

Hypoglykämie "Unterzuckerung"



Definition :

Unabhängig vom Bestehen gleichzeitiger Symptome liegt eine Hypoglykämie vor, wenn der Blutzucker im Kapillarblut kleiner ist als 40 mg/dl (entspr. 2.22 mmol/l).

Bei Blutzuckerwerten zwischen 40 und 50 mg/dl (2.2 - 2.8 mmol/l) liegt eine Hypoglykämie vor, wenn gleichzeitig vegetative (adrenerge) oder neurologische Symptome bestehen.

Kommentar: (betrifft Patienten, die **keinen Diabetes mellitus / Zuckerkrankheit**) haben

è Die **Blutzuckermessung** muß mit einer exakten, enzymatischen - meist photometrischen oder elektrochemischen - Labormethode erfolgt sein. Dazu eignen sich sog. **Glucose-Analyzer** für Laborzwecke.

Sog. Blutzuckermeßgeräte (Glucometer, Glucose-Meßgeräte) auf Teststreifenbasis sind für Diabetiker entwickelt worden. Sie sind **im hypoglykämischen Meßbereich (<50 mg/dl) zu ungenau** und können allenfalls grobe Hinweise liefern, die labormäßig überprüft werden müssen.

Blutzuckerwerte oberhalb von 60 mg/dl (entspr. >3.33 mmol/l) sind auch bei gleichzeitig bestehenden Symptomen oder Beschwerden als normal zu werten und schließen eine Hypoglykämie als Ursache der Beschwerden aus.

Eine "**Grauzone**" besteht bei **niedrig-normalen Blutzuckerwerten zwischen 50 und 60 mg/dl** (2.77-3.33 mmol/l), die auch von völlig gesunden Menschen gelegentlich erreicht werden können und beim Fasten (länger als 24 Std.) regelmäßig erreicht werden.

Treten Blutzuckerwerte in diesem Bereich gehäuft im Nüchternzustand, d.h. vor den Hauptmahlzeiten, oder auch ca. 3-5 Std. nach den Mahlzeiten auf, sollte ein auf Unterzuckerungen spezialisierter Arzt konsultiert werden.

Hypoglykämie



Symptome :

Verdächtige Symptome äußern sich:

1. durch Anregung des vegetativen Nervensystems in unangenehmen, aber ungefährlichen **adrenergen Symptomen**.
2. durch Unterversorgung des Gehirns mit seinem wesentlichen Brennstoff Glucose in ernst zu nehmenden **neurologischen / neuroglucopenischen Symptomen**.

Allg. Symptome	Übelkeit, Schwindel-, Kollaps-Zustände, evtl. Gewichtszunahme
Adrenerge Symptome	Schwitzen, Zittern, Herzklopfen, Tachycardie, Unruhe, Nervosität, Hungergefühl, Aggressivität
Neuroglucopenische Symptome	Wesensveränderungen, Bewußtseins-, Konzentrations-, Seh-, Sprach-, Gedächtnisstörungen, Müdigkeit, Verlangsamung, Krampfanfälle, Doppelbilder, Lähmungen (Paresen), Bewußtlosigkeit

Typische klinische Ausgangssituationen bei Patienten mit Verdacht auf Hypoglykämien / Unterzuckerungen

Vorgeschichte mit verdächtigen Symptomen	Blutzucker unbekannt
Vorgeschichte mit verdächtigen Symptomen	Blutzucker " <i>niedrig</i> "
Vorgeschichte mit verdächtigen Symptomen	Blutzucker normal
keine Vorgeschichte mit Symptomen	zufällige Blutzucker-Bestimmung: " <i>erniedrigt</i> "
Vorgeschichte mit typischen Symptomen	Nachweis einer Hypoglykämie und Besserung durch Kohlenhydrate: Whipple-Trias

Hypoglykämie



Ursachen

klinisch gesunder Patient

È Das **Insulinom** steht beim **Erwachsenen** mit nachgewiesenen oder hochgradig verdächtigen Symptomen von **Hypoglykämien** im Zentrum der differentialdiagnostischen Überlegungen.

