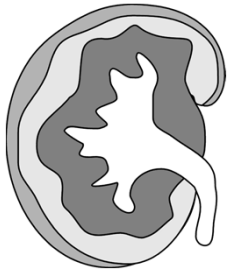


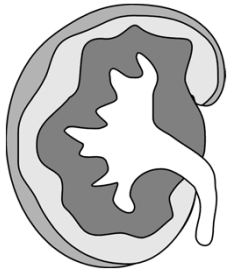
Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

Diabetes und Niere

26.08.2014

Gemeinsamer Qualitätszirkel der diabetologischen Schwerpunktpraxen Bochum

Dr. Lutz Fricke



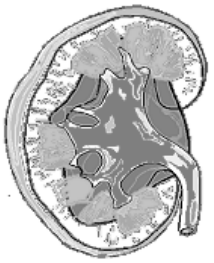
Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

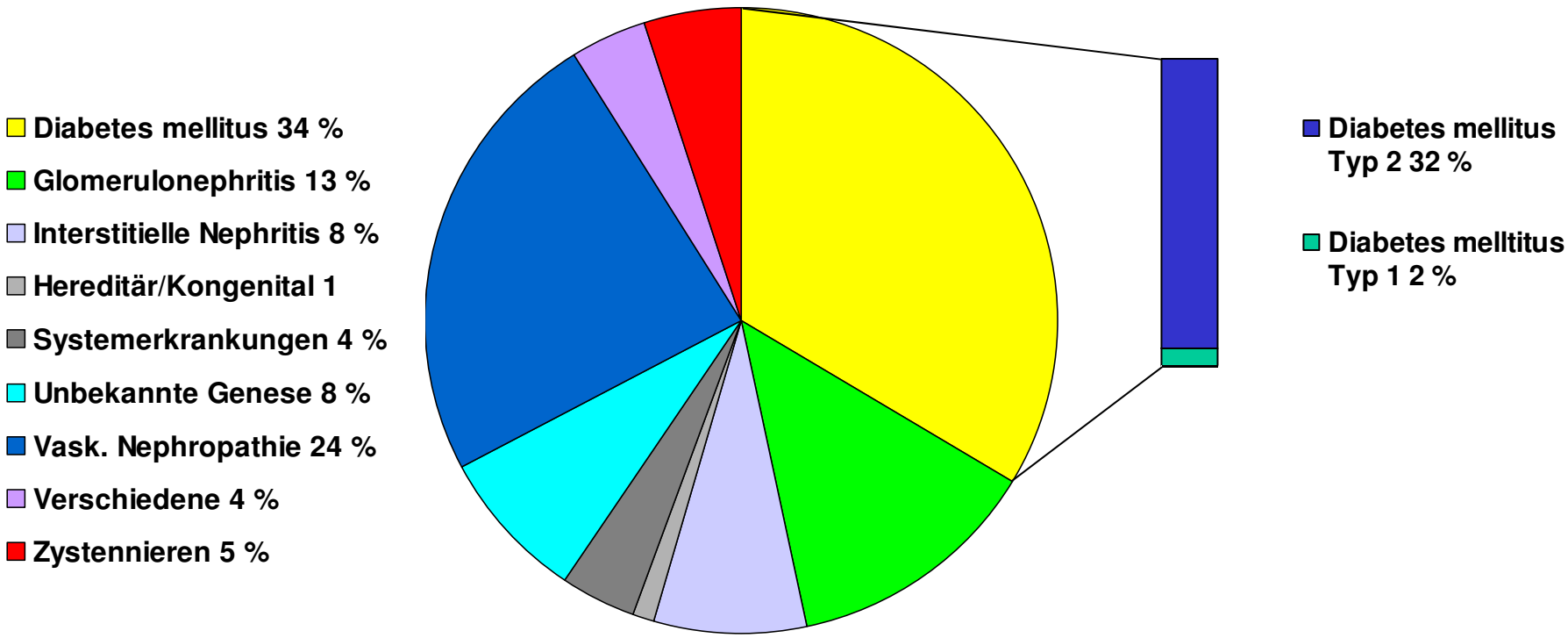
Die diabetische Nephropathie ist weltweit die führende Ursache des terminalen Nierenversagens.

Bei 40-63 % der in 2009 und 2010 dialysepflichtig gewordenen Patienten lag ein Diabetes mellitus ursächlich zu Grunde

Collins et al. Am J Kidney Dis 2012; (Supp1): e1

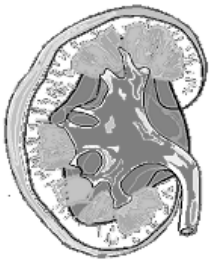
QuasiNiere 2006

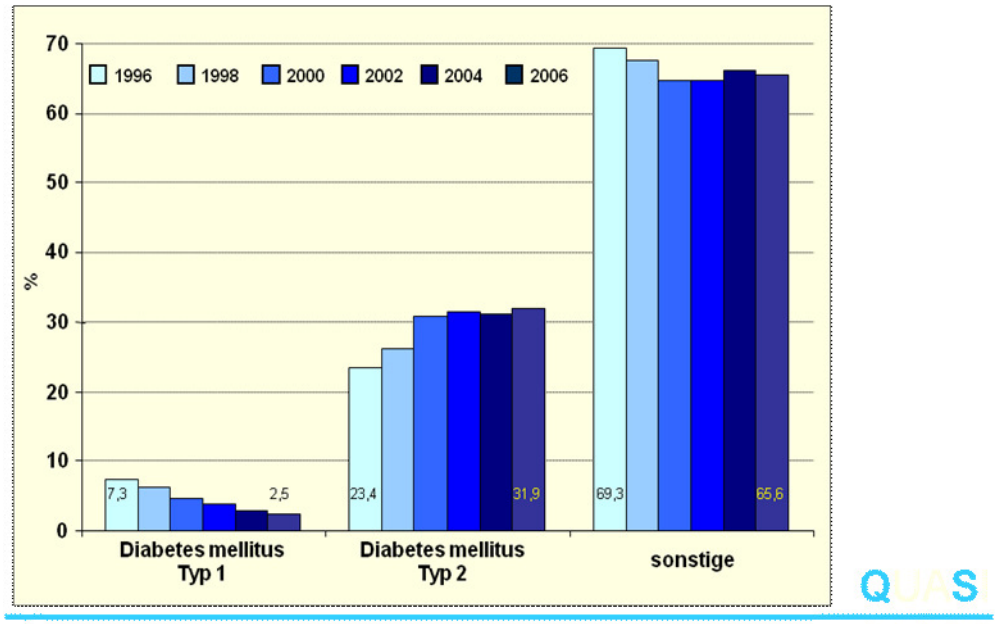




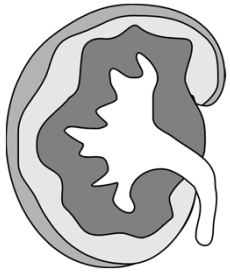
Diagnoseverteilung der Patienten bei Therapiebeginn (Inzidenz) im Jahr 2006

QuasiNiere 2006





Relativer Anteil von Patienten mit diab. Nephropathie infolge von Typ 1 und Typ 2 Diabetes an den neu-dialysepflichtigen Patienten (Inzidenz) in Deutschland



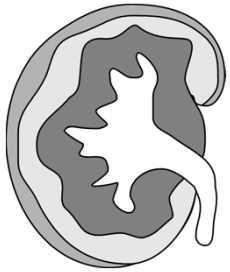
Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

Typ-2-Diabetes ist eng mit anderen Erkrankungen verknüpft, die zum terminalen Nierenversagen führen, insbesondere mit Hypertonie

Benchmarking EuCliD Quartale 4/2009 – 3/2012

Prävalente Diabetespatienten	43,3	-45,4%
Grundkrankheit diabetische Nephropathie		25,6%

D. Gäckler et al., DMW 2013; 138:949-955

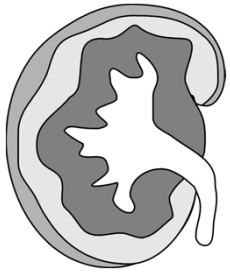


Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

Aktuelle Leitlinien

Bundesärztekammer, KBV, AWMF und Fachgesellschaften
Nationale Versorgungsleitlinie:
Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter
1.Auflage Version 5 September 2010, zuletzt geändert: Mai 2013

Praxisempfehlungen der DDG
Nephropathie bei Diabetes
C.Hasslacher et al, Diabetologie und Stoffwechsel 2013; 8:S119-S122



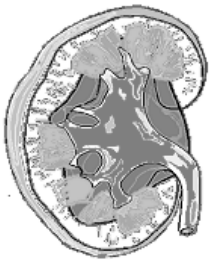
Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

Sreening und Diagnose

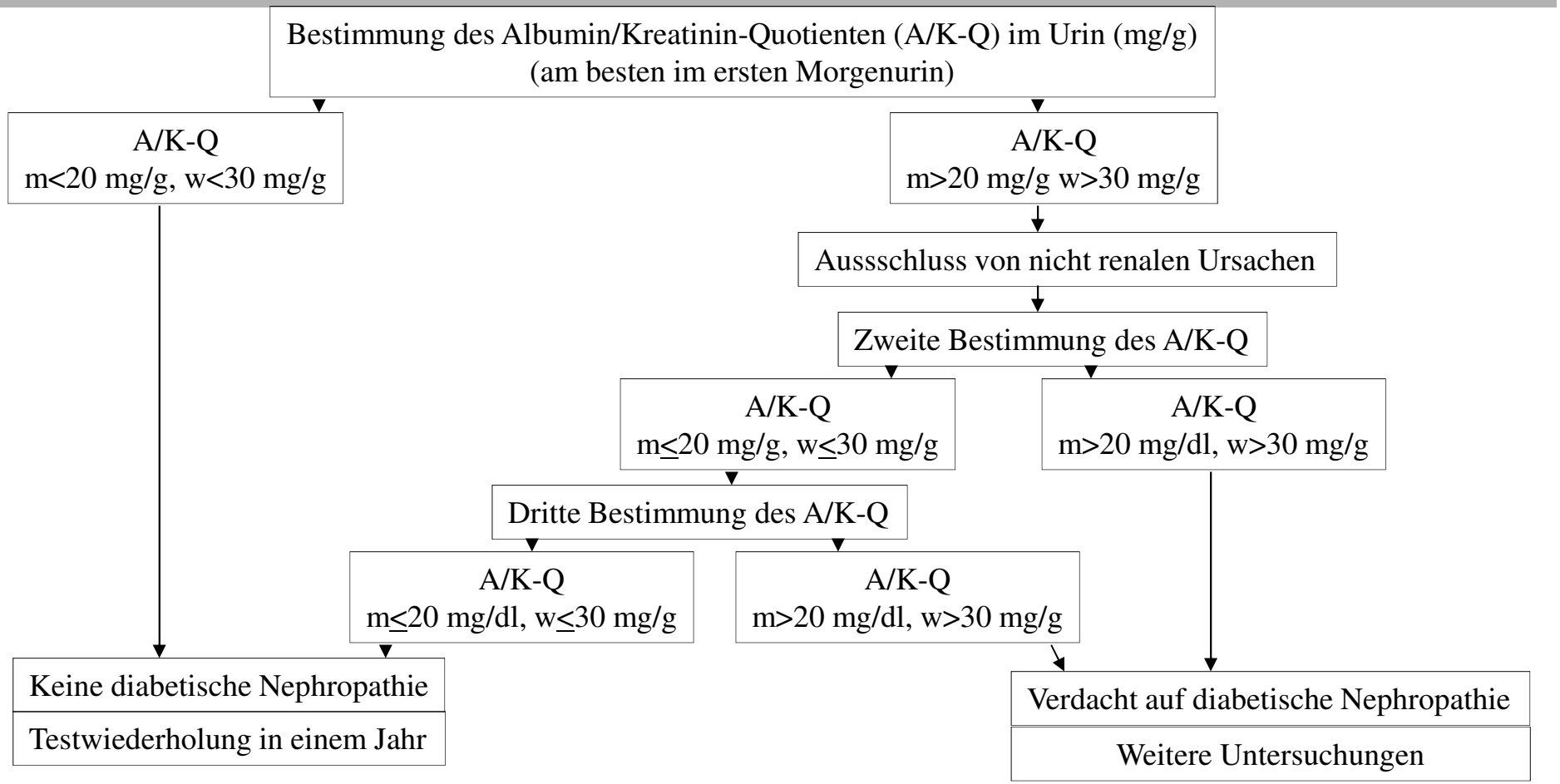
Bestimmung der Albuminausscheidung im Urin
- bei Typ-1-Diabetes 5 Jahre nach Diagnosestellung
- bei Typ-2-Diabetes bei klinscher Diagnosestellung

