



Dawn-Phänomen (Ltd. OA Dr. Reinhard Koch, Diabetologe DDG)

(Zusammenfassung: Norbert Mohr)

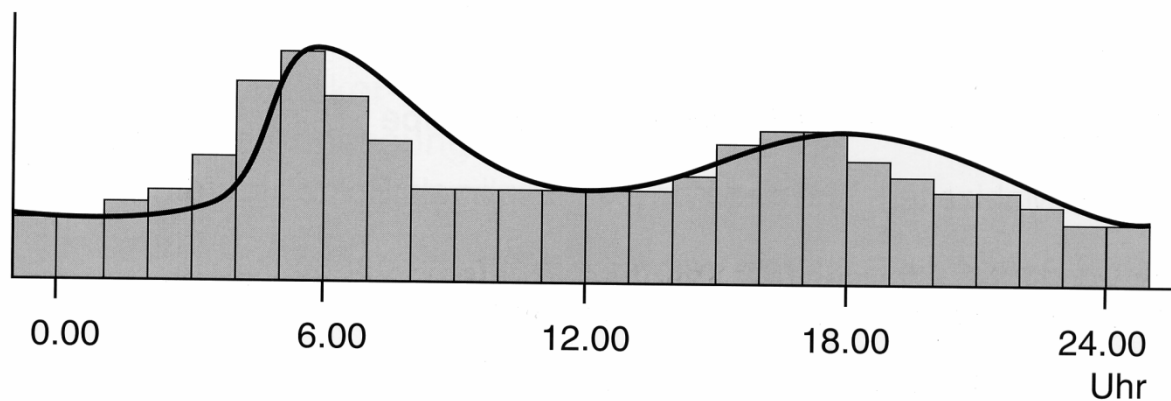
Im Rahmen der gemeinsamen Fortbildung unserer SHG und der Klinik für Kinder und Jugendliche des Leopoldina Krankenhauses Schweinfurt am 18.06.09 im Leopoldina Krankenhaus spricht der Diabetologe und Ltd. Oberarzt Dr. Reinhard Koch zum Thema „Dawn-Phänomen“. Die über 80 Zuhörer bestätigen die Aktualität dieses Themas.

Definition

Als Dawn-Phänomen bzw. „Morgendämmerungsphänomen“ bezeichnet man den morgendlich erhöhten Blutzucker bei Typ 1-Diabetikern bzw. den Anstieg des Insulinbedarfs zwischen 03.00 und 08.00 Uhr, so Dr. Koch, ohne dass eine Unterzuckerung in der Nacht vorausgegangen sei.

Ursachen des Dawn-Phänomens

Anhand der Graphik der **Basalrate** bei einer Pumpentherapie erläutert Dr. Koch den Basalinsulinspiegel im Tagesverlauf.



Dem Anstieg des Blutzuckers zwischen Mitternacht und 08.00 Uhr um meist mehr als 100 mg% liegt eine verstärkte Ausschüttung von **Cortisol** und **Wachstumshormonen** zugrunde. Dies sei verbunden mit einem Anstieg der **Zuckerneubildung aus der Leber** (hepatische Gluconeogenese).

Die **Ausschüttung von Cortisol** folge einem konstanten täglichen Rhythmus und sei in den frühen Morgenstunden besonders ausgeprägt („Wachmacherhormon“). Cortisol erhöhe den Blutzucker und wirke dadurch kontra-insulinär.

Die **Ausschüttung des Wachstumshormons** erfolge im Gegensatz zum Cortisol pulsativ, d.h. kurz und schnell. Dies wiederhole sich in der Nacht mehrfach. Der Schlaf sei der größte Reiz für die Wachstumshormonsekretion. Das Hormon erhöhe auch den Blutzucker und wirke damit kontra-insulinär.