Die **Hyperplasie** (Synonyme: Inselzell-oder Beta-Zell-Hyperplasie, "**Nesidioblastose**" des Erwachsenen, **pankreatogene hyperinsulinämische Non-Insulinoma Hypoglykämie**, fokale Hyperplasie) ist beim **Erwachsenen** eine **extrem seltene Ursache**, die zu diagnostischen Problemen führen kann. ⚠

Trotz zum Teil ausgeprägter Beeinträchtigung und Symptomatik (**adrenerge / neurologische Symptome**) wirken die Patienten meist klinisch gesund und bieten so gut wie keine krankhaften Befunde bei der klinischen internistischen Untersuchung.

È Sog. echte **postprandiale Hypoglykämien** sind viel seltener als angenommen und werden vielfach aus Verlegenheit diagnostiziert. Abzugrenzen ist das **adrenerge postprandiale Syndrom (APS)**.

È Nicht verwechselt werden dürfen vermutete postprandiale Hypoglykämien mit dem sog. "**Früh-Dumping-Syndrom**" mit überwiegend vegetativen Symptomen, die **kurz nach der Einnahme** von rasch verfügbaren und konzentrierten einfachen Kohlenhydraten auftreten.

Erkrankung	Bemerkungen
Insulinom	<ol style="list-style-type: none"> 1. meist benigne Insulin-produzierende Tumoren des Pankreas 2. maligne Insulinome (in 5-10%) / Düsseldorf 18% 3. (multiple) Insulinome im Rahmen der seltenen familiären MEN I (multiple endokrine Neoplasie Typ I / Menin-Gen) - Pankreas-, Parathyreoidea- und Hypophysen-Tumoren

alimentäre, postprandiale Hypoglykämie

früher: "reaktive oder funktionelle" Hypoglykämie

a: Prototyp: Zust. nach Magenoperation (Billroth-Op.)

b: zu rasche Magenentleerung bei kohlenhydratreicher Ernährung
Mechanismus: GLP-1 (glucagon-like-peptide 1) ?

c: Insulinresistenz: (z.B. Frühphase des Typ II-Diabetes mit früher Hyperglykämie, >180 mg/dl) nach Kohlenhydraten (30--90 Min) und verspäteter überhöhter Insulinsekretion (Rechtsverschiebung der Insulin-Konzentrationen)

d: gesteigerte Insulinsensitivität / Glucagon ?

pankreatogene hyperinsulinämische Non-Insulinoma-Hypoglykämie

e: fokale Beta-Zell-Hyperplasie - Inselzell-Hyperplasie - "Nesidioblastose" des Erwachsenen ?, Mikroadenomatose

Alkohol

insbes. bei Lebererkrankung (Zirrhose) und einseitiger Ernährung

Medikamente bei entspr. Prädisposition (s.o.)

siehe Liste (Medikamente)

"Hypoglycaemia factitia"

Insulin oder Antidiabetika (Sulfonylharnstoffe)

extreme **physische Aktivität**

z.B. Marathon, extr. Triathlon, Ski-Langlauf

mesenchymale **Nicht-Inselzell-Tumoren**

z.B. Fibrosarkome; erhöhtes "big" IGF II (insulin like growth factor II)

Insulin-Autoimmun-Syndrome (AIS / IAIS)

AIS: autoimmunes Insulin-Syndrom bei Autoimmunerkrankungen durch
1. **anti-Insulin Autoantikörper** (vorw. in Japan / M. Basedow, Lupus erythematodes, Rheumatoide Arthritis, theoret. Insulin-Injektionen)
2. **Insulin-Rezeptor Autoantikörper** (Lupus erythematodes, Sclerodermie, primär-biliäre Lebercirrhose, ITP - Purpura, Hashimoto-Thyreoiditis)

persistierende **hyperinsulinämische Hypoglykämie bei "Kindern" (PHHI)**

- neonataler Hyperinsulinismus -
- PHHI: familial persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy (diffuse Nesidioblastose / Genmutationen (SUR1, Kir6.2 locus))

© www.insulinoma.net © www.gep-net.com (Prof. Dr. A. Starke / Dr. C. Saddig)

klinisch k r a n k e r Patient

Die Schwere der zugrunde liegenden Erkrankung macht keine diagnostischen oder differentialdiagnostischen Probleme.

