetes. Ein relativer oder absoluter Insulinüberschuss während des Sportes ist ein entscheidender Mechanismus für die Entstehung einer Hypoglykämie.

In der vorliegenden Studie konnte auch hierzu kein statistisch signifikantes Ergebnis reproduziert werden.

4.7 Schwere Hypoglykämien - Patienten und Angehörige

Schwere Hypoglykämien sind nicht nur ein Problem für betroffene Patienten, sondern auch für deren Angehörige.

JØRGENSEN *et al.* untersuchten die Anzahl schwerer Hypoglykämien und die Hypoglykämie-Wahrnehmung von Patienten mit Typ-1-Diabetes und verglichen diese mit den Angaben engster Angehöriger. Die Ergebnisse zeigten, dass die Übereinstimmung der Angaben nicht sehr hoch war. Die Angehörigen der Patienten beschrieben mehr Episoden schwerer Hypoglykämien als die Patienten selbst. Außerdem gaben 95 % der Angehörigen an, eine schwere Hypoglykämie zu befürchten, wenn sich der Patient verspätet. Häufiger auftretende Hypoglykämien und eine geringere Hypoglykämie-Wahrnehmung führen zu größerer Besorgnis. 44 % der Angehörigen litten an Schlafstörungen aus Angst, der Partner oder die Partnerin würde während der Nachtruhe eine schwere Hypoglykämie erleiden (JØRGENSEN *et al.* 2003).

Auch in anderen Studien äußerten Angehörige ihre Besorgnis über schwere Hypoglykämien sowohl am Tag (STAHL *et al.* 1998) als auch nachts (GONDER-FREDERICK *et al.* 1997a).

Zahlreiche Studien haben belegt, dass schwere Hypoglykämien einen negativen psychosozialen Einfluss auf Angehörige von Patienten mit Diabetes haben (AHLFIELD *et al.* 1985, PEYROT *et al.* 1988, GONDER-FREDERICK *et al.* 1997a, STAHL *et al.* 1998). Andererseits zeigte die DAWN-Studie aber auch, dass zu viel (gut gemeinter) Druck durch die Familie oder das soziale Umfeld des Patienten einen negativen Einfluss darauf haben, wie der Patient mit seiner Krankheit umgeht (ALBERTI 2002).

4.8 Vermeidung schwerer Hypoglykämien

Die Vermeidung von Hypoglykämien ist ein bedeutender Teil der modernen intensivierten Diabetestherapie (PAMPANELLI *et al.* 1996).

Zur Reduzierung des Hypoglykämierisikos gehört nach CRYER zuerst, dass man dem Patienten die Bedeutung einer Hypoglykämie klar macht. Man sollte sich die Hypoglykämie-Wahrnehmung ansehen sowie Häufigkeit, Schwere, zeitliche Abstände, klinische Symptome und die Einstellung des Patienten erfragen. Dann gilt es, die Prinzipien einer aggressiven Therapie zu besprechen, Risikofaktoren zu beachten und eine zweiwöchige Periode strikter Vermeidung von Hypoglykämien einzuhalten (CRYER 1997).

Bei Patienten mit Typ-1-Diabetes hängt das Gelingen einer guten Blutzuckereinstellung vom optimalen Zusammenwirken von Kohlenhydratgehalt der Nahrung, Insulindosis (prandial und basal) sowie körperlicher Bewegung ab.

Durch die anamnestiche Frage nach der Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle ließ sich in der vorliegenden Studie eine Patientengruppe charakterisieren, die tatsächlich eine höhere Frequenz an symptomatischen und schweren Hypoglykämien aufweist.

Ziel ist es nun, für die klinische Praxis eine Orientierung zu schaffen, welche Variablen eine zuverlässige und rasche Bestimmung eines erhöhten Hypoglykämierisikos erlauben, damit Patienten mit potentiellen Hypoglykämie-Problemen frühzeitig identifiziert werden können.

4.9 Individuelle Zieldefinition bei unterschiedlichem Hypoglykämie- Risikoprofil

Ziel der Behandlung des Diabetes mellitus Typ 1 ist neben der Einstellung auf eine optimale Stoffwechsellage zur Prävention von diabetesbedingten Folgeerkrankungen zusätzlich das Erreichen einer optimalen Lebensqualität. Zur Erfassung der Stoffwechsel- Einstellung der letzten 2-3 Monate dient der HbA_{1c}-Wert, dabei entspricht beispielsweise ein HbA_{1c}-Wert von 7% einem durchschnittlichen Blutzucker von 170 mg/dl. Die DCCT zeigte, dass eine Absenkung des HbA_{1c}-Zielwertes mit einer Risikoreduktion für Spätfolgen verbunden ist (THE DIABETES CONTROL AND COMPLICATION TRIAL RESEARCH GROUP 1993,1994). Damit gilt dieser als ein wichtiger Prädiktor für diabetesbedingte Komplikationen.