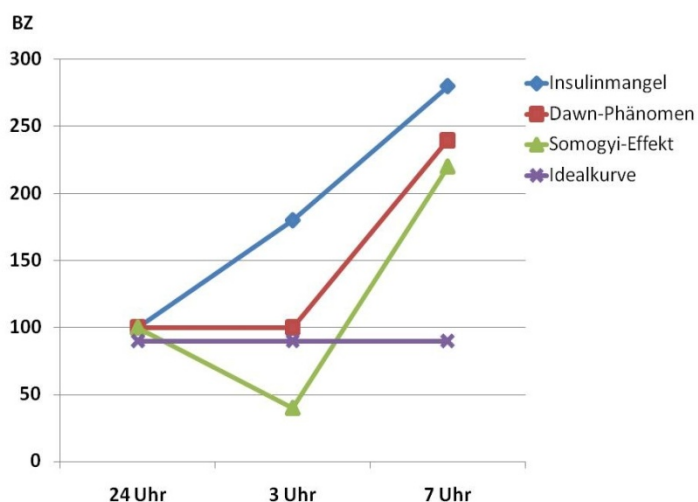
Der parallele Kurvenverlauf des Cortisols und des Insulinbedarfs des Menschen sei die eindeutige Erklärung für das Dawn-Phänomen. Der Zusammenhang mit dem Wachstumshormon sei weniger deutlich, da die Ausschüttung in der ganzen Nacht pulsativ erfolge (insbes. während des ersten Lebensjahres und in der Pubertät). Die Ausschüttung des Wachstumshormons sei aber verantwortlich, so Koch, für hohe Blutzuckerwerte vor Mitternacht und in den frühen Morgenstunden, für die man keine brauchbaren Erklärungen fände. Natürlich könne die Ausschüttung des Wachstumshormons das Dawn-Phänomen noch verstärken.

Abgrenzung Dusk-Phänomen

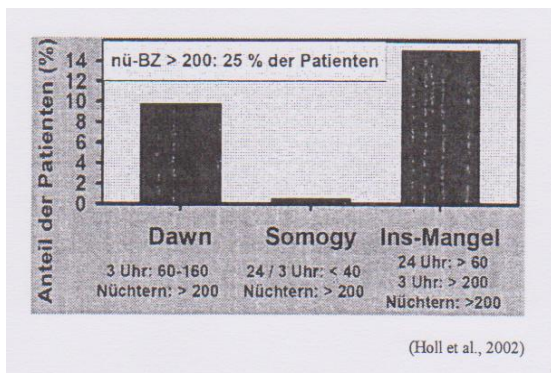
Neben dem Dawn-Phänomen gebe es das sogenannte Dusk-Phänomen („Abenddämmerung“). Die **Ursache sei der zweigipfelige Cortisolspiegel**. Das Dusk-Phänomen laufe milder ab und könne mit dem Dawn-Phänomen kombiniert oder isoliert auftreten, vor allem in der Pubertät.

Differentialdiagnose bei hohem Blutzucker

Unter stationären Bedingungen, so Dr. Koch, lägen vier bis fünf Prozent der nächtlichen Blutzuckerwerte unter 50 mg%. Hohe Nüchternblutzuckerwerte seien meist durch ein Dawn-Phänomen oder eine zu geringe Basalinsulindosis bedingt. Ein Somogyi-Phänomen sei bei Patienten im Kindes- und Jugendalter sehr selten, müsse aber dennoch ausgeschlossen werden. Als Somogyi-Phänomen bezeichne man einen reaktiv erhöhten Blutzucker (Hyperglykämie) nach einer Unterzuckerung (Hypoglykämie). Der Somogyi-Effekt stelle die wichtigste Differentialdiagnose zum Dawn-Phänomen in der Nacht dar. Diese Unterscheidung sei für die Diabtestherapie von großer Bedeutung.

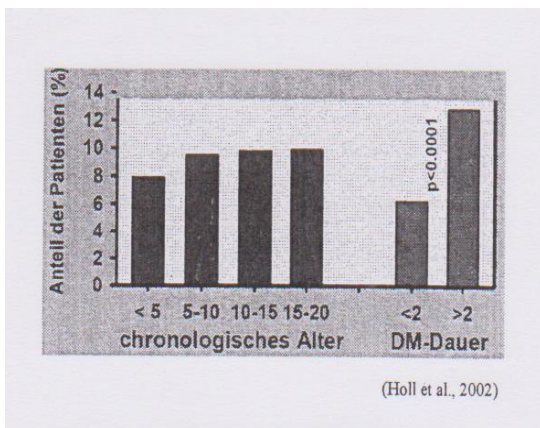


Häufigkeit des Dawn-Phänomens



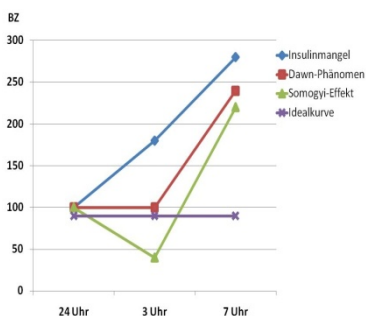
Mit nebenstehender Folie erläutert Dr. Koch die Häufigkeit der unterschiedlichen Erklärungen für erhöhte Nüchternblutzu-
ckerwerte.