Durch **Hypoxie** (Sauerstoffmangel) und **Azidose** (Übersäuerung des Blutes, meist durch Lactat = Milchsäure; Lactatacidose) kommt es zur Hemmung und **Verminderung der Gluconeogenese in der Leber** (= Zuckerneubildung). Eine funktionierende Gluconeogenese ist Voraussetzung für die Konstanterhaltung eines normalen Blutzuckerniveaus (**Glucosehomöostase**). Auch die normale Niere trägt mit ihrer eigenen Gluconeogenese zum Teil zur Glucosehomöostase bei.

Erkrankung / Ursache: Innere Medizin	Bemerkungen
schwerste Lebererkrankungen	Leberausfalls-Koma, schwere Hepatitisverläufe: verminderte Gluconeogenese
Niereninsuffizienz (Urämie)	metabolische Azidose, verzögerte Insulin-Elimination
schwere Herzinsuffizienz (Cardiomyopathie)	Hypoxie mit Störung des Glucose-Stoffwechsels in der Leber, Azidose, Leberstauung
Sepsis	Azidose, Hypoxie, Leber-, Nierenschädigung
Schock, Multiorganversagen	Azidose, Hypoxie, Leber-, Nierenschädigung
Endokrine Krisen	Ausfall von Hypophysen-Vorderlappen / Nebennierenrinde / Schilddrüse: ACTH, STH (Wachstumshormon), Cortisol, Thyroxin
Medikamente bei Vorerkrankungen an Leber / Niere	<i>siehe Liste (<u>Medikamente</u>)</i>
extreme Mangelernährung	Anorexie, Kachexie; (auch bei Tumorerkrankungen)
Erkrankungen von Knochenmark / Lymphknoten	Leukämien, Lymphome, Myelome (Plasmocytom): Antikörper ?
angeborene Stoffwechselerkrankungen	Glycogen-Speicherkrankheit, Fructose-Intoleranz, Galaktosämie

LIT:

- **Starke A, Saddig C.** Hypoglykämien im Erwachsenenalter. In: Diabetes mellitus. Urban & Fischer, München Jena, 2. Aufl. 2000, S. 775-782
- **Service FJ.** Hypoglycemic disorders. New Engl J Med 332, 1995, 1144-1152
- **Service FJ.** Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia: a novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations.. J Clin Endocrinol Metab 84, 1999, 1582-1589
- **Saddig C, Starke AAR.** Hypoglykämiediagnostik bei Patienten mit Verdacht auf Insulinom. internist. prax. 43, 43-57, 2003

Hypoglykämie



postprandiale Hypoglykämie

Bei rein vegetativen (adrenergen) Symptomen sollten **postprandiale Hypoglykämien** ernsthaft in Erwägung gezogen werden, wenn **Hypoglykämien** nach dem Genuß einer **standardisierten Testmahlzeit (kohlenhydratreich)** unter Laborbedingungen auch tatsächlich innerhalb von **2-4 Stunden postprandial** nachgewiesen werden können, u.U. im Vergleich zu einer **eiweißreichen Testmahlzeit**.

Die ursächliche Klärung dieser Konstellationen erfordert große Erfahrung im "**Lesen**" der **Testergebnisse (OGTT, Testmahlzeiten)**, vor allem aber ausreichend viele Messpunkte. Stündliche Abstände besonders in der Frühphase sind völlig unzureichend.

Die **postprandiale Hypoglykämie** tritt als "**alimentäre Hypoglykämie**" auf, typischerweise **nach** einer kohlenhydratreichen Mahlzeit, die überwiegend rasch resorbierbare Kohlenhydrate enthält. Sie läßt sich daher bereits anamnestisch von der Nüchtern- bzw. Spontan-Hypoglykämie beim Insulinom abgrenzen.

! Gelegentlich kommt es bei **Patienten mit Insulinom bereits früh (3-6 Std. nach Glucosebelastung)** zur Hypoglykämie (in Abhängigkeit vom **Insulin-Sekretionstyp** des Insulinoms). Die Hypoglykämie kann nicht adaequat gegenreguliert werden, der Hungertest muß abgebrochen werden.

Patienten mit typ. postprandialer Hypoglykämie können Hypoglykämien immer adaequat gegenregulieren und erreichen spontan normale Blutzucker-Werte.

! Ein OGTT sollte bei einem potentiellen Hypoglykämie-Patienten nur unter ärztlicher Überwachung / Präsenz durchgeführt werden **!**

postprandiale Hypoglykämie und ? "D i a b e t e s" ?