Berechnung der eGFR (geschätzte glomeruläre Filtrationsrate)

Screening und Diagnose

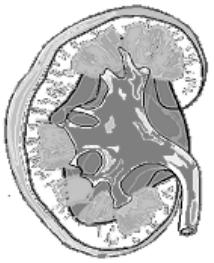


Hasslacher C et al. Nephropathie bei Diabetes... Diabetologie 2013; 8:SS119-S122



Praxis Dres. med. Gäckler/Jäkel/Fricke/Reinsch

Glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)



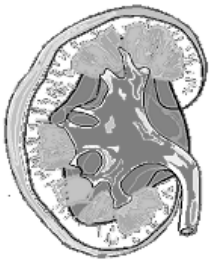
Die Schätzformel für die glomeruläre Filtrationsrate (ml/min/1,73 qm KOF) nach Modification of Diet in Renal Disease **(MDRD-Formel)**

GFR(ml/min/1,73qm) =186 x (Kreatinin i.S.)$^{-1,154}$x (Alter)$^{-0,203}$ x (0,742 bei Frauen) x (1,21 bei Pat. mit schwarzer Hautfarbe)

(Levey et al. Ann Intern Med 1999; 130: 461-470)

validiert für GFR < 60 ml/min/1,73qm KOF
bei GFR > 60 CKD-EPI Formel

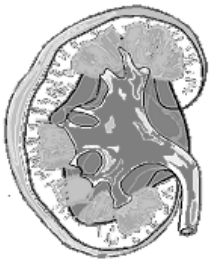
Nephropathie-Stadien (neue Klassifikation) und assoziierte Begleiterkrankungen



Stadium / Beschreibung	glomeruläre Filtrationsrate (ml / min)	Albumin / Kreatinin-Quotient im Urin (mg / g)	Bemerkungen
Nierenschädigung mit normaler Nierenfunktion			S-Kreatinin im Normbereich Blutdruck im Normbereich steigend oder Hypertonie Dyslipidämie, raschere Progression von KHK, AVK, Retinopathie und Neuropathie
1 a Mikroalbuminurie	>90	♂ 20–200*; ♀ 30–300*	
1 b Makroalbuminurie	>90	♂ >200*; ♀ >300*	
Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz (NI)			S-Kreatinin grenzwertig oder erhöht, Hypertonie, Dyslipidämie, Hypoglykämie-Neigung rasche Progression von KHK, AVK, Retinopathie u. Neuropathie. Anämie-Entwicklung, Störung des Knochenstoffwechsels
2 leichtgradige NI	60–89	♂ >200**; ♀ >300**	
3 mässiggradige NI	30–59	abnehmend	
4 hochgradige NI >	15–29	abnehmend	
5 terminale NI	<15		

Hasslacher C et al. Nephropathie bei Diabetes,.Diabetologie und Stoffwechsel 2013; 8:S119-S122

Nephropathie-Stadien (neue Klassifikation) und assoziierte [illegible]ion

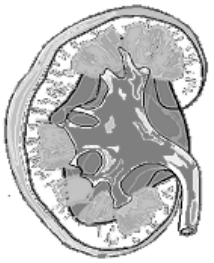


Stadium / Beschreibung	Bemerkungen
Nierenschädigung mit normaler Nierenfunktion	S-Kreatinin im Normbereich Blutdruck im Normbereich steigend oder Hypertonie Dyslipidämie, raschere Progression von KHK, AVK, Retinopathie und Neuropathie
1 a Mikroalbuminurie	
1 b Makroalbuminurie	
Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz (NI)	S-Kreatinin grenzwertig oder erhöht, Hypertonie, Dyslipidämie, Hypoglykämie-Neigung rasche Progression von KHK, AVK, Retinopathie u. Neuropathie. Anämie-Entwicklung, Störung des Knochenstoff-wechsels
2 leichtgradige NI	
3 mässiggradige NI	
4 hochgradige NI >	
5 terminale NI	

Stadium / Beschreibung
Nierenschädigung mit normaler Nierenfunktion
1 a Mikroalbuminurie
1 b Makroalbuminurie
Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz (NI)
2 leichtgradige NI
3 mässiggradige NI
4 hochgradige NI >
5 terminale NI

Hasslacher C et al. Diabetische Nephropathie... Diabetologie 2012; 7:S99-102

Nephropathie-Stadien (neue Klassifikation) und assoziierte Begleiterkrankungen



Stadium / Beschreibung	glomeruläre Filtrationsrate (ml / min)	glomeruläre Filtrationsrate (ml / min)	kungen
Nierenschädigung mit normaler Nierenfunktion		>90	nin im Normbereich ck im Normbereich steigend oder Hypertonie
1 a Mikroalbuminurie	>90	>90	lämie, raschere Progression von KHK, AVK,
1 b Makroalbuminurie	>90		athie und Neuropathie
Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz (NI)			nin grenzwertig oder erhöht, Hypertonie, lämie, Hypoglykämie-Neigung
2 leichtgradige NI	60–89		Progression von KHK, AVK, Retinopathie
3 mässiggradige NI	30–59	60–89	opathie.
4 hochgradige NI >	15–29		-Entwicklung, Störung des Knochenstoff-
5 terminale NI	<15	30–59	ls
		15–29	
		<15	

Hasslacher C et al. Diabetische Nephropathie... Diabetologie 2012; 7:S99-102

Nephropathie-Stadien (neue Klassifikation) und assoziierte Begleiterkrankungen

Stadium / Beschreibung	glomeruläre Filtrationsrate (ml / min)	Albumin / Kreatinin-Quotient im Urin (mg / g)	
Nierenschädigung mit normaler Nierenfunktion			
1 a Mikroalbuminurie	>90	♂ 20–200*; ♀ 30–300*	· Hypertonie
1 b Makroalbuminurie	>90	♂ >200*; ♀ >300*	KHK, AVK,
Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz (NI)			pertonie,
2 leichtgradige NI	60–89	♂ >200**; ♀ >300**	pathie
3 mässiggradige NI	30–59	abnehmend	
4 hochgradige NI >	15–29	abnehmend	enstoff-
5 terminale NI	<15		

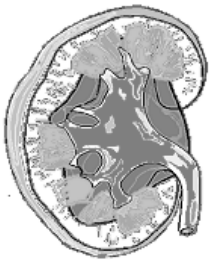
Albumin / Kreatinin-Quotient im Urin (mg / g)
♂ 20–200*; ♀ 30–300*
♂ >200*; ♀ >300*
♂ >200**; ♀ >300**
abnehmend
abnehmend

* bei Konzentrationsmessung ohne Bezug auf U-Kreatinin gilt: 20–200 mg / l

** bei Konzentrationsmessung ohne Bezug auf U-Kreatinin gilt: >200 mg / l

Hasslacher C et al. Diabetische Nephropathie... Diabetologie 2012; 7:S99-102

Kidney Disease - Improving Global Outcomes



Composite ranking for relative risks by GFR and albuminuria (KDIGO 2009)

GFR stages, description and range (ml/min per 1.73 m^2)				Albuminuria stages, description and range (mg/g)				
				A1		A2	A3	
				Optimal and high-normal		High	Very high and nephrotic	
				<10	10–29	30–299	300–1999	⩾2000
	G1	High and optimal	>105					
			90–104					
	G2	Mild	75–89					
			60–74					
	G3a	Mild-moderate	45–59					
	G3b	Moderate-severe	30–44					
	G4	Severe	15–29					
	G5	Kidney failure	<15					

Warum diese Klassifizierung ?

Abgebildet wird dadurch das Mortalitätsrisiko, die kardiovaskuläre Mortalität, das Risiko für ein terminales Nierenversagen, für ein akutes Nierenversagen und für eine fortschreitende chronische Niereninsuffizienz

Summary of relative risks from categorical meta-analysis
(dipstick included)
(−, ±, +, ⩾++)

All-cause mortality

	ACR <10	ACR 10–29	ACR 30–299	ACR ⩾300
eGFR >105	1.1	1.5	2.2	5.0
eGFR 90–105	Ref	1.4	1.5	3.1
eGFR 75–90	1.0	1.3	1.7	2.3
eGFR 60–75	1.0	1.4	1.8	2.7
eGFR 45–60	1.3	1.7	2.2	3.6
eGFR 30–45	1.9	2.3	3.3	4.9
eGFR 15–30	5.3	3.6	4.7	6.6

Cardiovascular mortality

	ACR <10	ACR 10–29	ACR 30–299	ACR ⩾300
eGFR >105	0.9	1.3	2.3	2.1
eGFR 90–105	Ref	1.5	1.7	3.7
eGFR 75–90	1.0	1.3	1.6	3.7
eGFR 60–75	1.1	1.4	2.0	4.1
eGFR 45–60	1.5	2.2	2.8	4.3
eGFR 30–45	2.2	2.7	3.4	5.2
eGFR 15–30	14	7.9	4.8	8.1

Kidney failure (ESRD)

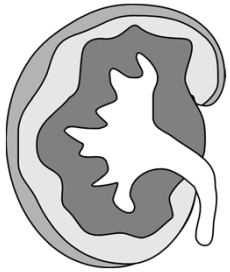
	ACR <10	ACR 10–29	ACR 30–299	ACR ⩾300
eGFR >105	Ref	Ref	7.8	18
eGFR 90–105	Ref	Ref	11	20
eGFR 75–90	Ref	Ref	3.8	48
eGFR 60–75	Ref	Ref	7.4	67
eGFR 45–60	5.2	22	40	147
eGFR 30–45	56	74	294	763
eGFR 15–30	433	1044	1056	2286

Acute kidney injury (AKI)

	ACR <10	ACR 10–29	ACR 30–299	ACR ⩾300
eGFR >105	Ref	Ref	2.7	8.4
eGFR 90–105	Ref	Ref	2.4	5.8
eGFR 75–90	Ref	Ref	2.5	4.1
eGFR 60–75	Ref	Ref	3.3	6.4
eGFR 45–60	2.2	4.9	6.4	5.9
eGFR 30–45	7.3	10	12	20
eGFR 15–30	17	17	21	29

Progressive CKD

	ACR <10	ACR 10–29	ACR 30–299	ACR ⩾300
eGFR >105	Ref	Ref	0.4	3.0
eGFR 90–105	Ref	Ref	0.9	3.3
eGFR 75–90	Ref	Ref	1.9	5.0
eGFR 60–75	Ref	Ref	3.2	8.1
eGFR 45–60	3.1	4.0	9.4	57
eGFR 30–45	3.0	19	15	22
eGFR 15–30	4.0	12	21	7.7



Differentialdiagnose

z.B. Hypertensive Nephropathie
Chronische Glomerulonephritis

Hinweise auf eine andere Nierenerkankung:

- fehlende diabetische Retinopathie
- Missverhältnis zwischen Diabetesdauer und – einstellung und Ausmaß der Nierenschädigung
- große Proteinurie

Dr. Lutz Fricke

Differentialdiagnose bei erhöhter Albuminausscheidung

- path. Harnsediment (dysmorphe Erythrozyten, Erythrozytenzylinder, Leukozytenzylinder
- rasche Zunahme der Proteinurie
- extrem hohe Proteinurie (> 6g/24h)
- rascher Kreatininanstieg
- atypische sonographische Veränderung der Nieren (verkleinerte Nieren, asymmetrische Nierengröße)
- Diabetesdauer unter 5 Jahren bei Typ-1-Diabetes

Vorstellung beim Nephrologen

Hasslacher C et al. Nephropathie bei Diabetes... Diabetologie 2013; 8:S119-S122

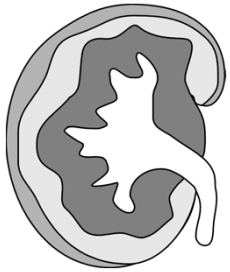
Differentialdiagnose

keine erhöhter Albuminausscheidung

- ischämische Nephropathie (meist hypertensiv) (persönliche Erfahrung: es gibt auch hypertensive Nephropathie mit Albuminurie)
- V. a. Nierenarterienstenose (asymm. Nierengröße, abdominelle Gefäßgeräusche, schwer einstellbarer Hypertonus, Anstieg des S-Kreatinins über 50 % nach ACE-Hemmer- bzw. AT1-Blocker-Gabe -> Duplex-Sonographie, MRT empfohlen

Vorstellung beim Nephrologen

Hasslacher C et al. Nephropathie bei Diabetes... Diabetologie 2013; 8:S119-S122



Differentialdiagnose

Bei möglichen therapeutischen Konsequenzen ist eine Nierenbiopsie zur eindeutigen histologischen Klärung anzustreben.