Altersverteilung des Dawn-Phänomens



Aus nebenstehender Folie geht hervor, dass das Auftreten des Dawn-Phänomens mit zunehmender Diabetesdauer häufiger festzustellen ist und sich durchwegs über die gesamte Kinder- und Jugendzeit erstreckt.

Diagnostische Schritte

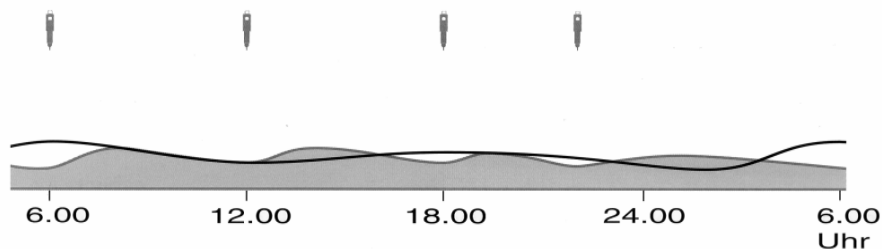


Um sich Klarheit zu verschaffen, was die Ursache für erhöhte Nüchternblutzuckerwerte am Morgen ist, sei ein **Nachtprofil** zu **erstellen**. So werde während des Aufenthalts in der Klinik zum Abendessen (ca. 18.00 bis 19.00 Uhr) und spätabends (gegen 22.00 Uhr) gemessen. Anhand der Ergebnisse könne der BE- und Korrekturfaktor überprüft und gegebenenfalls berichtigt werden. Die Messung um Mitternacht liefere den Ausgangswert für den Nüchternblutzucker in der Nacht. Die Messung zwischen 02.00 und 03.00 Uhr (Hypo-, Normo- oder Hyperglykämie?) und dann um 07.00 Uhr gäben Gewissheit, ob es sich um den Somogyi-Effekt, ein Dawn-Phänomen oder um einen Insulinmangel handelt.

Therapiemöglichkeiten mit NPH-Insulinen

Um einem Dawn-Phänomen mit der Gabe von NPH-Insulinen zu begegnen, so Koch, müsse die **abendliche Basalinsulingabe möglichst spät** (ca. 22.00 bis 23.00 Uhr) verabreicht werden. Nach der Nacht sei ein frühes Aufstehen und Vorziehen der **morgendlichen Basalinsulingabe auf ca. 06.00 Uhr** erforderlich. Am Abend entstünde dadurch das Problem, dass die Kinder durch die Basalinsulingabe in ihrer Nachtruhe gestört würden und bei der frühen Morgengabe entstünde der Konflikt, dass vor allem am Wochenende und in den Ferien die Jugendlichen und Erwachsenen ausschlafen wollten.

NPH-Insulingabe und Insulinbedarf



Selbst durch mehrere NPH-Insulingaben sei eine gut an den Insulinbedarf angepasste Therapie nur schwer zu erreichen, so Koch. Die verlangsamte Resorption des subkutan gespritzten Insulins werde durch den Zusatz von NPH (neutrales Protamin Hagedorn) erreicht. Der Wirkbeginn sei nach ca. ein bis eineinhalb Stunden, das Wirkmaximum nach vier bis acht Stunden erreicht. Die Gesamtwirkdauer betrage ca. 14 bis 16 Stunden. Dosisabhängig wirke NPH-Insulin je mehr, desto länger. Eine **hohe Fehlerquote** werde durch falsches Durchmischen verursacht. Darüber hinaus schwanke die Insulinresorption bei NPH-Insulinen beim gleichen Patienten von Tag zu Tag bei gleicher Dosis um 25%!