! Ein verbreiteter Irrtum sieht **postprandiale** oder **Mahlzeiten-assoziierte Hypoglykämien** zu häufig als "**Vorboten**" eines **Diabetes mellitus** ???

Zwar sind reale **Hypoglykämien nach Mahlzeiten** durchaus im **Frühstadium eines Typ II Diabetes** zu finden, diese sind durch verspätete und überschüssige Insulinsekretion nach zuvor **früh-postprandial zu hohen, hyperglykämischen BZ-Werten** zu finden (sog. **Rechtsverschiebung der Insulinsekretions-Kurve**).

Typisch sind das Nebeneinander von erhöhten und erniedrigten Blutzuckerwerten, nicht aber alleinige Hypoglykämien bei zumeist noch normalen HbA1c-Wert.

postprandiale Hypoglykämie und pankreatogene Non-Insulinoma Hypoglykämie

! Eine Herausforderung ist die Einordnung einer **postprandialen Hypoglykämie** mit eindeutig **neuroglucopenischen Symptomen** als Bestandteil der pankreatogenen hyperinsulinämischen Non-Insulinoma Hypoglykämie mit Inselzell-Hypertrophie, der wahrscheinlich korrekten Bezeichnung für die sehr seltene Erwachsenen-Nesidioblastose / Inselzell-Hyperplasie.

Insulinom & GEP-Tumor Zentrum
Neuss - Duesseldorf
www.insulinoma.net
www.gep-net.com

Der **orale Glucose-Toleranztest (OGTT)** allein erlaubt **nicht** die Diagnose einer postprandialen Hypoglykämie, da die "**Mahlzeit**" unphysiologisch ist und die Verfügbarkeit im Magen-Darm-Trakt zu kurz ist. Der OGTT ist nur für Screening-Zwecke geeignet, dem bei fraglich positiven Befunden **Testmahlzeiten** folgen sollen. Der Begriff "**reaktive**" oder "**funktionelle**" **Hypoglykämie** ist veraltet und sollte nicht mehr verwendet werden (siehe unter APS).

Differentialdiagnostisch von postprandialen Hypoglykämien abzugrenzen sind :

Adrenerges postprandiales Syndrom – APS (Normoglykämie)

Beim APS werden **trotz normaler Blutzucker-Konzentrationen durch adrenerg-autonome "Gegenregulation" unspezifische Symptome (Schwitzen, Zittern, Herzklopfen, Ängstlichkeit, Übelkeit) getriggert**. Der erhöhte adrenerge Tonus führt zur beschriebenen **Symptomatik und verhindert eine Hypoglykämie gleichzeitig über effektive biochemische Mechanismen (Adrenalin-Wirkungen; s. "Gluco-Homöostase")**.

Das APS stellt eine ursächlich unklare **reaktive und funktionelle Störung des autonomen Nervensystems** dar, **die nicht als "Hypoglykämie" tituiert werden sollte**. Der häufig verwendete Begriff: **"Pseudohypoglykämie"** oder gar **"Non-Hypoglycemia"** ist unglücklich und wird den tatsächlich vorhandenen Beschwerden der Patienten keinsfalls gerecht. Überweisungen zu Psychotherapeuten sollten nicht vorschnell in Betracht gezogen werden.

Obwohl der biochemisch definierte **Cutoff für Hypoglykämien** bzgl. der cerebralen Erfordernisse **bei 2.8 mmol/l (50 mg/dl)** liegt, wird eine gegenregulatorische Antwort (Adrenalin und Glucagon) durchaus schon bei etwas höheren Blutzuckern getriggert, die > 60 bis 65 mg/dl betragen können (Cutoff 3.1-3.3 mmol/l). Glucagon verursacht **keine Symptome**, wohl aber Adrenalin.

Neuss - Duesseldorf
www.insulinoma.net

www.gep-net.com

Dumping - Syndrom

Das **Früh-Dumping-Syndrom (jejunales hyperosmolares Syndrom)** tritt in 10-15% nach resezierenden Magenoperationen auf (Billroth-OP, Pyloroplastik, Gastroenterostomie) innerhalb von 30 Minuten auf. Hierbei handelt es sich um orthostatische (osmotisch durch hochkonzentrierte Kohlenhydrate induzierte) Kreislaufbeschwerden im Rahmen einer sehr schnellen Magenentleerung. Die Symptomatik ist charakterisiert durch adrenerge Beschwerden, zusätzlich häufig Völle-, Druckgefühl, Übelkeit, Rumoren im Oberbauch, Blutdruckabfall, Tachycardie/Bradycardie.