D. Gäckler et al., DMW 2013; 138: 949-955

Nierenbiopsie zur Differentialdiagnose der diabetischen Nephropathie

126 Diabetiker mit Nierenbiopsie 1/00 bis 12/07 aus Korea

Durchschnittsalter 59,9 Jahre

Durchschnittsdauer Diabetes bis zur Nierenbiopsie 8,3 Jahre

50 Patienten mit diabetischer Nephropathie

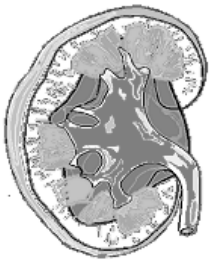
65 Patienten mit anderer Nierenerkrankung

11 Patienten mit Mischformen

Faktor mit der stärksten Verknüpfung zur diabetischen Nephropathie war die proliferative Retinopathie

Oh, Se Won et. al.:
Diabetes Research and Clinical Practice
97 (2012): 418-424

Weitere Diagnostik



- Augenhintergrund
- EKG (mit Belastung)
- Langzeitblutdruckmessung
- Lipide
- Fußstatus
- bei Niereninsuffizienz:
  - sekundärere renaler Hyperparathyreoidismus
  - Anämie (bei diabetischer Nephropathie früher als bei anderen Nierenerkrankungen)

Hasslacher C et al. Nephropathie bei Diabetes... Diabetologie 2013; 8:S119-1s22

Typ-2-Diabetes: Nierenbeteiligung erhöht Mortalitätsrisiko

„… die mit Nierenbeteiligung führen im Wesentlichen zur erhöhten Mortalität von Typ-2-Diabetikern“.

	Allgemein-bevölkerung	Typ 2 Diabetes ohne Nieren-beteiligung	Typ 2 Diabetes mit Mikro-albuminurie	Typ 2 Diabetes mit reduzierter Nierenleistung	Typ 2 Diabetes mit Mikro-albuminurie und reduzierter Nierenleistung
10 Jahres Mortalität	7,7%	11,8%	25,5%	31,6%	54,7%
Differenz zur Allgemein-bevölkerung		4,1%	17,8%	23,9%	47%

15.046 über 20 jährige Teilnehmer an NHANES III
Afkarian, M. et al.: Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes J Am Soc Nephrol 24: 302-308, 2013

Diabetestherapie – Prävention Typ 1

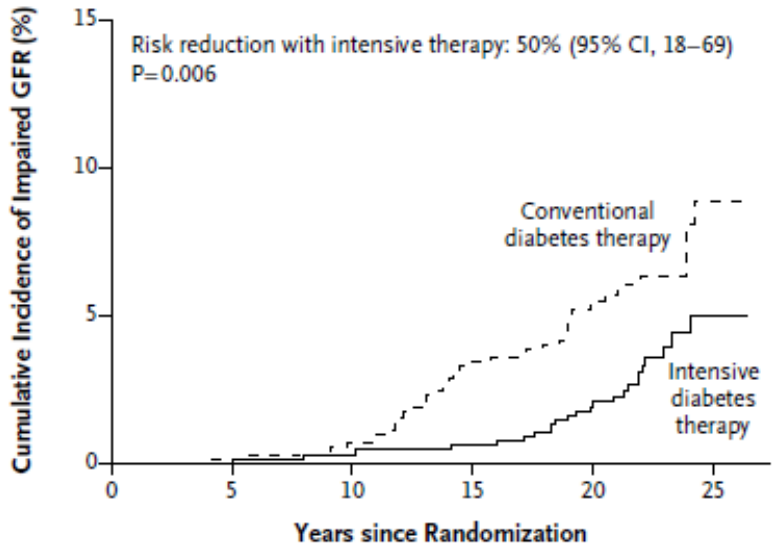


Figure 1. Cumulative Incidence of an Impaired Glomerular Filtration Rate, According to Treatment Group.

An impaired glomerular filtration rate (GFR) was defined as a sustained estimated GFR of less than 60 ml per minute per 1.73 m^2 of body-surface area. The cumulative incidence of an impaired GFR is shown according to the group to which the participants had been randomly assigned in the Diabetes Control and Complications Trial, with death accounted for as a competing risk. The hazard ratio and P value were calculated with the use of a Cox proportional-hazards model with a robust estimate of confidence limits according to the method of Lin and Wei[16] and the robust Wald test.

Intensive Diabetes Therapy and Glomerular Filtration Rate in Type 1 Diabetes

The DCCT/EDIC Research Group*

6,5 Jahre Therapie und Nachbeobachtung

CONCLUSIONS

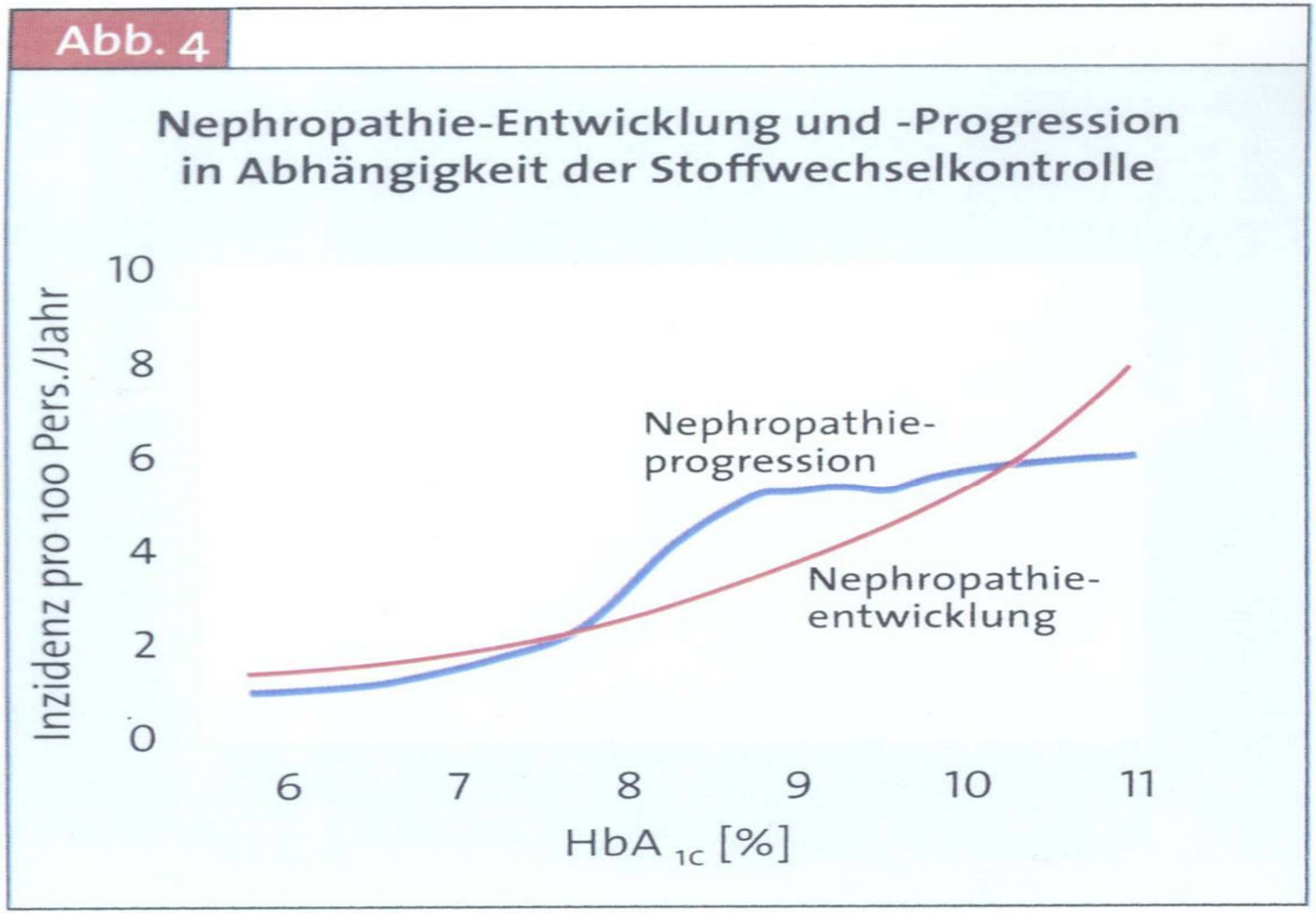
The long-term risk of an impaired GFR was significantly lower among persons treated early in the course of type 1 diabetes with intensive diabetes therapy than among those treated with conventional diabetes therapy. (Funded by the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases and others; DCCT/EDIC ClinicalTrials.gov numbers, NCT00360815 and NCT00360893.)

…treated early
in the course of type 1 diabetes

This article (10.1056/NEJMoa1111732) was published on November 12, 2011, at NEJM .org.

N Engl J Med 2011.

Copyright © 2011 Massachusetts Medical Society.



DCCT:
Risiko der Nephropathieentwicklung (rot)
und der Progression einer vorliegenden Nephropathie (blau)

Diabetestherapie – Prävention Typ 2

Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

The ADVANCE Collaborative Group

Eine intensivierte blutzuckersenkende Therapie (Glicazid und ggfs. anderen Medikamenten), die den HbA1c auf 6,5 % absenkt, führte zu einer relativen Riskoreduktion von 10 % bezüglich des kombinierten Endpunktes von größeren makrovasculären und mikrovasculären Ereignissen, primär wegen einer relativen Risikoreduktion von 21 % bezüglich der Entstehung einer Nephropathie.

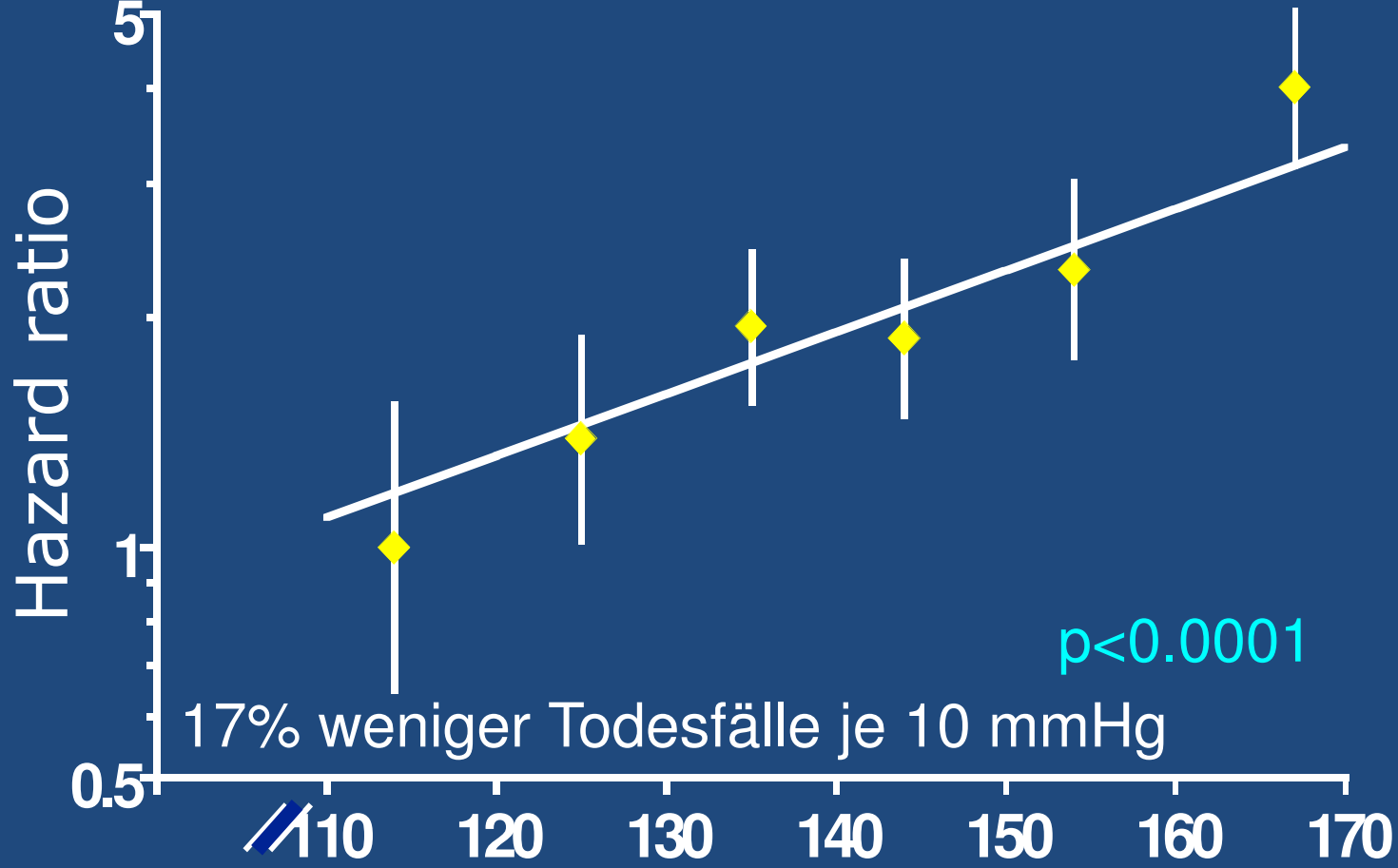
N Engl J Med
Volume 358(24):2560-2572
June 12, 2008