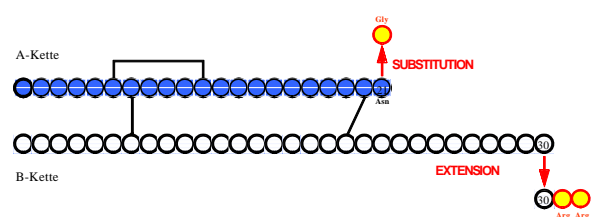
Therapieumstellung

Eine mögliche Therapieumstellung, so Koch, sei die Verwendung anderer Basalinsuline, d.h. langwirksamer **Insulinanaloga wie Detemir (Levemir) oder Glargin (Lantus)**.

Glargin – Lantus

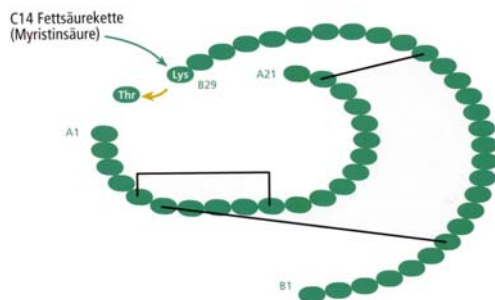
mit der veränderten Insulinstruktur, sei insulinähnlich, also ein Insulinanalogon, das aber wie Insulin wirke. An der „B-Kette“ (B30-Thr) würden zwei Aminosäuren Arg-Arg substituiert. Dies reduziere die Löslichkeit von Glargin im physiologischen pH-Bereich bei 7,4. An der „A-Kette“ (A21-Arg) werde eine Aminosäure gegen Gly

Lantus® - Primärstruktur



Lantus®:
21^A-Gly-30^Ba-L-Arg-30^Bb-L-Arg-insulin
Metaboliten:
M1-21^A-Gly-insulin
M2-21^A-Gly-des-30^B-Thr-insulin

ausgetauscht. Dies moduliere die Wirkdauer auf ca. 24 Stunden und mache eine Einmalgabe möglich. Koch zitiert eine Studie mit Bestimmung der mittleren Nüchternblutzucker zwischen 18.00 und 08.00 Uhr im Vergleich Lispro-Glargin mit Normalinsulin und NPH-Insulin. Die **Hypoglykämiehäufigkeit** sei unter Lispro/Glargin-Therapie bedeutend **geringer** gewesen als in der Vergleichsgruppe mit Normal/NPH-Insulin, nämlich in 14 von 25 Nächten (56%) gegenüber 8 von 25 Nächten (32%).



Detemir-Levemir

sei ein anderes Insulinanalogon, dem an der „B-Kette (B29-Lys) eine C14-Fettsäure (Myristinsäure) angekoppelt sei. Die B30-Aminosäure (Thr) sei abgespalten. Dieses Molekül binde sich im Blut an Albumin (hohe Eiweißbindung) und die langandauernde Wirkung erkläre sich dadurch, dass Detemir erst nach der Abspaltung der C14-Fettsäure

vom Albumin biologisch aktiv werde. Auch hier führt Koch zwei Studien an, die einen **Rückgang der Hypoglykämiehäufigkeit** verzeichnen. Auch seien die Schwankungen der Blutzuckertagesprofile von Tag zu Tag vermindert worden – allerdings sei der Insulinbedarf unter Detemir angestiegen.

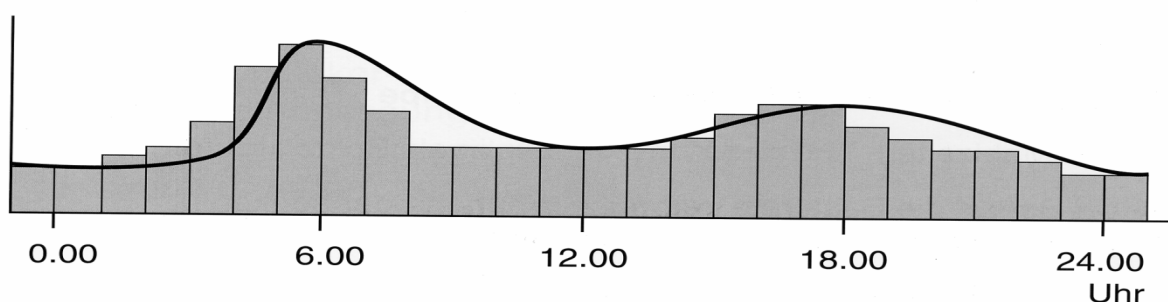
Pro und Kontra langwirksame Insulinanaloga