Aus den Erkenntnissen der Arbeit lässt sich jedoch nochmals unterstreichen, dass für jeden Menschen mit Typ-1-Diabetes ein individuelles Therapieziel festgelegt werden sollte. Dabei sollten Kompromisse eingegangen und auch andere Grunderkrankungen berücksichtigt werden.

Die aktuell empfohlenen Therapieziele beruhen aus der Auswertung einer Vielzahl von sowohl klinischen als auch epidemiologischen Daten. Bekannt ist, dass ein HbA_{1c}-Wert von ca. 7% Folgeschäden reduziert. Dieser sollte jedoch nicht als absoluter Schwellenwert betrachtet werden, kommen Risikofaktoren wie rezidivierende schwere Unterzuckerungen hinzu ist eine Anhebung des HbA_{1c}-Zielwertes für einen begrenzten Zeitraum sinnvoll. So sind HbA_{1c}-Werte zwischen 7,5- 8% bei Vorliegen einer Hypoglykämie- Wahrnehmungsstörung aber auch bei reduzierter Lebenserwartung auf Grund von Begleiterkrankungen durchaus akzeptabel. Den betroffenen Menschen und dem behandelnden Team sollte bewusst sein, dass Spätschäden nicht vollständig verhindert werden können und unter Umständen die Lebensqualität beeinflusst wird. Alle Beteiligten sollten zusammen eine differenzierte Therapieplanung mit zumutbaren Strategien vornehmen und diese wiederholt an die aktuellen Gegebenheiten anpassen. Es gilt in keinem Falle nur Folgeerkrankungen des Diabetes zu verhindern, sondern auch Komplikationen der Therapie zu minimieren.

4.10 Fazit der Arbeit

Mit dem Begriff Hypoglykämie-Problematik hat diese Arbeit eine klinisch-taugliche Definition für Patienten mit Typ-1-Diabetes und verschiedenen Hypoglykämiebedingten Problemen erarbeitet, die mehrere Facetten dieses Syndroms gleichberechtigt berücksichtigt:

- (A) das Auftreten von schweren Hypoglykämien;
- (B) eine besonders niedrige Hypoglykämie- Wahrnehmungsschwelle und
- (C) eine Häufung symptomatischer Hypoglykämien.

Es ist durchaus denkbar, dass man diese Kriterien durch Änderungen der Grenzwerte für den akzeptablen Bereich noch weiter optimieren könnte. Diese Definition sollte helfen, die „richtigen“ Patienten für aufwendige und kostenträchtige Schulungsmaßnahmen und eingehende Therapieoptimierungen auszuwählen. Das heißt, in der Praxis sollte eine Dokumentation und Beurteilung der BZ- Tagesprofile und insbesondere gehäufte symptomatischer und schwerer Hypoglykämien erfolgen, um das Risiko der Entstehung einer Wahrnehmungsstörung und damit eines Circulus vitiosus zu minimieren.

5 Zusammenfassung

Hypoglykämien gehören zu den schwerwiegendsten Nebenwirkungen in der Insulintherapie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1; sie stellen häufig einen limitierenden Faktor der Diabetestherapie dar und bringen eine hohe Fremd- und Eigengefährdung mit sich. Ziel der vorliegenden Arbeit war es, ein Patientenkollektiv von Typ-1-Diabetikern zu beschreiben, das durch ein erhöhtes Hypoglykämierisiko gekennzeichnet ist oder häufige Hypoglykämien erleidet.

Die vorliegende prospektive Studie dauerte 4 Monate und wurde am Diabeteszentrum Bad Lauterberg bei Typ-1-Diabetikern durchgeführt, die sich zum Befragungszeitraum in stationärer Behandlung befanden. An der Studie beteiligten sich 172 Patienten beiderlei Geschlechts unabhängig von Alter, Diabetesdauer, Therapiestrategie und eventuellen Risikofaktoren. Mit Hilfe eines Fragebogens sollten spezielle Risikofaktoren bzw. Risikokonstellationen herausgearbeitet werden, die mit einem erhöhten Hypoglykämierisiko einhergehen, um zukünftig Risikopatienten für Hypoglykämien leichter erkennen und besser therapieren zu können.

In der vorliegenden Studie wurde bei Erfüllen von zwei der folgenden Kriterien eine Hypoglykämieproblematik postuliert: Hypoglykämieschwelle ≤ 35 mg/dl, Auftreten von ≥ 1 schweren Hypoglykämie innerhalb von 3 Monaten und Auftreten von mehr als vier symptomatischen Hypoglykämien pro Woche. Nach dieser Definition wiesen 32 Patienten (18,6 %) eine Hypoglykämie-Problematik auf. Diese waren signifikant älter (54 ± 12 vs. 44 ± 15 Jahre, $p < 0,001$) und wiesen eine längere Diabetesdauer auf. Der HbA_{1c}-Wert dieser Patienten war niedriger ($7,2 \pm 1,1$ vs. $8,9 \pm 1,5$ %, $p = 0,007$). Außerdem wurde in dieser Gruppe eine bessere Blutzuckerdokumentation durchgeführt und damit ein höheres Problembewusstsein dokumentiert. Anders als in der Literatur zeigte sich im Body-Mass-Index kein statisch signifikanter Unterschied (26 ± 5 vs. 25 ± 4 kg/m², $p = 0,44$). Die häufigste Art der Therapie ist in beiden Patientengruppen die intensivierete konventionelle Insulintherapie.