Diabeteseinstellung

- Primärprävention: HbA1c 6,5-7,5%
  - bei Makroangiopathie oder Hypoglykämie-wahrnehmungsstörung (HWS) 7,0-7,5%
- Sekundärprävention: HbA1c < 7,0%
  - wenn relevante Makroangiopathie oder HWS ausgeschlossen ist
- ab GFR < 60 ml/min unterschätzt der HbA1c-Wert die Güte der Stoffwechseleinstellung
  - besonders bei EPO- oder Eisengabe

Hasslacher C et al. Nephropathie bei Diabetes... Diabetologie 2013; 8:S119-122

UKPDS: Beziehung zwischen Blutdruck und Diabetes-bezogenen Todesfällen

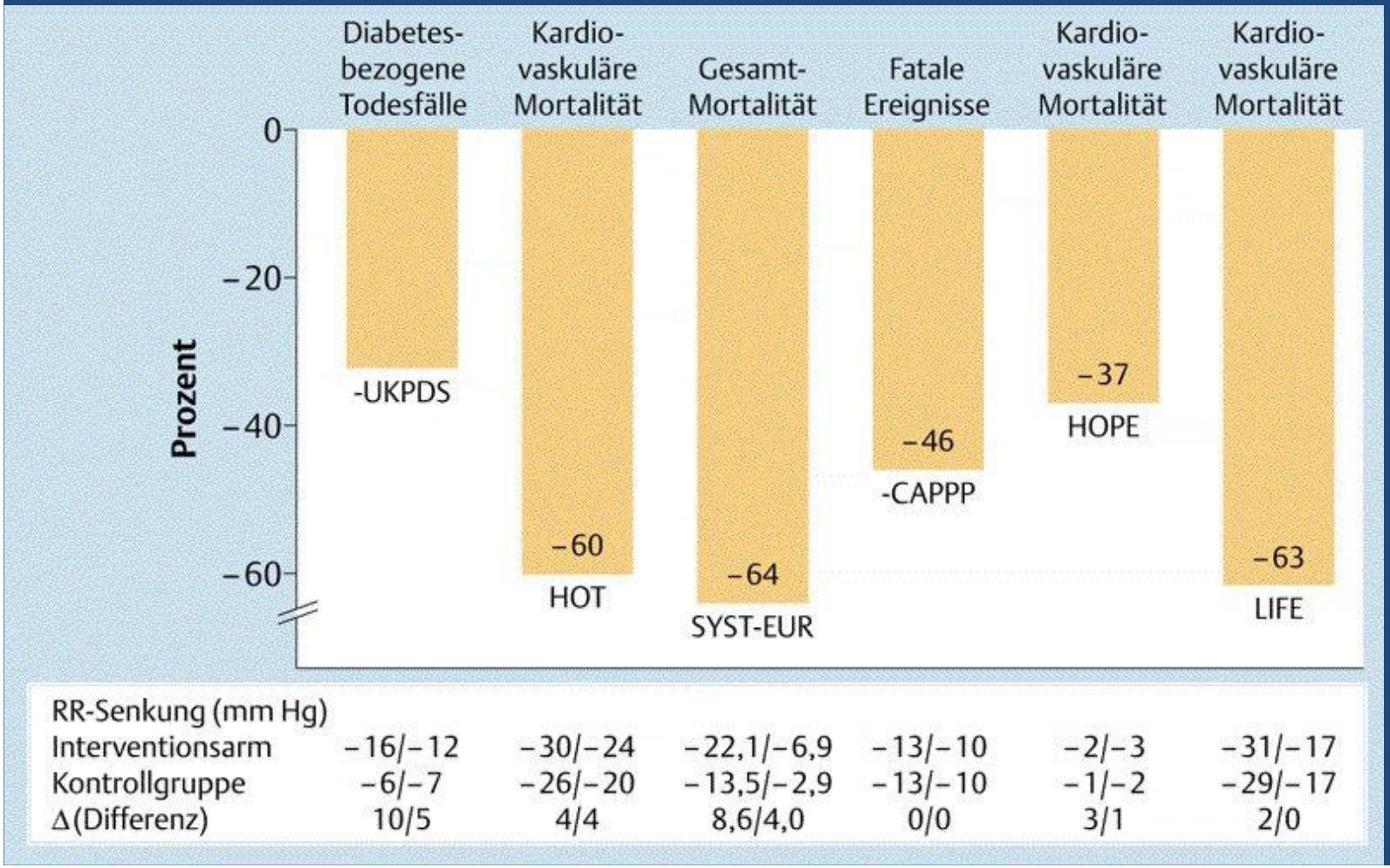


Adler AI, et al. BMJ. 2000;321:412-419.
Reprinted by permission, BMJ Publishing Group.

www.hypertensiononline.org

Hypertoniebehandlung

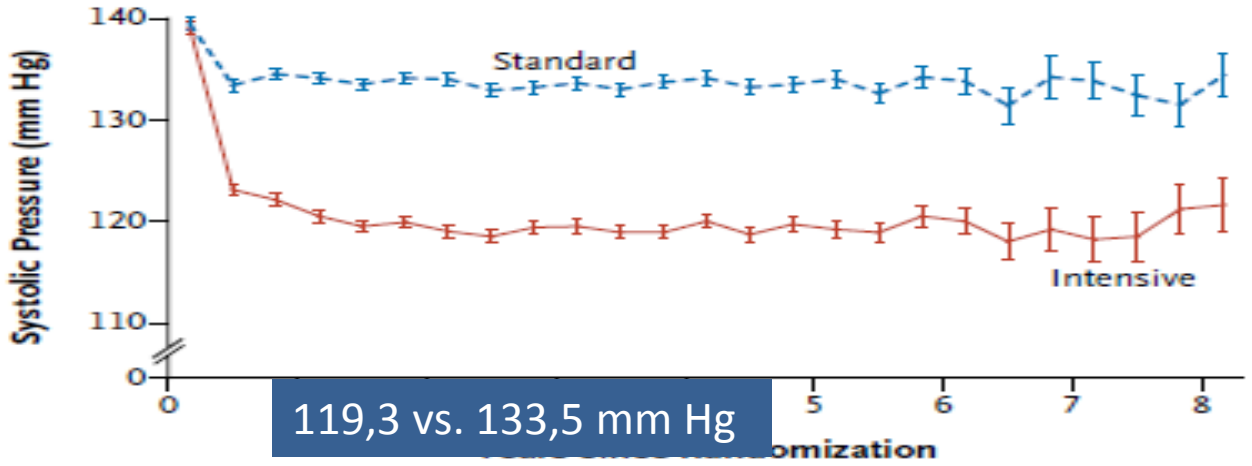
Erfolge der Blutdruckbehandlung bei (Typ 2) Diabetikern



RR-Senkung (mm Hg)						
Interventionsarm	−16/−12	−30/−24	−22,1/−6,9	−13/−10	−2/−3	−31/−17
Kontrollgruppe	−6/−7	−26/−20	−13,5/−2,9	−13/−10	−1/−2	−29/−17
Δ(Differenz)	10/5	4/4	8,6/4,0	0/0	3/1	2/0

G. Schernthaner, Deutsch. Med. Wschrift 2006,131, S 247 - S251

Grenzen der Erfolge
ACCORD-Studie und Blutdruck



Mean No. of Medications Prescribed								
Intensive	3.2	3.4	3.4	3.5	3.5	3.5	3.4	3.4
Standard	1.9	2.1	2.1	2.2	2.2	2.3	2.3	2.3
No. of Patients								
Intensive	2174	2071	1973	1792	1150	445	156	156
Standard	2208	2136	2077	1860	1241	504	203	201

Figure 1. Mean Systolic Blood-Pressure Levels at Each Study Visit.
I bars indicate 95% confidence intervals.

4733
Typ 2 Diabetiker in der ACCORD-Studie
NEJM 14.3.2010
62 Jahre alt, 10 Jahre Diabetes, 5 Jahre beobachtet

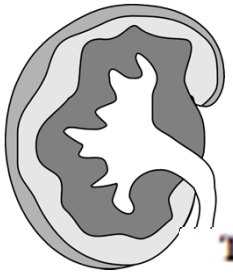
ACCORD-Studie und Blutdruck

10.1056 NEJM oa 1001286 March 14, 2010

	Intensive Therapy RR 119,3/66,4 mm Hg	**Standard Therapy RR 133,5/70,5 mm Hg**
Hyperkalemia	9 (0,4%)	1 (0,04%)
Renal failure	5 (0,2%)	1 (0,04%)
ESRD or need for dialysis	59 (2,5%)	58 (2,4%)
Serumcreatinine >1,5 (men)	304 (12,9%)	199 (8,4%)
Serumcreatinine >1,3 (women)	257 (10,9%)	168 (7,1%)
Estimated GFR<30	99 (4,2%)	52 (2,2%)
Serumcreatinine mg/dl	1,1 +/-0,4	1,0 +/- 0,5
Ratio urinary albumin to creatinine	12,6 mg/g	14,9 mg/g
Microalbuminuria	656 (30,2%)	712 (32,2%)
Macroalbuminuria	143 (6,6%)	192 (8,7%)

ACCORD-Studie und Blutdruck

Die intensivere Blutdrucksenkung in der ACCORD-Studie
119,3/66,4 mm Hg vs 133,5/70,5 mm Hg
ergab
keine Reduktion der Folgeschäden
sondern war im Gegenteil
mit einer Steigerung von Komplikationen verbunden



2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension

Treatment strategies in patients with diabetes

Recommendations	Class[a]	Level[b]	Ref.[c]
While initiation of antihypertensive drug treatment in diabetic patients whose SBP is ≥160 mmHg is mandatory, it is strongly recommended to start drug treatment also when SBP is ≥140 mmHg.	I	A	275, 276 290–293
A SBP goal <140 mmHg is recommended in patients with diabetes.	I	A	270,275, 276,295
The DBP target in patients with diabetes is recommended to be <85 mmHg.	I	A	290, 293
All classes of antihypertensive agents are recommended and can be used in patients with diabetes; RAS blockers may be preferred, especially in the presence of proteinuria or microalbuminuria.	I	A	394, 513
It is recommended that individual drug choice takes comorbidities into account.	I	C	-
Simultaneous administration of two blockers of the RAS is not recommended and should be avoided in patients with diabetes.	III	B	433

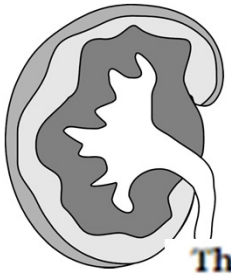
Pat. mit Diabetes mellitus

Beginn Antihypertensiva
bei RR >140 mmHg

Zielblutdruck
< 140/85 mmHg

RAS-Blockade bevorzugt,
besonders bei Proteinurie
oder Mikroalbuminurie

Kombination von 2 RAS-
Blockern vermeiden



2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension

Therapeutic strategies in hypertensive patients with nephropathy

Recommendations	Class[a]	Level[b]	Ref.[c]
Lowering SBP to <140 mmHg should be considered.	IIa	B	303, 313
When overt proteinuria is present, SBP values <130 mmHg may be considered, provided that changes in eGFR are monitored.	IIb	B	307, 308, 313
RAS blockers are more effective in reducing albuminuria than other antihypertensive agents, and are indicated in hypertensive patients in the presence of microalbuminuria or overt proteinuria.	I	A	513, 537
Reaching BP goals usually requires combination therapy, and it is recommended to combine RAS blockers with other antihypertensive agents.	I	A	446
Combination of two RAS blockers, though potentially more effective in reducing proteinuria, is not recommended.	III	A	331, 433, 453
Aldosterone antagonists cannot be recommended in CKD, especially in combination with a RAS blocker, because of the risk of excessive reduction in renal function and of hyperkalaemia.	III	C	-

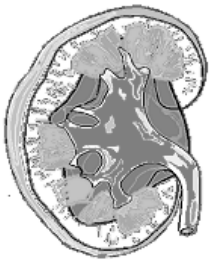
Pat. mit Nierenerkrankung

Bei Proteinurie RR < 130 mmHg

RAS-Blockade bei Albuminurie

Kombinationstherapie meistens erforderlich (RAS-Blocker plus anderes Antihypertensivum)