Kausal beteiligt sind Katecholamine, Serotonin, vasoaktive Kinine; intraluminale Drucksteigerung. Gelegentlich wird in Abhängigkeit von Art und Menge der Kohlenhydratzufuhr sogar eine **passagere Hyperglykämie** beobachtet.

Das **Spät-Dumping-Syndrom** ist ein *Synonym* für typische **postprandiale Hypoglykämien beim Patienten mit Zustand nach Magenoperationen**.

Es kann natürlich auch **ohne vorherige Operation** bei Patienten mit **Motilitätsstörungen** im Bereich von **Magenausgang / Duodenum** auftreten. Eine Stimulation der **Dünndarm-Passagezeit** und der **Darm-Kontraktionen** wird gefördert durch die Sekretion intestinaler Hormone bzw. Peptide (**Cholecystkinin - CCK, Gastrin, Motilin, Neurotensin (?) , Substance P**).

Hypoglykämie



Medikamente :

Pharmaka mit beschriebenen Hypoglykämien

Hypoglykämien sind im Zusammenhang mit Medikamententherapien ganz unterschiedlicher Substanzklassen bekannt geworden. Häufig handelt es sich um einzelne, seltene Beobachtungen ohne sicher bekannte Wirkungsmechanismen.

1. Vielfach treten H. durch medikamenten-bedingte, toxische Leber- oder Nierenschädigungen auf, aber auch im Rahmen der Anwendung bei oder trotz vorher bekannter Leber- und Nierenschäden. Dies trifft insbesondere für die Therapie mit Analgetica vom Salicylat-Typ und die Therapie mit Sulfamethoxazol-haltigen Antibiotika (Sulfonamide) zu.
2. Wenig bekannt sind insulin-stimulatorische Nebenwirkungen diverser Pharmaka (Salicylate, Antiarrhythmika, s.u.)
3. Keinesfalls darf die Hypoglykämie-fördernde Wirkung von **ALKOHOL** unterschätzt werden. Bei unter Alkoholeinfluß stehenden Patienten mit einer Bewußtseinsstörung ist immer eine Blutzuckermessung zu fordern !
4. Klinisch bedeutsam kann aufgrund der Anwendungshäufigkeit die Therapie mit **Acetylsalicylsäure** im Grammbereich sein, insbesondere bei Kindern durch Überdosierung.
5. Auf die Einnahme **oraler Antidiabetika (v.a. Sulfonylharnstoffe** - Glibenclamid) und auch Insulin durch Nicht-Diabetiker wird hier nicht näher eingegangen (sog. Hypoglycaemia factitia).
6. Da **Diabetiker** häufig mit Analgetica, Antiarrhythmika, Antihypertensiva behandelt werden, muß bei Diabetikern auch an vermehrte **medikamenten-induzierte Hypoglykämien** gedacht werden.

Quelle:

Starke A, Saddig C. Hypoglykämien im Erwachsenenalter. In: Diabetes mellitus. Urban & Fischer, München Jena, 2. Aufl. 2000, S. 775-782

Service FJ. Hypoglycemic disorders. New Engl J Med 332, 1995, 1144-1152

Virally ML, Guillausseau PJ. Hypoglycemia in adults. Diabetes & Metabolism 25, 1999, 477-490

