

Assoziation zwischen „Hypoglycaemia Awareness“ und ACE-Genotyp in einer experimentellen hypoglykämischen Clamp-Untersuchung

Plate M.¹, Hermanns N.^{2,3}, Fischer B.⁴, Linn T.⁴, Bretzel R.G.⁴, Haak T.^{2,3}

¹Universitätsklinikum der Johann Wolfgang Goethe Universität, Frankfurt am Main

²Forschungsinstitut der Diabetes Akademie Mergentheim, ³Diabetes Zentrum Mergentheim

⁴Medizinische Klinik und Poliklinik III der Universität Giessen



www.fidam.de

Fragestellung: In epidemiologischen Arbeiten findet sich ein Zusammenhang zwischen der Serum ACE-Aktivität und dem Auftreten schwerer Hypoglykämien. In einer schwedischen Studie (Norfeld & Samuelsson, Diabetes Care, 26, 2003, 274-278) betrug die Korrelation zwischen der Anzahl schwerer Hypoglykämien und der Serum ACE-Aktivität $r=0.22$. In einer dänischen Studie (Pedersen-Bjergaard et al., The Lancet, 357,2001,248-1253) erhöhte sich das relative Risiko für das Auftreten schwerer Hypoglykämien um das 1.4-fache (95% CI: 1.2-1.6) bei einem Anstieg der Serum ACE-Aktivität um jeweils 10 U/L. In dieser experimentellen Untersuchung wurde eine Hypoglykämie mit Hilfe eines schrittweise hypoglykämischen Glukose Clamps induziert und Zusammenhänge zwischen der Serum ACE-Aktivität und dem ACE-Genotyp einerseits und der „Hypoglycaemia Awareness“, definiert über die symptomatische und endokrine Response auf den hypoglykämischen Stimulus, andererseits untersucht.

Methode: 27 Typ 1 Diabetiker nahmen an einer schrittweise hypoglykämischen Clamp-Untersuchung teil. Der Blutzucker wurde in einer 90-minütigen Kalibrierungsphase auf 100 mg/dl stabilisiert und danach schrittweise auf 90 mg/dl, 60 mg/dl und 45 mg/dl abgesenkt und jeweils auf diesem Niveau für 30 Minuten stabilisiert. Auf jedem dieser Blutzuckerniveaus wurden unter anderen Adrenalin, Noradrenalin, Cortisol und Glukagon bestimmt. Mittels einer Symptomcheckliste wurde das Ausmaß autonomer und neuroglykopenischer Symptome erfasst. Aus einer Serumprobe wurde die ACE Serum Aktivität bestimmt und eine genotypische Klassifizierung nach den Subtypen I/1, I/D und DD vorgenommen. Anamnestisch wurde mit Hilfe eines strukturierten Fragebogens die „Hypoglycaemia Awareness“ (Score zwischen 0 und 7) erfasst. Ein Score von 0 spricht für eine intakte Hypoglykämiewahrnehmung und ein Score von 7 spricht für eine fehlende Hypoglykämiewahrnehmung. HbA1c und C-Peptid wurden im Rahmen der Routineuntersuchungen zu Beginn der stationären Aufnahme bestimmt.

Ergebnisse: Die Stichprobencharakteristika sind der Tabelle 1 zu entnehmen. Entsprechend der Serum ACE-Aktivität wurde die Stichprobe am Median (50 U/L) in eine Gruppe mit niedriger und hoher ACE-Aktivität eingeteilt. Die Charakteristika dieser Subgruppen finden sich ebenfalls in Tabelle 1.

-Die Analyse des ACE-Genotyps zeigt eine entsprechend des Hardy-Weinberg-Gleichgewichts erwartbare Verteilung (I/1: n=9, 33,3%; I/D: n=12, 44,5%; D/D n=6, 22,2%). In der Abbildung 1 ist die ACE-Serum Aktivität in Abhängigkeit des Genotyps dargestellt. Es zeigt sich erwartungsgemäß ein signifikanter Effekt des ACE-Genotyps auf die ACE-Aktivität.

-Der Blutzuckerlauf während des hypoglykämischen Glukose-Clamps bei Patienten mit hoher und niedriger ACE-Aktivität zeigt die Abbildung 2. Hier war kein auf die ACE-Aktivität bezogener signifikanter Effekt feststellbar, vielmehr sind die durch den Glukose-Clamp induzierten Blutzuckerläufe im hohen Maß vergleichbar.

-Die Abbildungen 3 bis 7 zeigen den Verlauf der Adrenalin-, Cortisol- und Glukagonspiegel sowie den Score der autonomen Hypoglykämiesymptome während der experimentell induzierten Hypoglykämie bei Patienten mit hoher und niedriger ACE-Aktivität. Hier zeigte sich ein signifikanter Effekt der Hypoglykämie, aber es war kein signifikanter Effekt der hohen vs. niedrigen ACE-Aktivität auf diese Variablen nachweisbar. Auch wenn man die drei Genotypen (I/1 vs. I/D vs. DD) als unabhängige Variablen in die Analyse einbezieht, läßt sich zwar auch hier wieder ein Effekt der experimentellen Hypoglykämieinduktion aber kein signifikanter Effekt des Genotyps auf die endokrine bzw. symptomatische Antwort auf den hypoglykämischen Stimulus nachweisen.