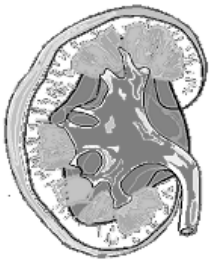
Blutdruckeinstellung



- Normotensive Typ-1- und Typ-2-Diabetiker mit persistierent erhöhter Albuminausscheidung:
  - ACE-Hemmer bzw. AT1-Blocker bei Unverträglichkeit
- Hypertensive Patienten mit Nephropathie
  - Blutdruck < 140/ 80 mmHg
  - Zielblutdruck ist individuell zu wählen:
    - je höher die Proteinurie, umso niedriger der Zielblutdruck
    - Begleiterkrankungen

Hasslacher C et al. Nephropathie bei Diabetes... Diabetologie 2013; 8:S119-122

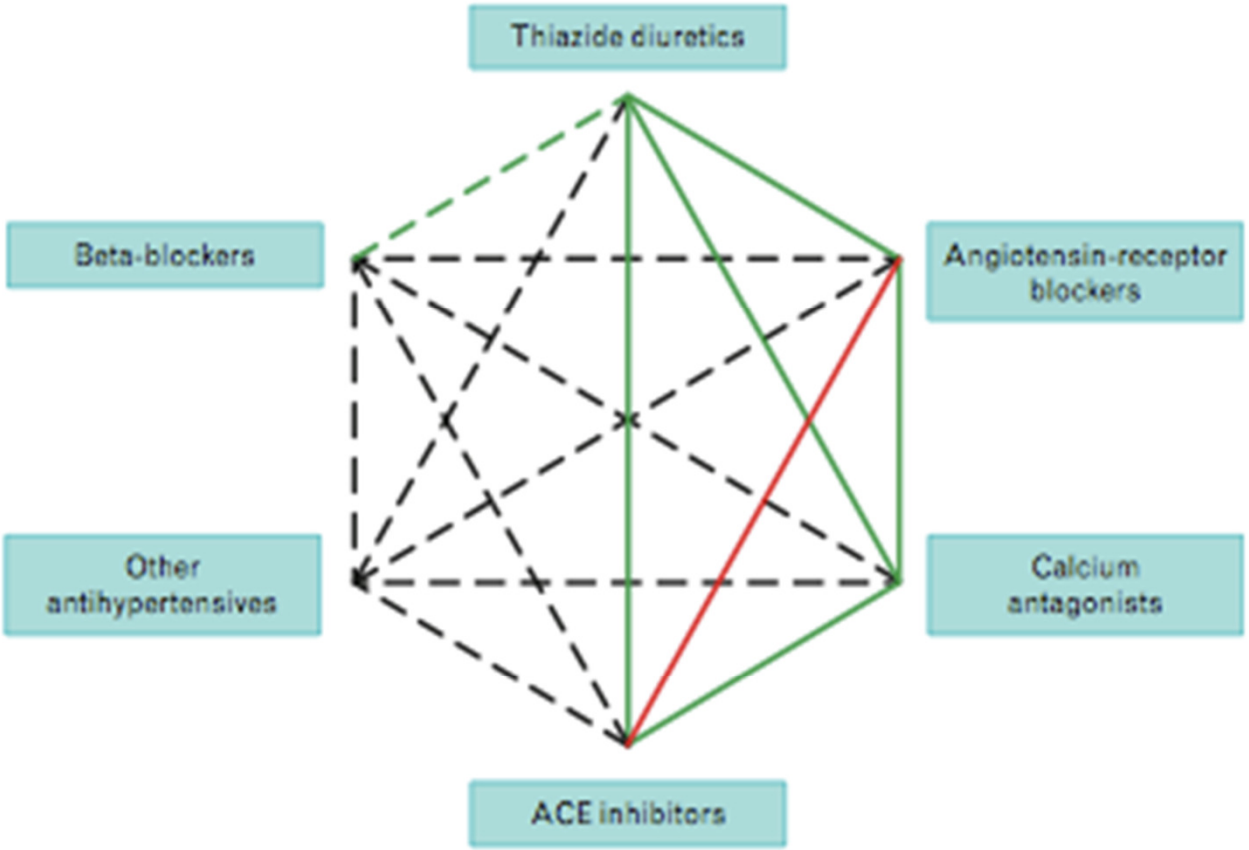
Blutdruckeinstellung



- Hypertensive Typ-1- oder Typ-2-Diabetiker mit Nephropathie
  - ACE-Hemmer bzw. AT1-Bocker bei Unverträglichkeit
  - ggf. Kombination mit Diuretika und/oder anderen Substanzen

Hasslacher C et al. Nephropathie bei Diabetes... Diabetologie 2013; 8:S119-122

2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension



ACE = angiotensin-converting enzyme.

FIGURE 4 Possible combinations of classes of antihypertensive drugs. Green continuous lines: preferred combinations; green dashed line: useful combination (with some limitations); black dashed lines: possible but less well tested combinations; red continuous line: not recommended combination. Although verapamil and diltiazem are sometimes used with a beta-blocker to improve ventricular rate control in permanent atrial fibrillation, only dihydropyridine calcium antagonists should normally be combined with beta-blockers.

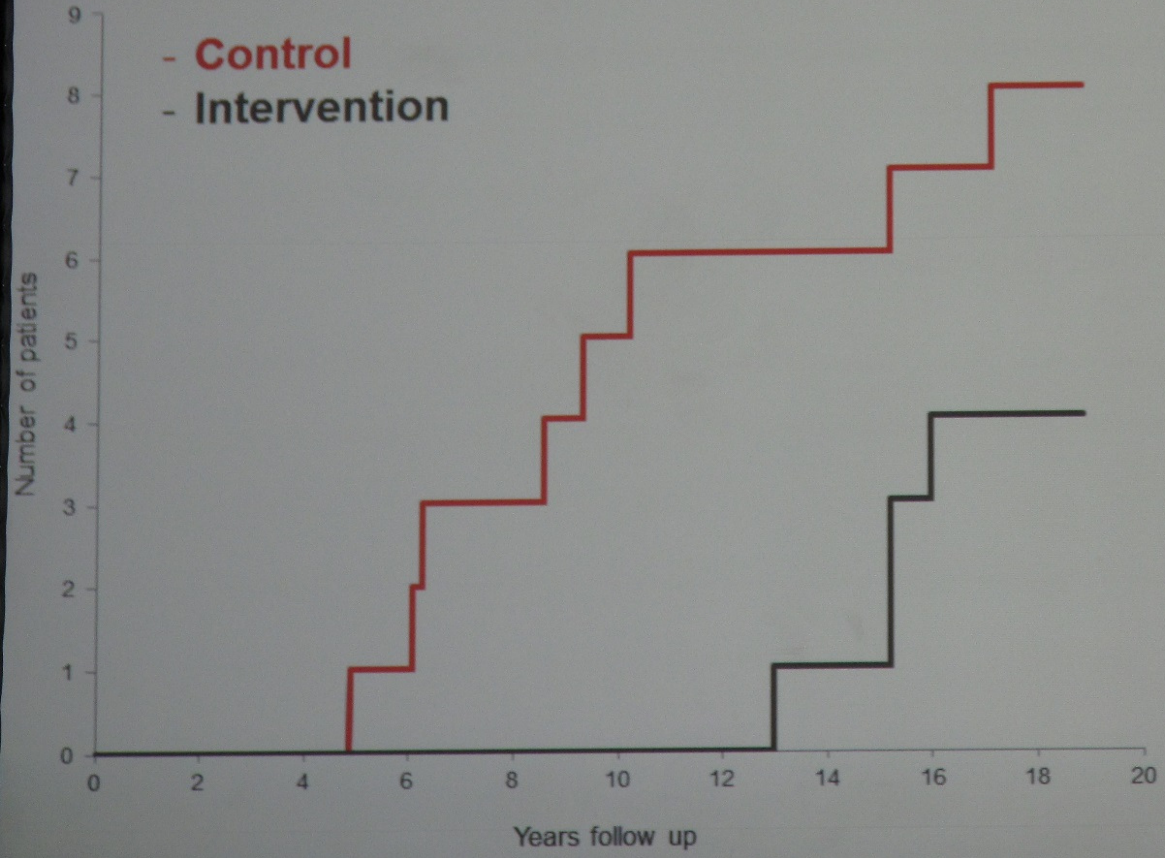
Multimodale Therapie bei Typ-2-Diabetes Langzeitergebnisse Steno II- Studie

Table 1. Treatment Goals for the Conventional-Therapy Group and the Intensive-Therapy Group.*

Variable	Conventional Therapy		Intensive Therapy	
	1993–1999	2000–2001	1993–1999	2000–2001
Systolic blood pressure (mm Hg)	<160	<135	<140	<130
Diastolic blood pressure (mm Hg)	<95	<85	<85	<80
Glycosylated hemoglobin (%)	<7.5	<6.5	<6.5	<6.5
Fasting serum total cholesterol (mg/dl)	<250	<190	<190	<175
Fasting serum triglycerides (mg/dl)	<195	<180	<150	<150
Treatment with ACE inhibitor irrespective of blood pressure	No	Yes	Yes	Yes
Aspirin therapy				
For patients with known ischemia	Yes	Yes	Yes	Yes
For patients with peripheral vascular disease	No	No	Yes	Yes
For patients without coronary heart disease or peripheral vascular disease	No	No	No	Yes

80 Patienten Therapiegruppe
80 Patienten Kontrollgruppe
Jeweils mit Mikroalbuminurie
Durchschnittsalter 55,1 Jahre
7,8 Jahre Behandlung
danach Nachverfolgung
Gaede,P. et al.:
NEJM 348, January 30, 2003, No.5, 383-393

RESULTS DIALYSIS



12 patients in total required dialysis

8 in the control group,
4 in the intervention group

Log-rank p=0.093

Median time to dialysis was **6.6 years** longer in the intervention group

P. Gaede, EASD-Kongress, Barcelona, September 2013

Zusammenfassung Nachbeobachtung Steno II-Studie

19 Jahre nach Studienbeginn wurde eine 7,8 Jahre dauernde multifaktoriellen intensiven Therapie bei Typ-2-Diabetikern mit Mikroalbuminurie mit einer konventionellen Therapie verglichen:

-Rückgang der kombinierten Endpunkte Gesamtmortalität und terminales Nierenversagen um 49%
-Rückgang der kombinierten Endpunkte Gesamtmortalität, terminales Nierenversagen und Verdopplung des Kreatinins um 45%
-Rückgang des Risikos einer Progression zur diabetischen Nephropathie um 58%
-Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie kann verringert und Beginn der Nierenerstaztherapie um mehr als 6 Jahren verschoben werden

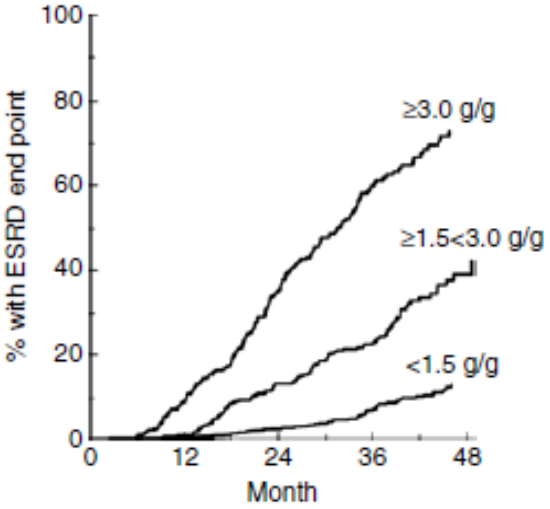
P. Gaede, EASD-Kongress, Barcelona, September 2013

Proteinurie (Albuminurie) ist mit Nierenfunktionsverlust assoziiert

Eine Reduktion der Albuminurie unter Therapie reduziert den Nierenfunktionsverlust

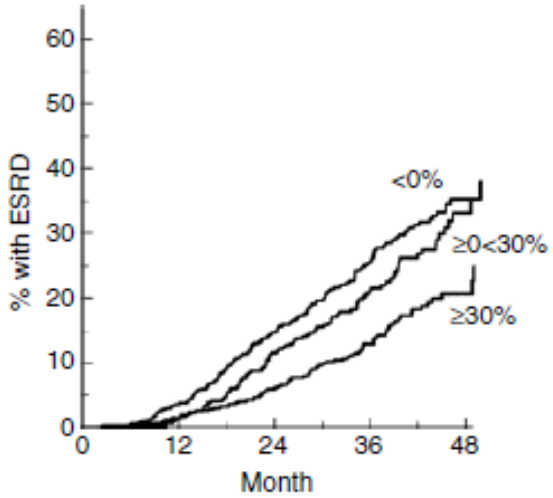
ESRD

			Adjusted	
	HR	*P* values	HR	*P* values
Alb: ≥1.5<3.0 vs. <1.5 g/g	4.01	<.0001	3.23	<.0001
Alb: ≥3.0 vs. <1.5 g/g	11.49	<.0001	8.10	<.0001
Alb: ≥3.0 vs. ≥1.5<3.0 g/g	2.86	<.0001	2.51	<.0001