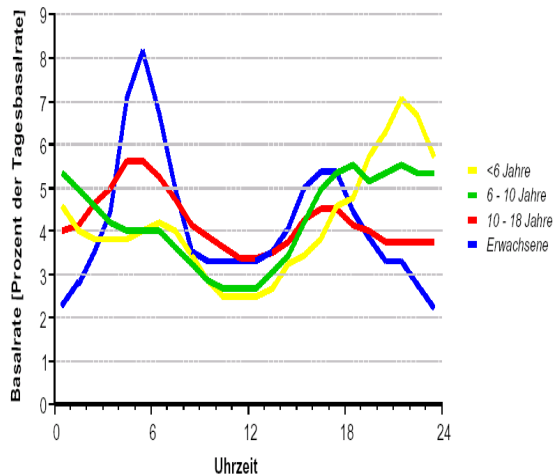
Dr. Koch streicht als **Vorteile** heraus, dass ein **stabileres Wirkungsprofil** ohne ein ausgeprägtes Wirkungsmaximum zu verzeichnen sei. Die **Morgenblutzuckerwerte** seien **besser** und es träten **weniger Hypoglykämien** auf.

Nachteilig seien die **fehlende Mischbarkeit**, die **Verwechslungsgefahr** (klare Lösung), die **eingeschränkte Steuerbarkeit bei Sport** und der Preis – 5x3 Ampullen a 100IE/ml kosteten ca. 78 EUR im Vergleich zu 52 EUR für die gleiche Menge Normalinsulin.

Insulinpumpentherapie als weitere Alternative

Mit der Insulinpumpentherapie CSII könne der Basalinsulinanteil stündlich oder halbstündlich eingegeben werden. Der Essensbolus und die Insulinbasalrate könnten besser voneinander getrennt werden und die altersabhängige Basalrate könne individuell und viel feiner abgestimmt werden.





Die linke Grafik verdeutlicht die **Basalratenunterschiede im Kindes- und Jugendalter**. Mit der Pumpe könne die von Patient zu Patient und vom Alter und anderen Faktoren abhängige Basalrate viel individueller eingestellt werden, als mit anderen Insulintherapien, so Koch.

Zwar sei auch eine **nächtliche Insulinpumpenbehandlung** grundsätzlich möglich, man könne also splitten und tagsüber eine intensiviertere konventionelle Insulintherapie z.B. im Kindergarten oder Grundschule durchführen, das sei aber sehr aufwendig.

Die **Vorteile der Insulinpumpentherapie** seien eine bessere Behandlungsmöglichkeit des Dawn-Phänomens, weniger auftretende leichte und schwere Hypoglykämien, gleichmäßigere Blutzuckertagesprofile, eine höhere Flexibilität, ein geringerer Insulinbedarf und etwa 1000 Injektionen weniger pro Jahr. Die Pumpentherapie sei inzwischen die Therapie der Wahl bei Säuglingen und Kleinkindern.

Die **Nachteile der Insulinpumpentherapie** bestehen, so Koch, in der Tatsache, dass es keine kontrollierten Studien gibt, die die Vorteile beweisen, keine besseren HbA1c-Werte heraus kommen, die Pumpe nichts alleine mache, die Ketoazidosegefahr höher sei und Katheterverschließungsprobleme vor allem bei kleineren Dosen aufträten. Außerdem betrügen die Tageskosten das doppelte einer ICT.

Zusammenfassung

- Das Dawn-/Dusk-Phänomen entsteht durch den Anstieg des Cortisols in der Nacht bzw. am späten Nachmittag.
- Das Wachstumshormon kann das Dawn-Phänomen verstärken – kann aber auch schon nach dem Einschlafen vor und kurz nach Mitternacht zu erhöhten Blutzuckerwerten führen.

Therapiemöglichkeiten des Dawn-/Dusk-Phänomens

- Möglichst späte (23.00 Uhr) bzw. frühe (06.00 Uhr) NPH-Insulin-Gabe
- Umstellung auf eine Basalinsulinanaloggabe mit Glargin (Lantus) oder Detemir (Levemir)
- beste Möglichkeit zur Zeit ist die Insulinpumpenbehandlung (kontrollierte Studien, die dies beweisen, gibt es dazu nicht)