-In einem weiteren Analyseschritt wurden die Studienteilnehmer hinsichtlich ihrer adrenergen Response während der schrittweisen Absenkung des Blutzuckers als Patienten mit normaler bzw. reduzierter Hypoglykämie Awareness klassifiziert. Ein Anstieg um mehr als 2 Standardabweichungen über den euglykämischen Ausgangswert bei einem Blutzucker von 60 mg/dl wurde bei 8 Probanden beobachtet (normale Awareness); ein geringerer oder fehlender Anstieg zeigte sich bei den übrigen 19 Probanden (reduzierte Awareness). Diese beiden Patientengruppen unterscheiden sich deutlich hinsichtlich ihrer glykämischen Kontrolle, Diabetesdauer und dem Auftreten schwerer Hypoglykämien in den letzten 12 Monaten. Allerdings gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der ACE-Aktivität bzw. des ACE-Genotyps von Patienten mit normaler oder reduzierter Awareness (siehe Tabelle 2). Die ACE-Aktivität korrelierte nur sehr schwach mit dem Adrenalinsspiegel bei 60 mg/dl ($r=-0,06$) oder 45 mg/dl ($r=-0,02$).

Schlußfolgerung: In dieser experimentellen Untersuchung ließen sich die aus epidemiologischen Studien bekannten Zusammenhänge zwischen ACE-Serumaktivität bzw. ACE-Genotyp und einer reduzierten „Hypoglycaemia Awareness“ statistisch nicht absichern. Bei der Interpretation dieser Ergebnisse ist jedoch die geringere Stichprobengröße zu berücksichtigen, so dass hier die statistische Power geringer war als in den oben zitierten Untersuchungen.

Tabelle 1: Stichprobencharakteristika

	Alle	ACE-niedrig	ACE - hoch	p
Alter (J)	34,3 ±11,3	35,4 ±12,7	32,5 ±10,3	.54
HbA1c (%)	8,5 ±2,0	8,1 ±1,3	8,8 ±2,6	.36
Diabetesdauer (J)	10,0 ±7,6	11,0 ±9,7	9,2 ±5,4	.57
C-Peptid nmol/L	0,04 ±0,06	0,042 ±0,065	0,037 ±0,058	.83
ACE Aktivität (U/L)	50,8 ±22,4	33,0 ±10,6	68,5 ±15,7	<.01
Awareness Score	3,0 ±1,9	2,8 ±2,3	3,1 ±1,4	.68
% mit schwerer Hypoglykämie	22,2	23,1	15,4	.63

Tabelle 2: Unterschiede zwischen Probanden mit normaler vs. reduzierter Awareness

	Reduzierte Awareness n=19	Normale Awareness n=8	p
Alter (J)	35,4 ±11,8	31,5 ±10,4	.40
HbA1c (%)	7,7 ±1,2	10,6 ±2,2	.01
Diabetesdauer (J)	11,7 ±8,1	5,9 ±4,3	.02
C-Peptid nmol/L	0,028 ±0,05	0,064 ±0,075	.25
ACE Aktivität (U/L)	51,4 ±23,6	49,2 ±20,7	.81
ACE-Genotyp:			
I/1	36,8	25,0	.46
I/D	36,8	62,5	
DD	26,3	12,5	
% mit schwerer Hypoglykämie	63,2	12,5	.02

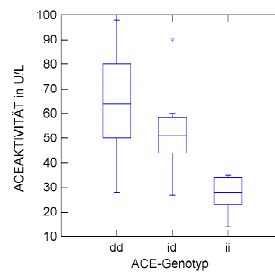


Abbildung 1: ACE-Genotyp und ACE Aktivität (p<.001)

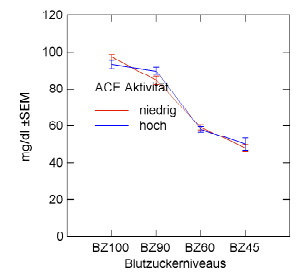


Abbildung 2: Blutzuckerlauf (Effekt: Hypoglykämie p<.01; ACE-Aktivität p=.15)

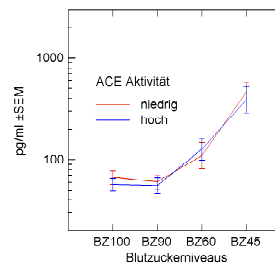


Abbildung 3: Adrenalin (Effekt: Hypoglykämie p<.01; ACE-Aktivität p=.98)

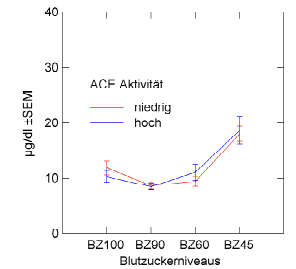


Abbildung 4: Cortisol (Effekt: Hypoglykämie p<.01; ACE-Aktivität p=.34)

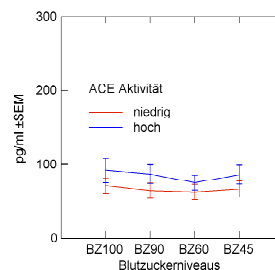


Abbildung 5: Glukagon (Effekt: Hypoglykämie p<.03; ACE-Aktivität p=.65)

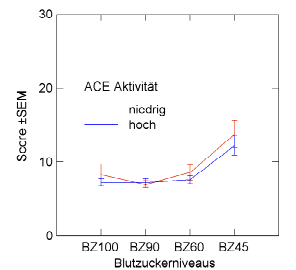


Abbildung 6: Autonome Symptome (Effekt: Hypoglykämie p<.01; ACE-Aktivität p=.81)