© Starke/Saddig 2001 www.insulinoma.de	Substanzklasse	Substanzname (Generic)	Bemerkungen
ANALGETICA	Salicylsäure-Derivate	Acetylsalicylsäure (Aspirin®)	Stimulation der Insulinsekretion ; Niereninsuffizienz; bei Kindern; Hemmung des Glucosestoffwechsels im Gehirn
	Pyrazolon-Derivate	Phenazon, Propyphenazon	
	p-Aminophenol- Derivate	Phenacetin, Paracetamol (Acetaminophen)	akute Lebernekrosen; Niereninsuffizienz
ANTIARRHYTHMIKA	Diverse	Diclofenac, Indomethacin	
		Disopyramid, Propafenon, Flecainid, Chinidin	Stimulation der Insulinsekretion
MALARIA-MITTEL	Chinin-Derivate	Chinin, Chloroquin, Mefloquin	Insulin-Stimulation, Hemmung Glucoseogenese
ANTIBIOTIKA	Sulfonamide	Trimethoprim + Sulfamethoxazol	bei Niereninsuffizienz
	Tetracycline	-	?
	Chemotherapeutikum	Pentamidine	Pneumocystis carinii - Infektion
Betablocker	unselektive β -Blocker	Propranolol	Hemmung Gluconeogenese; Glucoseverbrauch im Muskel
Psychopharmaka	Butyrophenone	Haloperidol	?
		Fluoxetin, Clomipramin	Stimulation Insulinsekretion
	MAO-Hemmer	?	Tryptophan-Stoffwechsel ?
Thyreostatika	Methimazol	Thiamazol	Insulin-Auto-Immun-Syndrom (= IAIS)
Diverse	ACE - Hemmer	Enalapril u.a.	Insulinsensitivität u.U. vermehrt
	Antiarrhythmikum	Procainamid	Lupus erythematodes und IAIS
	Antihypertensivum	Dihydralazin	Lupus erythematodes und IAIS
	Chelatbildner	Penicillamin	Insulin-Auto-AK
	Antihistaminika	?	?
	Tox. Substanzen	Alkohol Colchicin Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff Phosphor	
			Lebernekrosen
			Lebernekrosen
Insectizide	Parathion		Lebernekrosen
Pilz-Toxin	Knollenblätterpilz	Amanita phalloides	Lebernekrosen

PHYSIOLOGIE

Glucose - Homöostase

Aufrechterhaltung des konstanten "internen Milieus", der **Blutzucker-Konzentration (Glucose - Homöostase)** innerhalb physiologischer Grenzen von **60-180 mg/dl** und Verfügbarkeit von **Glucose** als **Hauptbrennstoff des Gehirns** stellt den wichtigsten, **fundamentalsten** und **biochemisch** anspruchsvollsten **Stoffwechselfvorgang des Menschen dar**.

Da nicht kurzzeitig zu hoher Blutzucker sondern zu niedriger Blutzucker eine akute Gefährdung der Funktionstüchtigkeit des Organismus bedeutet, steht dem alleinigen blutzucker-senkenden Hormon (Insulin), gleich eine "Armada" von blutzucker-erhöhenden Faktoren gegenüber.

Flexibilität und Anpassungsfähigkeit an physiologische und unphysiologische Extrembedingungen findet ihre geniale Vollendung in der evolutionären Auslagerung der zentralnervösen Regulation der Glucose-Homöostase vom Gehirn aus in die endokrine Peripherie unter Zwischenschaltung der hormonell aktiven pankreatischen Inseln (Langerhans'sche Inseln) mit Produktion von Insulin, Glucagon, Somatostatin und deren Einbindung in den Blutkreislauf der Leber, dem biochemischen "Kraftwerk" des Organismus.

Mathematik der Glucose-Homöostase

Der normale **basale Glucosebedarf** des Organismus liegt bei **2 mg/kg/min**. Daraus errechnen sich bei einem Gewicht von 75 kg **pro Stunde knapp 10 Gramm**. Etwa **5-6 g/h verbraucht das Gehirn**, tag und nacht, in Ruhe und in "Arbeit". Nur 4 g/h verbrauchen Muskulatur, Fettgewebe, innere Organe (Leber, Herzmuskel) und rote Blutkörperchen, zum größten Teil mit Hilfe des Insulins. Die **Leber** muß **unter Ruhebedingungen** diese **10 g/h** liefern können, zu 75 % mit Hilfe des Glucagons.

Ein Blutvolumen von 70 ml /kg ergibt bei 75 kg Körpergewicht: **5.25 Liter Blut**.

Bei einer **arteriellen Blutzucker-Konzentration** von **50 mg / dl** ergeben sich darin **nur 2.75 Gramm** frei **zirkulierender und verfügbarer Glucose**.

Die **Gehirndurchblutung** mit 15 % des Herzminutenvolumens (HMV) ergibt bei 1500 Gramm Gehirn-Masse **900 ml / Minute** (60 ml/100 g/Minute) = **54 Liter / Stunde** mit einem Gesamtgehalt von rechnerisch 27 Gramm Glucose (= 0.45 g/Minute).