ESRD

	Unadjusted		Adjusted	
	HR	*P* values	HR	*P* values
Δ Alb: ≥0<30 vs. <0%	0.82	0.1242	0.62	<.0003
Δ Alb: ≥30 vs. <0%	0.51	<.0001	0.37	<.0001
Δ Alb: ≥30 vs. ≥0<30%	0.62	0.0019	0.60	0.0010



Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: Lessons from RENAAL

Kidney International, Vol. 65 (2004), pp. 2309–2320

DICK DE ZEEUW, GIUSEPPE REMUZZI, HANS-HENRIK PARVING, WILLIAM F. KEANE, ZHONGXIN ZHANG, SHAHNAZ SHAHINFAR, STEVE SNAPINN, MARK E. COOPER, WILLIAM E. MITCH, and BARRY M. BRENNER

Vitamin D-Gabe reduziert Albuminurie

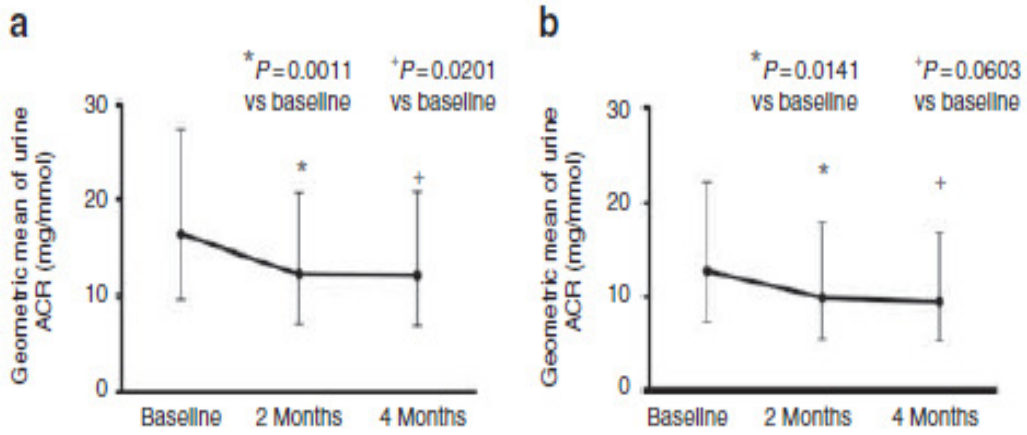


Figure 4 | Evolution of urine albumin-to-creatinine ratio (uACR). (**a**) Urine albumin-to-creatinine ratio (ACR) in the treatment group ($n = 49$) at 2- and 4-month follow-up and (**b**) in the subgroup of patients ($n = 40$) who had no changes of antihypertensive medications. Error bars represent 95% confidence intervals.

Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF-β1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin–angiotensin–aldosterone system inhibition

Min Jeong Kim[1], Andrew H. Frankel[1], Mandy Donaldson[2], Sarah J. Darch[2], Charles D. Pusey[1], Peter D. Hill[1], Michael Mayr[3,4] and Frederick W.K. Tam[1,4]

[1]Imperial College Kidney and Transplant Institute, Hammersmith Hospital, Imperial College London, London, UK; [2]Clinical Biochemistry, Imperial College Healthcare NHS Trust, London, UK and [3]Medical Outpatient Department, University Hospital Basel, Basel, Switzerland

Kidney International (2011) **80**, 851–860

Bardoxolone Methyl and Kidney Function in CKD with Type 2 Diabetes

Pablo E. Pergola, M.D., Ph.D., Philip Raskin, M.D., Robert D. Toto, M.D., Colin J. Meyer, M.D., J. Warren Huff, J.D., Eric B. Grossman, M.D., Melissa Krauth, M.B.A., Stacey Ruiz, Ph.D., Paul Audhya, M.D., Heidi Christ-Schmidt, M.S.E., Janet Wittes, Ph.D., and David G. Warnock, M.D., for the BEAM Study Investigators*

CONCLUSIONS

Bardoxolone methyl was associated with improvement in the estimated GFR in patients with advanced CKD and type 2 diabetes at 24 weeks. The improvement persisted at 52 weeks, suggesting that bardoxolone methyl may have promise for the treatment of CKD. (Funded by Reata Pharmaceuticals; BEAM ClinicalTrials.gov number, NCT00811889.)

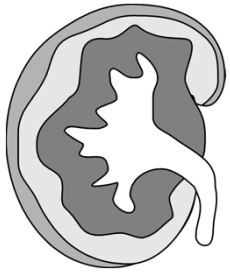
Pergalo, P.E., NEJM; 365:327-336, 28.07.2011

BEACON-Studie

Bardoxolon ist ein oraler Modulator oxidativer Entzündung

Die multinationale Phase-3-Studie (BEACON) mit 1600 Patienten mit Niereninsuffizienz im Stadium G 4 (eGFR nach MDRD 15- 30 ml/min/1,73qmKOF) wurde am 18. Oktober 2012 wegen Komplikationen, insbesondere einer höheren Mortalität in der Verumgruppe, abgebrochen .

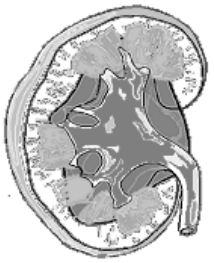
NEJMoa1105351, 24.06.2011 at NEJM.org

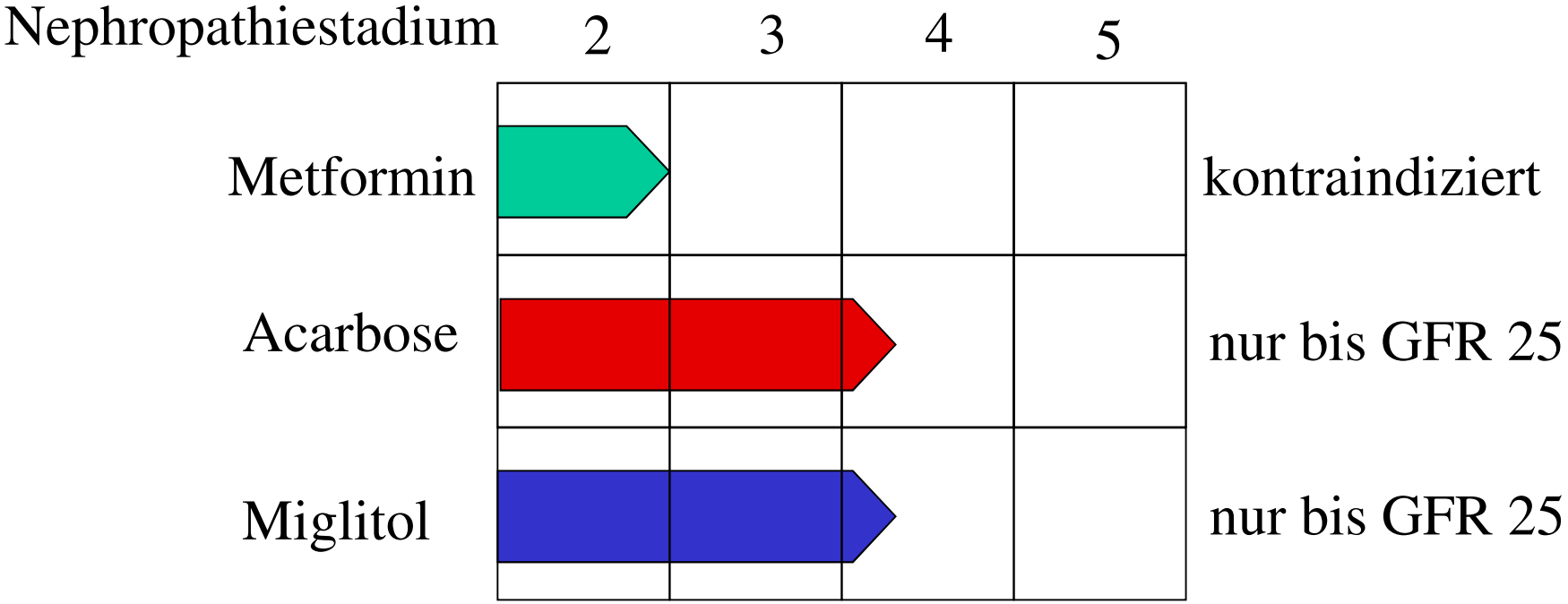


Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

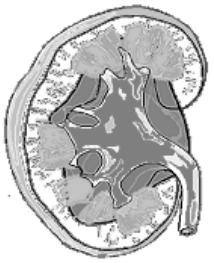
Antidiabetische Therapie bei diabetischer Nephropathie und Niereninsuffizienz

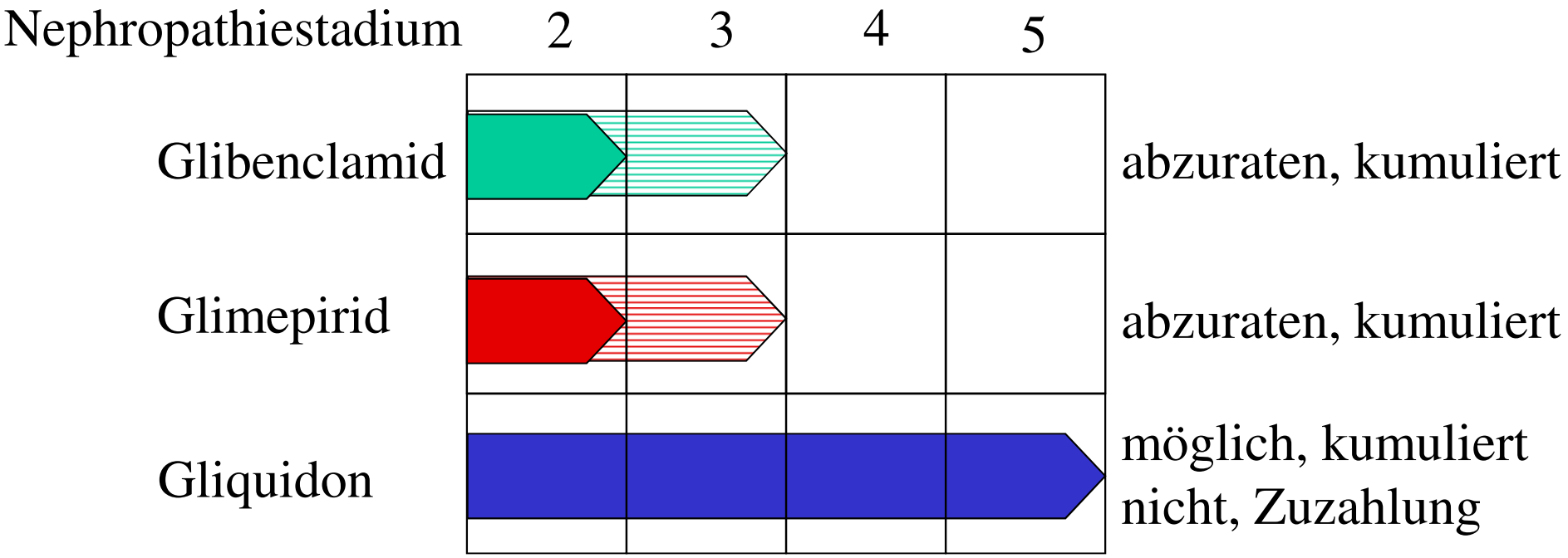
Metformin und alpha-Glukosidase-Hemmer bei Niereninsuffizienz