Durch die Befragung ließ sich in der vorliegenden Studie eine Patientengruppe charakterisieren, die tatsächlich eine höhere Frequenz an symptomatischen und schweren Hypoglykämien aufweist. Ziel ist es nun, für die klinische Praxis eine Orientierung zu schaffen, welche Variablen eine zuverlässige und rasche Bestimmung eines erhöhten Hypoglykämierisikos erlauben, damit Patienten mit potentiellen Hypoglykämie-Problemen frühzeitig identifiziert werden können.

6 Anhang

FRAGEBOGEN

TYP 1-DIABETES UND HYPOGLYKÄMIE-PROBLEMATIK

Patient (Aufkleber):

Geschlecht: Mann Frau

Körpergröße [cm] cm Körpergewicht [kg] kg

BMI [kg/m²]kg/m²

Höchste abgeschlossene Schulbildung: Oberschule
 Realschule
 Hauptschule
 kein Schulabschluß

Berufsausbildung: Studium/Fachhochschule
 Lehrberuf
 kein Abschluß

Berufstätigkeit: schwere körperliche Arbeit
 durchschnittliche körperliche Tätigkeit
 kaum körperliche Tätigkeit

Freizeitgestaltung regelmäßig Sport mit hoher Intensität
(welcher?)
 regelmäßig mittlere Belastungen (Radfahren,
Wandern)
 kaum körperliche Anstrengungen

Dauer der körperlichen Belastung ca. Stunden pro Woche

Neuropathie: Vibrationsempfinden (Malleolus medialis) re. /8 li. /8

Gastrointestinale Symptome (Gastroparese?) nein ja

Diabetesdauer [J.]: J.

HbA_{1c} [%]:%

Schwere Hypoglykämie (verg. 3 Mon.): / 3 Mo.

Hypoglykämie-Wahrnehmungsschwelle:mg/dl (eigener Schätzwert)

Häufigkeit symptomatischer Hypoglykämien. (< 50 mg/dl):/Wo.

Tageszeit/Situation meistens tags meistens nachts

Zusammenhang mit Essen (d.h. 3-5 h nach einer Mahlzeit); Details:
.....
 Alkohol (d.h. innerhalb 12 h nach Alkoholgenuss); Details:
.....
 Körperl. Aktivität (d.h. ausgelöst durch mehr als übliche körperliche Belastung); Details:.....

Wird am Körper (z.B. in der Hosentasche) Glukose/andere schnellresorbierbare Kohlenhydrate für den Fall der Hypoglykämie getragen: Jetzt: ja nein

In der Regel: immer meistens selten nie

Behandlung vor stationärer Abklärung:

Ernährung:

Mahlzeiten: Hauptmahlzeiten nur drei Hauptmahlzeiten
 regelmäßige Zwischenmahlzeiten
 unregelmäßige Mahlzeiten (mal so, mal so)

Spätmahlzeit immer
 nie
 manchmal (abhängig von)

- Alkohol: nie
 selten
 regelmäßig (ca. Gläser Bier/Wein pro Woche:)
 Bier Wein Likör/ Schnaps
- Insulintherapie: konventionelle Insulintherapie (zwei Injektionen/Tag)
- Basalinsulin NPH-Insulin
 NPH-Insulin/Insulin Semilente
 Insulin glargin (Lantus®)
- Schnellwirksames Insulin Normalinsulin
 Insulinanalogon (welches?.....)
Dosis morgens + I.E.
mittags + I.E.
abends + I.E.
spät + I.E.
- Korrekturregel:
Zielblutzucker: mg/dl
Korrektur abmg/dl
Korrektur mit 1 I.E. pro Abweichung von mg/dl
- Injektionsstellen (Lipohypertrophien?) unproblematisch
 „Lieblingsstellen“
 ausgeprägte Lipohypertrophie(n); wo:.....)
- Insulinplan liegt vor liegt nicht vor
- Protokollheft (oder geeignete Aufzeichnung) liegt vor liegt nicht vor
- Anzahl der BZ-Messungen pro Tag / Tag

Ergriffene Maßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien

- Insulintherapie zum:
Entlassungszeitpunkt konventionelle Insulintherapie (zwei Injektionen/d)
 intensivierte Therapie (Injektion) (vier Injektionen/d)
 Insulinpumpentherapie

- Basalinsulin NPH-Insulin
 NPH-Insulin/Insulin Semilente
 Insulin glargin (Lantus®)
- Schnellwirksames Insulin Normalinsulin
 Insulinanalogon (welches?.....)
- Dosis morgens + I.E.
abends + I.E.
spät + I.E.

Korrekturregel:

Zielblutzucker: mg/dl

Korrektur abmg/dl

Korrektur mit 1 I.E. pro Abweichung von mg/dl

- Basalinsulin anhand eines Fastentages überprüft korrigiert
- Umgang mit körperlichen Belastungen erprobt (Sport-KE, Insulinreduktion) ja nein
- Psychosoziale Begleitprobleme? ja nein
(Details:)
- Hypoglykämie-Wahrnehmungstraining durchgeführt ja nein

7 Literaturverzeichnis

Ahlfield JE, Soler NG, Marcus SD (1985): The young adult with diabetes: impact of the disease on marriage and having children. *Diabetes Care* 8, 52-56

Alberti G (2002): The Diabetes Attitudes, Wishes and Needs Study (www.dawn-study.com). *Pract Diab Int* 19, 22-24

Amiel SA: The risks of hypoglycemia with insulin therapy; in: Hypoglycaemia and diabetes. Clinical and physiological aspects; hrsg. v. Frier B, Fisher BM; Edward Arnold, London 1993, 302-313

Amiel SA (1998): Cognitive function testing in studies of acute hypoglycaemia: rights and wrongs? *Diabetologia* 41, 713-719

Amiel SA, Sherwin R, Simonson DC, Tamborlane WV (1988): Effect of intensive insulin therapy on glycemic thresholds for counterregulatory hormone release. *Diabetes* 37, 901-907

Bech P (1997): Well-being and quality of life for persons with diabetes. *Diab Nutr Metab* 10, 22

Boland E, Monsod T, Delucia M, Brandt CA, Fernando S, Tamborlane WV (2001): Limitations of conventional methods of self-monitoring of blood glucose: lessons learned from 3 days of continuous glucose sensing in pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24, 1858-1862

Bolli GB (1990): From the physiology of glucose counterregulation to prevention of hypoglycemia in type I diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 4, 333-349

Bolli GB (1999): How to ameliorate the problem of hypoglycemia in intensive as well as non-intensive treatment of type-I-diabetes. *Diabetes Care* 22, 43-52

- Bolli GB, de Feo P, Compagnucci P, Cartechini MG, Angeletti G, Santeusanio F, et al. (1983): Abnormal glucose counterregulation in insulin-dependent diabetes mellitus. Interaction of anti-insulin antibodies and impaired glucagon and epinephrine secretion. *Diabetes* 32, 134-141
- Bott S, Bott U, Berger M, Mühlhauser I (1997): Intensified insulin therapy and the risk of severe hypoglycemia. *Diabetologia* 40, 926-932
- Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE (1988): Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N Engl J Med* 318, 1487-1492
- Bradley C, Lewis KS (1990): Measures of psychological well-being and treatment satisfaction developed from responses of people with tablet-treated diabetes. *Diabetic Med* 7, 445-451
- Bradley C, Gamsu DS (1994): Guidelines for encouraging psychological well being: Report of a working group of the world health organization regional office for Europe and international diabetes federation European region St. Vincent declaration action programme for diabetes. *Diabetic Med* 11, 510-516
- Bragd J, Adamson U, Lins PE, Wredling R, Oskarsson P (2003): A repeated cross-sectional survey of severe hypoglycaemia in 178 type 1 diabetes mellitus patients performed in 1984 and 1998. *Diabetic Med* 20, 216-219
- Bragd J, Oskarsson P, Adamson U, Lins PE (2004): Episodes of severe hypoglycemia increasing problem in type I diabetes. *Lakartidningen* 101, 4202-4205
- Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick L, Julian D (1995): Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM. *Diabetes Care* 18, 517-522
- Cox DJ, Gonder-Frederick L, Clarke W (1993): Driving decrements in type I diabetes during moderate hypoglycaemia. *Diabetes* 5, 239-243

- Cox D, Gonder-Frederick L, Polonsky W, Schlundt D, Kovatchev B, Clarke W (2001): Blood glucose awareness training (BGAT-2): long term benefits. *Diabetes Care* 24, 637-642
- Cranston I, Lomas J, Maran A, MacDonald I, Amiel S (1994): Restoration of hypoglycemia awareness in patients with long duration insulin dependent diabetes. *Lancet* 344, 283-287
- Cryer PE (1993): Hypoglycemia begets hypoglycemia in IDDM. *Diabetes* 42, 1691-1693
- Cryer PE (1997): Hypoglycemia. Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. Oxford University Press, Oxford 1997
- Cryer PE (1999): Hypoglycemia is the limiting factor in the management of IDDM. *Metab Res Rev* 15, 42-46
- Cryer PE (2001): Hypoglycemia risk reduction in type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 109, 412-423
- Cryer PE (2002): Hypoglycemia: The limiting factor in the glycaemic management of type I and type II diabetes. *Diabetologia* 45, 937-948
- Cryer PE, Davis ND, Shamon H (2003): Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care* 26, 1902-1912
- Cudworth AG (1976): The aetiology of diabetes mellitus. *Br J Hosp Med* 16, 207-216
- Dafne Study Group (2002): Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *Br Med J* 325, 746-749
- Dagogo-Jack I, Cryer PE (1994): Reversal of hypoglycaemia unawareness, but not defective glucose counterregulation, in IDDM. *Diabetes* 9, 14264-14234

- Dagogo-Jack SE, Craft S, Cryer PE (1993): Hypoglycemia associated autonomic failure in insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 91, 819-828
- Draper G, Dupurtuis CW, Caughey JL (1940): The differentiation by constitutional methods between pancreatic diabetes and diabetes of pituitary origin. *Trans Am Assoc Phys* 55, 146-153
- Dreyer M, Berger M, Kiess W, Luedecke HJ, Redaelli M, Schatz H, Waldhaeusl W (2003): Therapie des Typ 1 Diabetes. Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes- Gesellschaft. *Diab Stoffw* 12, 49-66
- Ebert M, Hermanns N, Kubiak T, Kulzer B, Haak T (2001): Einfluss von Einstellungen bezüglich diabetesbedingter Komplikationen auf das Hypoglykämierisiko. *Diab Stoffw* 10, 119
- European Diabetes Policy Group 1998 (1999): A desktop guide to type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabet Med* 16, 253-266
- Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, Rambotti AM, Ciofetta M, Moda-Relli F, Vincenzo AD, Annibale B, Lepore M, Lalli C, Del Sindaco P, Brunetti P, Bolli GB (1994a): 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* 37, 797-807
- Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, Rambotti AM, Vincenzo AD, Modarelli F, Ciofetta M, Lepore M, Annibale B, Torlone E, Perriello G, De Feo P, Santeusanio F, Brunetti P, Bolli GB (1994b): Long-term recovery from unawareness, deficient counterregulation and lack of cognitive dysfunction during hypoglycemia following institution of rational intensive therapy in IDDM. *Diabetologia* 37, 1265-1276

- Fanelli C, Pampanelli S, Lalli C, Del Sindaco P, Ciofetta M, Lepore M, Porcellati F, Bottini P, Di Vincenzo A, Brunetti P, Bolli G (1997): Long-term intensive therapy of IDDM patients with clinically overt autonomic neuropathy: effects on hypoglycemia awareness and counterregulation. *Diabetes* 46, 1172-1181
- Fanelli CG, Pampanelli S, Porcellati F, Bolli GA (1998): Shift of the glycemic thresholds for cognitive function in hypoglycaemia unawareness. *Diabetologia* 41, 720-723
- Fisher BM, Heller SR: Mortality, cardiovascular morbidity and possible effects of hypo-glycaemia on diabetic complications; in: *Hypoglycaemia in clinical diabetes*; hrsg. v. Frier B, Fisher BM; Wiley, New York 1999, 167-186
- Frier BM: Living with hypoglycaemia; in: *Hypoglycaemia in clinical diabetes*; hrsg. v. Frier B, Fisher BM; Wiley, New York 1999, 261-290
- Frier BM, Fisher BM: Impaired hypoglycaemia awareness; in: *Hypoglycaemia in clinical diabetes*; hrsg. v. Frier B, Fisher BM; Wiley, New York 1999, 111-146
- Fritsche A, Sturmvoll M, Häring HU, Gerich JE (2000): Reversal of hypoglycemia in a long-term type 1 diabetic patient by improvement of beta-adrenergic sensitivity after prevention of hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 85, 523
- Frühwald-Schultes B, Peters A, Born J, Fehm HL, Kern W (2000): Adaptation of cognitive function to hypoglycemia in healthy men. *Diabetes Care* 23, 1059-1066
- Fukuda M, Tanaka A, Tahara Y, Ikegami H, Yamamoto Y, Kumahara Y, Shima K (1988): Correlation between minimal secretory capacity of pancreatic-cells and stability of diabetic control. *Diabetes* 37, 81-88
- Gafvels C, Lithner F, Boerjeson B (1993): Living with diabetes. Relationship to gender, duration and complications. A survey in Northern Sweden. *Diabet Med* 10, 768-773

- Gepts W (1965): Pathologic anatomy of the pancreas in juvenile diabetes mellitus. *Diabetes* 14, 619-633
- Gerich JE (1988): Glucose counterregulation and its impact of Diabetes (Lilly Lecture). *Diabetes* 37, 1608-1616
- Gerich J, Mokan M, Veneman T, Korytkowski M, Mitrakou A (1991): Hypoglycaemia unawareness. *Endocr Rev* 12, 356-371
- Gold AE, MacLeod KM, Frier BM (1994): Frequency of severe hypoglycemia in patients with type 1 diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 17, 697-703
- Gold AE, Frier BM, MacLeod KM, Deary IJ (1997): A structural equation model for predictors of severe hypoglycaemia in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabet Med* 14, 309-315
- Gonder-Frederick L, Cox D, Kovatchev B, Julian D, Clarke W (1997a): The psychosocial impact of severe hypoglycemic episodes on spouses of patients with IDDM. *Diabetes Care* 20, 1543-1546
- Gonder-Frederick L, Cox D, Kovatchev B, Schlundt D, Clarke W (1997b): A biopsychobehavioral model of risk of severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 20, 661-669
- Gross TM, Mastrototaro JJ, Fredrickson LP (2000): Detection of unseen hypoglycemia using continuous glucose monitoring. *Diabetologia* 43, 5
- Harley G: Diabetes: Its various forms and different treatments. Walton and Maberley, London 1866
- Head J, Fuller JH (1990): International variation in mortality among diabetic patients: The WHO multinational study of vascular disease in diabetics. *Diabetologia* 33, 477-481

- Heller S, Herbert M, MacDonald IA, Tattersall RB (1987): Influence of sympathetic nervous system on hypoglycaemic warning symptoms. *Lancet* 1987,2 359-363
- Heller S, Chapman J, McCloud J, Ward J (1995): Unreliability of reports of hypoglycemia by diabetic patients. *Br Med J* 310, 440
- Henderson JN, Allen KV, Deary IJ, Frier BM (2003): Hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes: frequency, symptoms and impaired awareness. *Diabet Med* 20, 1016-1021
- Hepburn D, Patrick A, Eadington D, Ewing D, Frier B (1990): Unawareness of hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients: Prevalence and relationship to automatic neuropathy. *Diabet Med* 7, 711-717
- Hermanns N: Selbstregulation als Modell einer modernen Verhaltensmedizin. Eine verhaltensmedizinische Analyse von Hypoglykämieproblemen. Pabst Science Verlag, Lengerich 2003
- Hermanns N, Kulzer B: Die Messung von Wohlbefinden bei Diabetikern: Evaluation des Wohlbefinden-Fragebogen von Bradley; in: *Diabetes und Psychologie*; hrsg. v. Kohlmann CW, Kulzer B; Huber, Bern/Schweiz 1995, 34-50
- Hermanns N, Kulzer B, Maier B, Kubiak T, Haak T (2002): Risikoindikatoren für das Auftreten schwerer Hypoglykämien bei Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus. *Diab Stoffw* 11, 145-149
- Hermanns N, Kubiak T, Kulzer B, Haak T (2003): Emotional changes during experimentally induced hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Biol Psychol* 63, 15-44
- Himsworth HP (1936): Diabetes mellitus: its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types. *Lancet* 1936,1, 127-130

- Joner G, Patrick S (1991) The mortality of children with type 1 (insulin- dependent) diabetes mellitus in Norway, 1973-1988. *Diabetologia* 34 (1), 29-32. Epub 1991/01/01
- Jones TW, Porter P, Sherwin RS, Davis EA, O'Leary P, Frazer F, Byrne G, Stick S, Tamborlane WV (1998): Decreased epinephrine responses to hypoglycaemia during sleep. *N Engl J Med* 338, 1657-1662
- Jørgensen HV, Pedersen-Bjergaard U, Rasmussen ÅK, Borch-Johnson K (2003): The impact of severe hypoglycemia and impaired awareness of hypoglycemia on relatives of patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26, 1106-1109
- Kaufman FR, Gibson LC, Halvorson M, Carpenter S, Fisher LK, Pitukcheewanont P (2001): A pilot study of the Continuous Glucose Monitoring System: clinical decisions and glycemic control after its use in pediatric type 1 diabetic subjects. *Diabetes Care* 24, 2030-2034
- Kinsley BT, Weinger K, Bajaj M, Levy CJ, Simonson DC, Quigley M, Cox DJ, Jacobson AM (1999): Blood glucose awareness training and epinephrine responses to hypoglycemia during intensive treatment in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 22, 1022-1028
- Korytkowski MT, Mookan M, Veneman TF, Mitrakou A, Cryer PE, Gerich JE (1998): Reduced adrenergic sensitivity in patients with type 1 diabetes and hypoglycaemia unawareness. *Diabetes Care* 21, 1939-1943
- Koschinsky T, Heinemann L (2001): Sensors for glucose monitoring: technical and clinical aspects. *Diabet Met Rev* 17, 113-123
- Krans HMJ, Porta M, Keen H (1995): World health organization regional office for Europe Copenhagen, international diabetes federation European region: diabetes care and research in Europe. The St. Vincent declaration action programme. Implementation document. *G Ital Diabetologia* 15, 40-44

- Kubiak T, Hermanns N, Schreckling HJ, Kulzer B, Haak T (2004): Assessment of hypoglycaemia awareness using continuous glucose monitoring. *Diabet Med* 21, 487-490
- MacLeod KM, Hepburn DA, Frier BM (1993): Frequency and morbidity of severe hypoglycaemia in insulin-treated diabetic patients. *Diabetic Med* 10, 238-245
- McNally PG, Raymond NT, Burden ML, Burton PR, Botha JL, Swift PG, et al. (1995): Trends in mortality of childhood-onset insulin-dependent diabetes mellitus in Leicestershire, 140-1991. *Diabet Med* 12 (11). Epub 1995/11/01
- Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, Mokan M, Jensen T, Kiss I, Durrant J, Cryer P, Gerich J (1991): Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms and cerebral dysfunction. *J Physiol* 260, 67-74
- Mokan M, Mitrakou A, Raptis G (1991): Differential effects of duration of diabetes and glycemic control on thresholds and magnitudes of responses to hypoglycemia. *Diabetes* 40, 556A
- Mokan M, Mitrakou A, Veneman T, Ryan C, Korytkowski M, Cryer P, Gerich J (1994): Hypoglycaemia unawareness in IDDM. *Diabetes Care* 17, 1397-1403
- Monami M, Marchionni N, Mannucci E (2009): Long-acting insulin analogues vs. NPH human insulin in type 1 diabetes. A meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 11, 372-378
- Mühlhauser I: Hypoglykämie; in: *Diabetes Mellitus*; hrsg. v. Berger M; Urban & Fischer, München 2000; 370-386
- Mühlhauser I, Overmann H, Bender R, Bott U, Berger M (1998): Risk factors for severe hypoglycaemia in adult patients with type 1 diabetes – a prospective population based study. *Diabetologia* 41, 1274-1282

- Müller UA, Ross IS, Klinger H, Gersenheiner S, Chantelau EA (1993): Quality of centralized diabetes care: a population-based study in the German Democratic Republic 1989-1990. *Acta Diabetol* 30, 166-172
- Müller UA, Köhler S, Femerling M, Risse A, Schuhman M, Use G (2000): HbA_{1c} und schwere Hypoglykämien nach intensivierter Behandlung und Schulung von Patienten mit Typ 1 Diabetes als klinischer Routine: Ergebnisse eines landesweiten Qualitätszirkels (ASD) 1992-1999. *Diab Stoffw* 9, 67-81
- Pampanelli S, Fanelli C, Lalli C, Ciofetta M, DelSindaco P, Lepore M, Modarelli F, Rambotti AM, Epifano L, DiVincenzo A, Bartocci L, Annibale B, Brunetti P, Bolli GB (1996): Long-term intensive insulin therapy: Effects of HbA_{1c} risk for severe and mild hypoglycaemia, status of counterregulation and unawareness of hypoglycaemia. *Diabetologia* 39, 677-686
- Pedersen-Bjergaard U, Agerholm-Larsen B, Pramming S, Hougaard P, Thorsteinsson B (2001): Activity of angiotensin-converting enzyme and risk of severe hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Lancet* 357, 1248-1253
- Pedersen-Bjergaard U, Agerholm-Larsen B, Pramming S, Hougaard P, Thorsteinsson B (2003a): Prediction of severe hypoglycaemia by angiotensin-converting enzyme activity and genotype in type 1 diabetes. *Diabetologia* 46, 89-96
- Pedersen-Bjergaard U, Pramming S, Thorsteinsson B (2003b): Recall of severe hypoglycaemia and self-estimated state of awareness in type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev* 19, 232-240
- Peveler RC, Fairburn CG, Boller I, Dunger D (1992): Eating disorders in adolescents with IDDM: a controlled study. *Diabetes Care* 15, 1356-1360
- Peyrot M, McMurry JF, Hedges R (1988): Marital adjustment to adult diabetes: interpersonal congruence and spouse satisfaction. *J Marriage Fam* 50, 363-376

- Polonsky WH, Davis CL, Jacobson AM, Anderson BJ (1992): Correlates of hypoglycemic fear in type I and type II diabetes mellitus. *Health Psychol* 11, 199-202
- Pramming S, Thorsteinsson B, Bendtson I, Binder C (1991): Symptomatic hypoglycaemia in 411 type 1 diabetic patients. *Diabet Med* 8, 217-222
- Pramming S, Pedersen-Bjergaard U, Heller SR, Wallace T, Rasmussen ÅK, Jørgensen HV, Matthews DR, Thorsteinsson B (2000): Severe hypoglycemia in unselected patients with type 1 diabetes: a cross sectional survey (Abstract). *Diabetologia* 43, A194
- Reichard P, Berglund B, Britz A, Cars I, Nilsson BY, Rosenqvist U (1990): Intensified conventional insulin treatment retards the microvascular complications of insulin-dependent diabetes mellitus: The Stockholm Diabetes Intervention Study after 5 years. *J Intern Med* 230, 101-108
- Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U (1993): The effect of long-term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329, 304-309
- Rillig A, Müller AU, Braun A, Leppert K, Schiel R (2003): Die Lebensqualität von Patienten mit Typ-1- und insulinbehandeltem Typ-2-Diabetes mellitus einer selektionsfreien Population. *Diab Stoffw* 12, 95-104
- Roth R, Kulzer B, Teupe B, Borkenstein M: *Der Diabetes-Wissens-Test: Typ-I (DWT: Typ-I)*. Hogrefe, Göttingen 1995
- Schade DS, Santiago JV, Skyler JS, Rizza RA: *Intensive insulin therapy*. Excerpta Medica, Amsterdam 1993
- Schiel R, Müller UA (2003): Die Stoffwechselqualität von insulinbehandelten Patienten mit Diabetes mellitus einer mitteldeutschen Stadt 1989/90 bis 1999/2000. Die JEVIN Studie. *Med Klin* 98, 303-312

- Schwartz NS, Clutter WE, Shah SD, Cryer PE (1987): Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the threshold for symptoms. *J Clin Invest* 79, 777-781
- Sommerfield AJ, Ewing FME, Strachan MWJ, Deary IJ, Aitken G, Frier BM (2003): Self-treatment of mild symptomatic hypoglycaemia by people with insulin-treated diabetes. *Diabet Med* 20, 686-687
- Sovik O, Thordarson H (1999): Dead-in-bed syndrome in young diabetic patients. *Diabetes Care* 22, 40-42
- Stahl M, Berger W, Schaechinger H, Cox DJ (1998): Spouse's worries concerning diabetic partner's possible hypoglycaemia. *Diabet Med* 15, 619-622
- Tattersall RB: Frequencies, causes and treatment of hypoglycaemia; in: *Hypoglycaemia in clinical diabetes*; hrsg. v. Frier BM, Fisher MB; Wiley & Sons, New York 1999, 55-87
- Tattersall RB, Gale EAM: Mortality; in: *Hypoglycemia and diabetes*; hrsg. v. Frier B, Fisher M; Edward Arnold, London 1993, 190-198
- TerBraak EWMT, Appelman AMMF, VanDeLaak MF, Stolk RP, VanHaeften TW, Erkelens DW (2000): Clinical characteristics of type 1 diabetic patients with and without severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 23, 1467-1471
- The Diabetes Control and Complication Trial Research Group (1991): Epidemiology of severe hypoglycemia in the Diabetes Control and Complication Trial. *Am J Med* 90, 450-459
- The Diabetes Control and Complication Trial Research Group (1993): The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 329, 977-986

- The Diabetes Control and Complication Trial Research Group (1994): Effect of intensive insulin treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complication Trial. *J Pediatr* 125, 177-188
- The Diabetes Control and Complication Trial Research Group (1996): Effects of intensive diabetes therapy on neuropsychological function in adults in the diabetes control and complication trial. *Ann Intern Med* 124, 379-388
- The Diabetes Control and Complication Trial Research Group (1997): Hypoglycemia in the diabetes control and complication trial. *Diabetes* 46, 271-286
- Thefeld W (1999): Prävalenz des Diabetes mellitus in der erwachsenen Bevölkerung Deutschlands. *Gesundheitswesen* 61, 85-89
- Towler DA, Havlin CE, Craft S, Cryer P (1993): Mechanism of awareness of hypoglycemia: perception of neurogenic (predominantly cholinergic) rather than neuroglycopenic symptoms. *Diabetes* 42, 1791-1798
- Trautner C, Graf v. d. Schulenberg JM, Bott U, Keil T, Berger M (2000): Lebensqualität bei diabetischer Neuropathie. *Diab Stoffw* 9, 317-321
- Trevisan R, Vedovato M, Tiengo A (1998): The epidemiology of diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 13 Suppl 8, 2-5
- Veneman TF, Erkelens DW (1997): Clinical review 88: Hypoglycemia unawareness in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 1682-1684
- Wikby A, Hoernquist JO, Stentstroem, Andersson PO (1993): Background factors, long-term complications, quality of life and metabolic control in insulin dependent diabetes. *Qual Life Res* 2, 281-286

Danksagung

An allererster Stelle möchte ich mich sehr herzlich bei Herrn Prof. Dr. Michael Nauck für die Bereitstellung des Promotionsthemas, die zahlreichen Anregungen und stete Diskussionsbereitschaft bedanken.

Nicht zu vergessen Herr S. Schneider, der mir dankenswerterweise bei der Erhebung der Fragebögen behilflich war und die C-Peptid- Werte zur Verfügung stellte.