Davon **extrahiert** das **Gehirn mindestens 20 % (= 5.4 g)**, was zu einem **normalen Abfall** der **arteriellen Blutzucker-Konzentration** von **50 mg/dl** auf **venöse 40 mg/dl** führen würde (Differenz: 10 mg / dl = 90 mg / 900 ml pro Minute = 5.4 g / 54 l pro Stunde).

Dies ist die physiologische Minimal-Situation, die biochemische Untergrenze der Homöostase.

Diese einfache Berechnung liefert die Ursache für die fundamentale Bedeutung einer **kritischen arteriellen Blutzucker-Höhe von 50 mg/dl** für normale Funktionsfähigkeit des Gehirns, die **bei 40 mg/dl bereits unterschritten** wird (und zu neurologischen Symptomen führt). Voraussetzungen sind normales Herzzeitvolumen (HMV) und normale Gehirndurchblutung. Beeinträchtigungen von Herzleistung (Insuffizienz, Cardiomyopathie) oder Hirndurchblutung (Schlaganfall, Cerebralsklerose) zeigen die Anfälligkeit für Hypoglykämien bei diesen Erkrankungen.

Die sog. "**Stress-Hyperglykämie**" im **Postaggressions-Stoffwechsel** bedeutet nichts anderes als Adaptation an gefährdete cerebrale Durchblutung zur Sicherstellung des Gehirn-Glucosebedarfs durch **biochemische Zentralisation des Glucose-Stoffwechsels** analog der **hämodynamischen**

Kreislaufzentralisation im Schockzustand (cardiogen, hämorrhagisch, hypovolämisch). Die biochemische Zentralisation wird mit Hilfe des **Glucagons** im Sinne einer lebensnotwendigen "**endogenen Glucose-Infusion**" erreicht.

Literatur Glucose-Homöostase

- Unger RH: The milieu interieur and the islets of Langerhans. Diabetologia 20 (1981) 1-11
- Unger RH, Orci L: Glucagon and the A-cell. Physiology and pathophysiology. N Engl J Med 304 (1981) 1518-1524
- Unger RH: Insulin-glucagon relationships in the defense against hypoglycemia. Diabetes 32 (1983) 575-583
- Unger RH: Glucagon physiology and pathophysiology in the light of new advances. Diabetologia 28 (1985) 574-578
- Starke AAR: Endokrines Pankreas: Glucagon. In: Kümmerle, Hitzemberger, Spitzky (Hrsg) - Klinische Pharmakologie. 4. Aufl, 51. Erg-Lfg., 1-14 (1996)
- Starke AAR, Grundy S, McGarry JD, Unger RH: Correction of hyperglycemia with phloridzin restores the glucagon response to glucose in insulin-deficient dogs: Implications for human diabetes. Proc Natl Acad Sci USA 82 (1985) 1544-1546
- Starke AAR, Imamura T, Unger RH: Relationship of glucagon suppression by insulin and somatostatin to the ambient glucose concentration. J Clin Invest 79 (1987) 20-24

Physiologie der Glucose - Homöostase

Glucoregulation unter basalen Ruhebedingungen

Unter basalen Ruhebedingungen werden vom **Gehirn (ZNS)** insulin-unabhängig **6 Gramm Glucose** pro Stunde und von **Muskulatur, Fettgewebe** und **Leber** insulin-abhängig **4 Gramm** pro Stunde benötigt. Diese **10 Gramm Glucose** pro Stunde werden glucagon-abhängig von der **Leber** durch **Glykogenolyse** und **Gluconeogenese** produziert, um ein Glucose-Gleichgewicht (Glucohomöostase) im Extrazellulärraum zu gewährleisten. Über adrenerge, cholinerge und peptiderge Neuronen unterliegen die pankreatischen Inselzellen dabei der zentralnervösen Kontrolle.

Glucoregulation unter physischer (Muskel-) Aktivität

Bei **Muskelarbeit** (physischer Aktivität) verbraucht die Muskulatur **bis zu 40 Gramm Glucose pro Stunde**. Bei deutlich vermehrter Durchblutung des Muskelgewebes mit entsprechender Exposition von Insulin-Rezeptoren kann dabei die Insulin-Konzentration im Blut trotz des Mehrbedarfs gesenkt werden (**Suppression** der **Insulin-Konzentration**, Steigerung der Insulin-Sensitivität). Der Mehrbedarf von 40 Gramm wird von der Leber in den Glucosepool produziert, vermittelt durch einen deutlichen **Anstieg** der **Glucagon-Konzentration** im Blut.

Glucoregulation im Hunger-, Fastenzustand

Durch **Suppression** der **Insulin-Konzentration** wird der Glucosebedarf der Gewebe (Muskel, Fett) unter den Bedarf bei Ruhebedingungen geregelt bzw. minimiert. Das Gehirn verbraucht weiterhin 6 Gramm pro Stunde. Unter dem Einfluß erhöhter **Glucagon** Konzentrationen reagiert das Fettgewebe mit Stimulation der **Lipolyse** und **Freisetzung** von **Fettsäuren**, die durch **Blockade der Glykolyse (Fructose-2,6-Biphosphat)** und gleichzeitige Stimulation der **mitochondrialen Ketogenese (Malonyl-CoA)** in **Ketonkörper** umgewandelt werden. Ketone können von den Geweben als Alternativ-Substrat verbrannt werden, zu einem kleinen Anteil auch vom Gehirn aufgenommen werden. Metabolite der Fettsäure-Verbrennung hemmen die Hexokinase (Glykolyse) und den peripheren Glucosetransport (**Randle-Zyklus, physiologische Insulinresistenz** zur Hypoglykämie-Prävention). Überschüssige Ketone werden im Urin ausgeschieden. Ketone haben eine zentralbervöse emetische Nebenwirkung (Übelkeit, Nausea). **Insulin ist der wichtigste Suppressor der Ketogenese.**

Glucoregulation nach Nahrungsaufnahme (postprandiale alimentäre Regulation)

Nach der Nahrungsaufnahme muß der Blutzucker trotz Aufnahme von **bis zu 50 Gramm Glucose pro Stunde** aus dem **Darm** konstant gehalten werden. Die Glucoseproduktion der Leber wird durch gleichzeitigen **Anstieg** der **Insulin-** Konzentration und **Hemmung** der **Glucagon-**Konzentrationen blockiert. Die aufgenommene Glucose wird in Leber und Muskel nicht-oxidativ verstoffwechselt (**Glykogen-Synthese**, Fettsäure und Triglycerid-Synthese / **Lipogenese**). Ein zusätzliches Steuerelement ist in Form des **Somatostatin** vorhanden, das die Geschwindigkeit der Glucose-Resorption beeinflusst. **GLP-1** (glucagon-like peptide-1) stimuliert als Inkretin die Insulin-Sekretion und hemmt die Glucagon-Sekretion in Abhängigkeit vom Kohlenhydrat-Anteil.

Glucoregulation im Postaggressionszustand (Operation, Trauma, Schock)

Bei kritischer **Minderperfusion** des **Gehirns** werden die notwendigen 6 Gramm Glucose pro Stunde durch **zentranervös** potenzierte **Glucagon-Stimulation** durch die Leber gewährleistet. Die Glucagon-Wirkungen werden an der Leber durch die sog. Stresshormone (Cortisol, STH, Endorphine) potenziert. Unter **Katecholamin-Einfluß (Adrenalin)** wird eine **"Stoffwechselzentralisation"** erzielt. Der Glucoseverbrauch der **Peripherie (Muskel, Fett, Leber)** wird durch Hemmung der Insulin-Konzentration und geichzeitigen Anstieg der oft erheblichen **Insulin-Resistenz** auf **unter 1 Gramm pro Stunde** minimiert.

Insulinom & GEP-Tumor Zentrum
Neuss - Düsseldorf
www.insulinoma.net
www.gep-net.com

Glucose – Gegenregulation

HIERARCHIE der Hypoglykämie – Gegenregulation

("Counterregulation")

- | | |
|-----------------|---|
| Level 1: | Verminderung der Insulin-Sensitivität
("physiologische Insulin-Resistenz") |
| Level 2: | Hemmung der Insulin-Sekretion |
| Level 3: | Steigerung der Glucagon-Sensitivität |
| Level 4: | Stimulation der Glucagon - Sekretion |
| Level 5: | Stimulation des autonomen Nervensystems
(Adrenalin-Sekretion) |
| Level 6: | Potenzierung der Gegenregulation
durch Cortisol, Wachstumshormon, Endorphine |