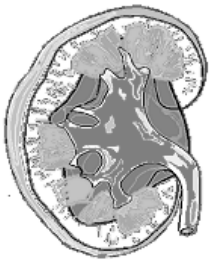


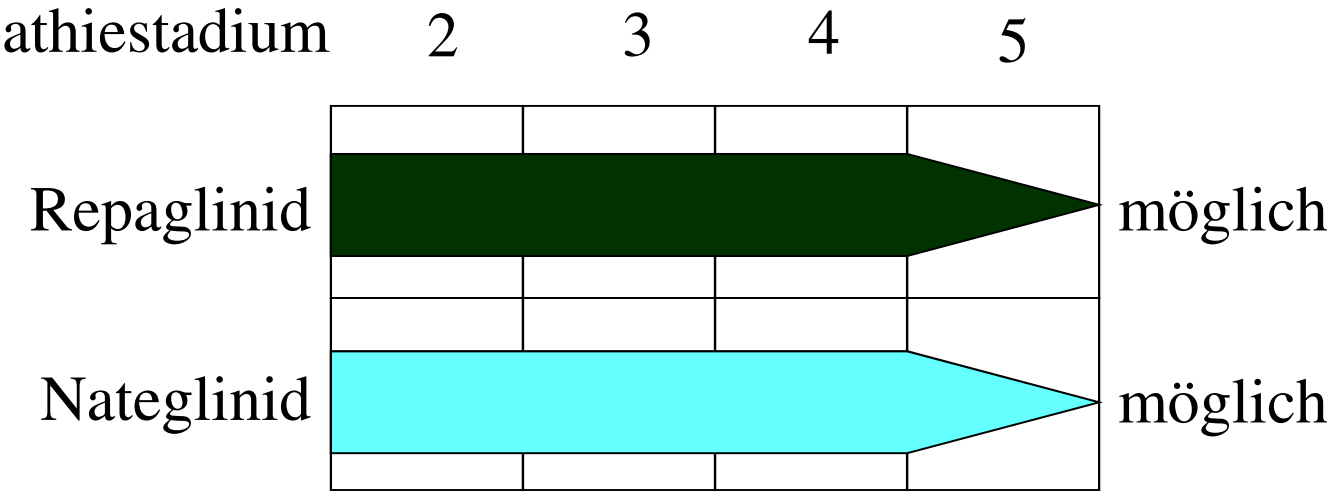
Sulfonylharnstoffe bei Niereninsuffizienz



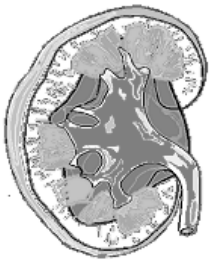


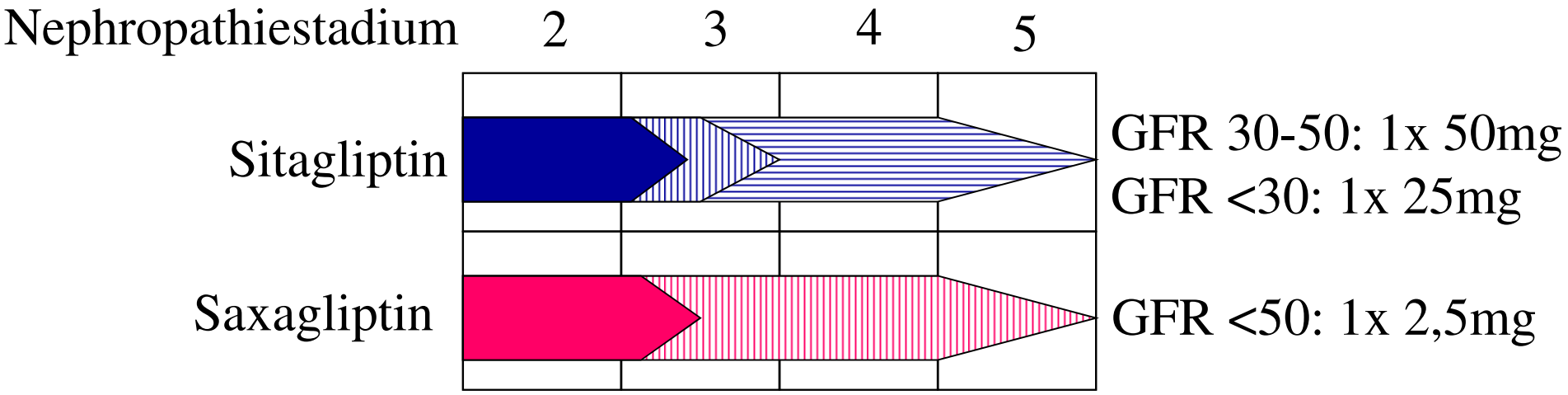
Glinide bei Niereninsuffizienz



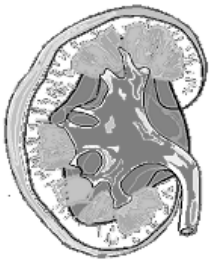


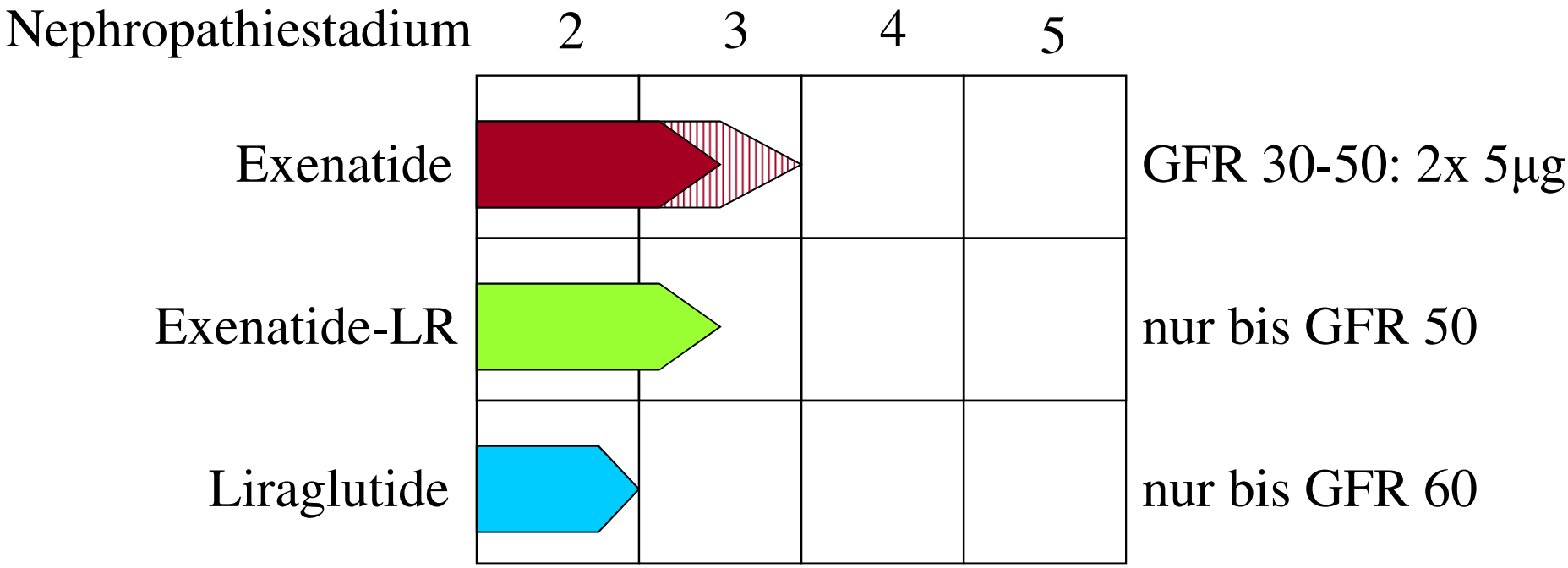
DPP-IV-Hemmer bei Niereninsuffizienz



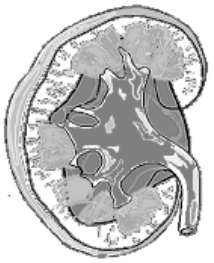


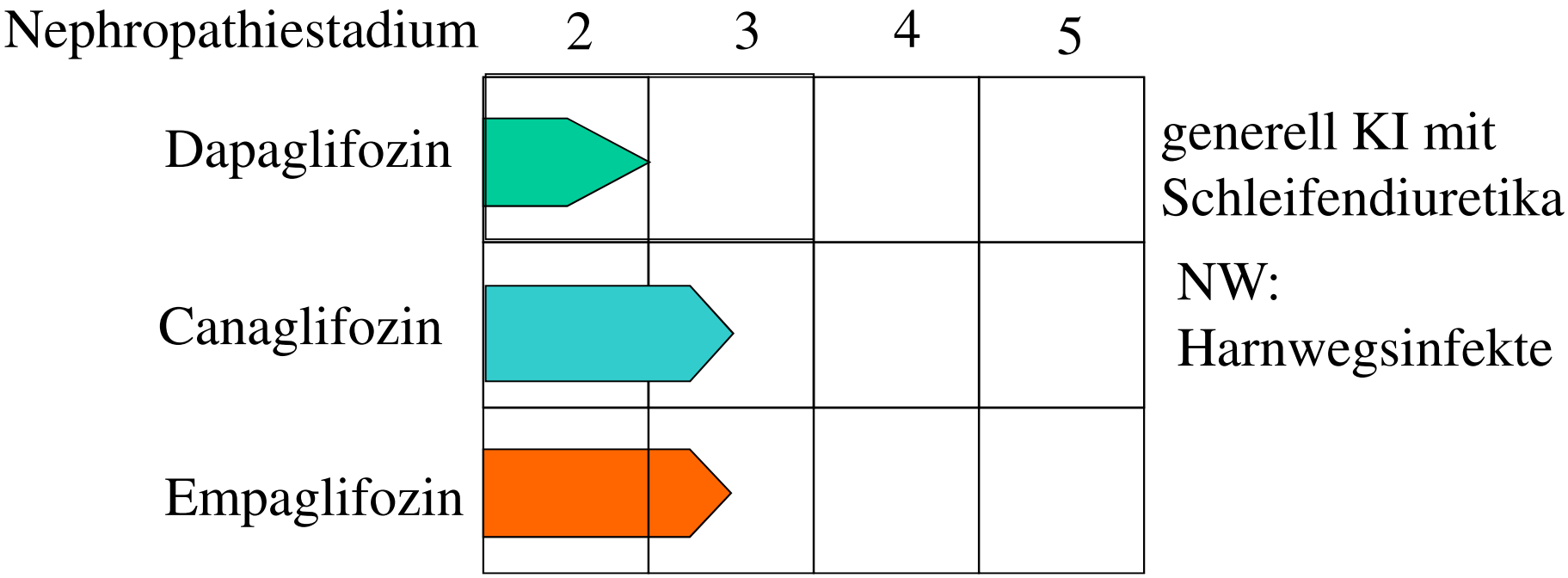
GLP 1-Analoga bei Niereninsuffizienz



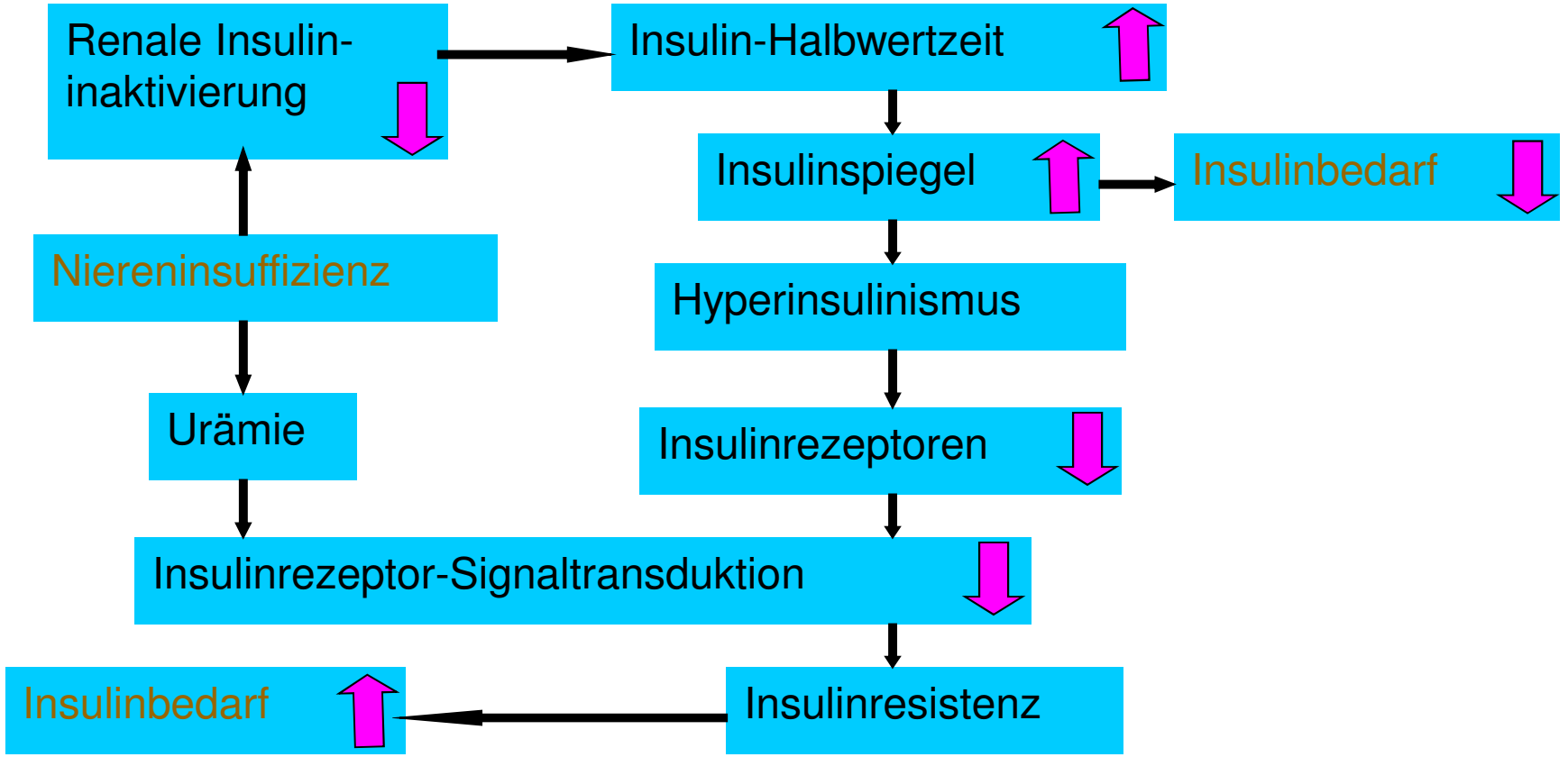


SLGT 2-Hemmer bei Niereninsuffizienz



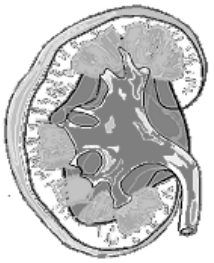


Insulinmetabolismus bei Niereninsuffizienz



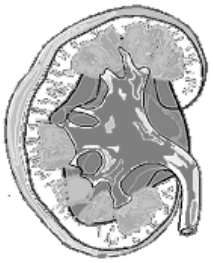
Modifiziert nach Dr.L. Merker 2006

Gluconeogenese



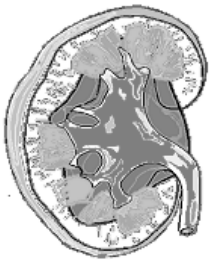
- Die Niere ist mit ihren Tubuluszellen bis zu etwa 40 bis 60 % (je nach Leberfunktion) an der Gluconeogenese beteiligt
- Die Regulation ist nicht glucagonabhängig, sondern hungerazidosestimuliert

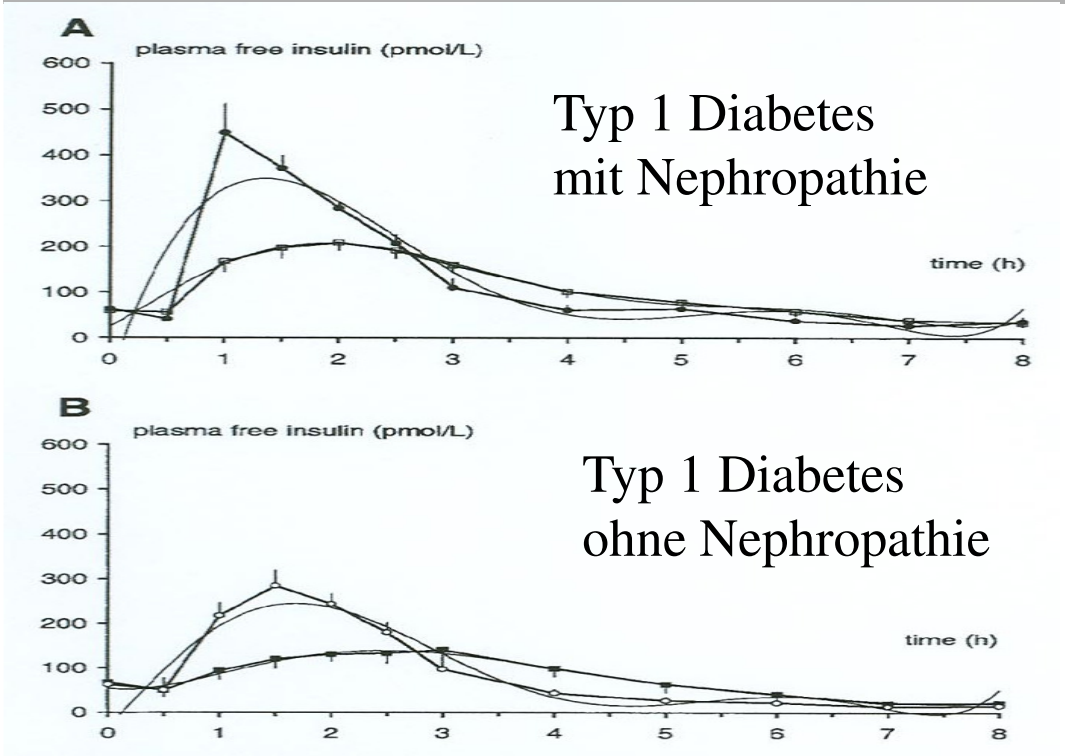
Insulininaktivierung



- Endogenes Insulin wird in der Bauchspeicheldrüse sezerniert, in den Pfortaderkreislauf abgegeben und zu 90 % hepatisch eleminiert.
- Exogen appliziertes Insulin gelangt in den systemischen Kreislauf und umgeht die hepatische Elimination überwiegend.
- Daher wird exogen applizierte Insulin primär renal inaktiviert.
- In der Niere wird Insulin zu 90 % glomerulär frei filtriert und über unspezifische Rezeptoren tubulär reabsorbiert und in den Zellen des proximalen Tubulus inaktiviert.

Insulintherapie bei Niereninsuffizienz





Typ 1 Diabetes
mit Nephropathie

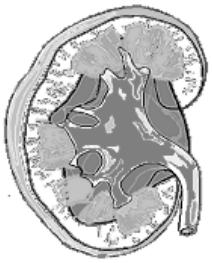
Insulinspiegel bei
Nephropathie erhöht

Typ 1 Diabetes
ohne Nephropathie

Insulinspiegel nach s.c.-Injektion
von 0,2 U/kg KG Normalinsulin
bzw. Lispro

K.Rave u.a.: Diabetes Care 24/5, May 2001, 886-890

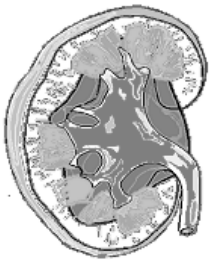
Insulintherapie bei Niereninsuffizienz



- Der Insulinbedarf sinkt kontinuierlich mit zunehmender Niereninsuffizienz
- Bei Typ 1 Diabetes bis zur Dialysephase um 38 %
- Bei Typ 2 Diabetes bis zur Dialysephase um 51 %

G. Biesenbach u.a.: Diabetic medicine 20(8), 2003, 642-5

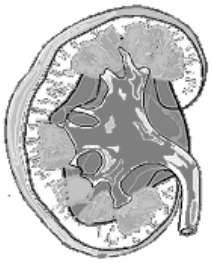
Insulintherapie bei Niereninsuffizienz

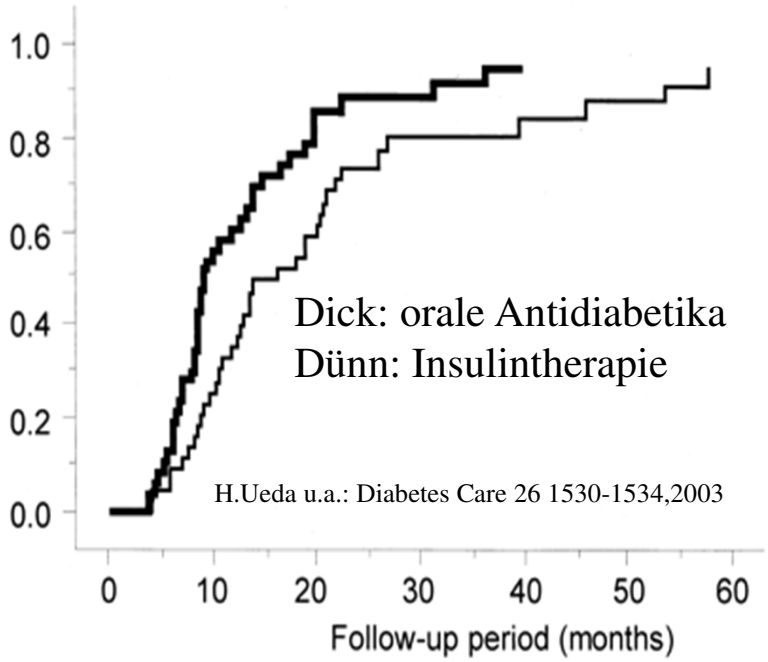


Insulininaktivierung

Bei Fortschreiten der Niereninsuffizienz muss die Insulindosis reduziert werden, da es durch die Verlängerung der Wirkzeit zu einer Kumulation von Insulin mit erhöhtem Hypoglykämie-Risiko kommt

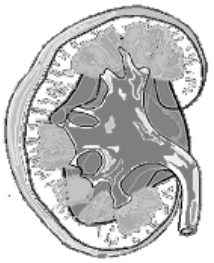
Fortschreiten der Niereninsuffizienz bei Diabetes mellitus Typ 2 und Insulintherapie





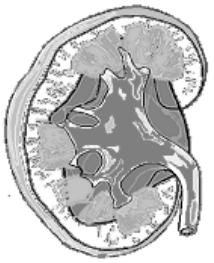
Verdopplung des Serumkreatinins 202 Typ-2 Diabetiker Krea >1,5 nach 1, 2 bzw. 3 J. mit Insulin (HbA1c 8,2%) 39, 77 und 89%, ohne (HbA1c 7,3%) 66, 93 und 100%

Fazit zur antidiabetischen Therapie



- Auch bei eingetretener Niereninsuffizienz führt eine erfolgreiche antidiabetische Therapie zu einer Reduktion von Folgeschäden, verlängert die Lebenserwartung und verlangsamt den weiteren Nierenfunktionsverlust
- Es ist nicht gesichert, dass eine Insulintherapie bei Typ-2-Diabetikern der Therapie mit oralen Antidiabetika überlegen ist
- Ziel ist ein HbA1c zwischen 6,5% und 7,5 %, bei Niereninsuffizienz unter 7,0%
- Durch Verlängerung der Insulinwirkung und Fehlen der renalen Gluconeogenese ist das Hypoglykämierisiko bei Niereninsuffizienten deutlich erhöht
- Deshalb ist der Einsatz kurzwirksamer Insuline und kurzwirksamer oraler Antidiabetika zu bevorzugen

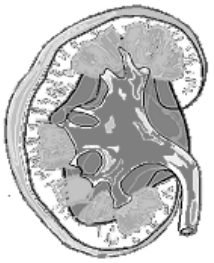
Weitere Therapiemaßnahmen



- Thrombozyten-Aggregationshemmung, z.B. mit ASS 100 mg/die (auch zur Primärprophylaxe von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten mit Nephropathie)
- LDL-Cholesterin unter 100 mg/dl absenken
- Rauchen einstellen
- Normalisierung einer erhöhten Eiweißaufnahme auf 0,8-1,0 g/kg Körpergewicht
- Behandlung einer Anämie entsprechend der zugrunde liegenden Ursachen
- Ausgleich eines gestörten Phosphat-Kalziumstoffwechsels durch Phosphatsenker bzw. Vitamin D oder entsprechende Analoga

Hasslacher C et al. Nephropathie bei Diabetes... Diabetologie 2013; 8:S119-s122

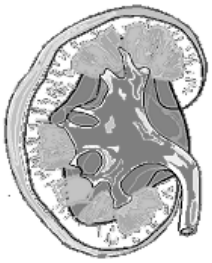
Wichtig



- Vermeidung von Röntgen-Kontrastmitteln
- (Nephrogene systemische Fibrose unter Gadolineum bei GFR < 30 ml/min)
- Vermeidung von NSAR
- Antibiotische Therapie von Harnwegsinfekten
- Mögliche Kumulation von Medikamenten bei Niereninsuffizienz beachten
- Anpassung von Medikamenten an die reduzierte Nierenfunktion

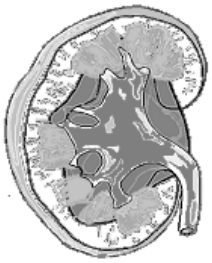
Hasslacher C et al. Diabetische Nephropathie... Diabetologie 2012; 7:S99-102

Monitoring und Langzeitkontrolle



- 2 - 4 x jährlich: HbA1c, Lipide, RR, (einschließlich Selbstmessungen und LZ-RR), Serum-Kreatinin, Harnstoff, Kalium, Albuminausscheidung, Kreatinin-Clearance
- ab Stadium 3: zusätzlich Hb, Hkt, Serum-Phosphat und -Calcium, ggf. PTH
- Nephrologische Mitbetreuung bei höhergradiger Niereninsuffizienz

Hasslacher C et al. Nephropathie bei Diabetes... Diabetologie 2013; 8:S119-S122



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit