

# DMW

Deutsche  
Medizinische Wochenschrift

138. Jahrgang | [www.thieme-connect.de/ejournals](http://www.thieme-connect.de/ejournals) | [www.thieme.de/dmw](http://www.thieme.de/dmw)

18 | 2013



## ► **Sonderdruck**

Nachdruck nur mit Genehmigung des Verlages

### ► **Diabetes und Niere**

Diabetes and kidneys

D. Gäckler, S. Jäkel, L. Fricke, B. Reinsch, F. Fischer

# Diabetes und Niere

## Diabetes and kidneys

### Autoren

D. Gäckler<sup>1</sup> S. Jäkel<sup>1</sup> L. Fricke<sup>1</sup> B. Reinsch<sup>1</sup> F. Fischer<sup>1</sup>

### Institut

<sup>1</sup> Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

### Epidemiologie

Die diabetische Nephropathie ist weltweit die führende Ursache des terminalen Nierenversagens. 2009 und 2010 war Diabetes in vielen Ländern bei 40% bis 63% der neu dialysepflichtigen Patienten die zum terminalen Nierenversagen führende Erkrankung. Unter 20% wurden lediglich von Norwegen, Russland, Irland, Rumänien und den Niederlanden genannt (Abb. 1) [7].

Aktuelle deutschlandweite Daten sind nicht verfügbar. Der letzte Bericht des deutschen Registers QuasiNiere vor dessen Auflösung erfasst für 2006 6863 neu dialysepflichtige und 48 535 prävalente Dialysepatienten. Der Anteil der Patienten mit Typ-2-Diabetes als Ursache des Nierenversagens an den neu dialysepflichtigen Patienten lag bei 32% und des Typ-1-Diabetes bei 2% bzw. an den prävalenten Dialysepatienten bei 24% (Typ-2-Diabetes) bzw. 4% (Typ-1-Diabetes). Nach einem Anstieg des relativen Anteils des Typ-2-Diabetes-bedingten Nierenversagens an den neu-dialysepflichtigen Patienten stagnierte dieser in Deutschland ab dem Jahr 2000 auf dem genannten Niveau [11]. Der relative Anteil des Typ-1-Diabetes ist dagegen zwischen 1996 und 2006 kontinuierlich von 7,3 auf 2,5% gesunken (Abb. 2) [41].

Typ-2-Diabetes ist eng mit anderen Erkrankungen verknüpft, die zum terminalen Nierenversagen führen, insbesondere mit Hypertonie. Bei über drei Viertel der im Disease Management Programm eingeschriebenen Typ-2-Diabetiker diagnostizieren die behandelnden (Haus-)Ärzte eine arterielle Hypertonie [37]. Die behandelnden Nephrologen sehen nur bei einem Teil der Diabetiker, die eine Dialysebehandlung benötigen, den Typ-2-Diabetes als Ursache der Nierenversagens an. Das Benchmarkingsystem, an dem die Autoren teilnehmen (EuCliD), mit derzeit über 5500 erfassten Dialysepatienten aus 100 Zentren in

Deutschland, nennt einen Anteil der Diabetiker an den prävalenten Dialysepatienten in den Quartalen 4/2009 bis 3/2012 zwischen 43,3 und 45,4%; aber nur bei 25,6% ihrer Patienten halten die beteiligten Nephrologen die diabetische Nephropathie auch für die Grundkrankheit [12].

Kinderärzte in Deutschland und Österreich untersuchten die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie bei ihren Typ-1-Diabetikern [38]. Nach einer kalkulierten Diabetesdauer von 40 Jahren entwickelt sich bei 25,4% der an Typ-1-Diabetes Erkrankten eine Mikroalbuminurie und bei 9,4% eine Makroalbuminurie oder ein höheres Stadium der Nierenkrankheit.

In Finnland gelang eine nahezu komplette Erfassung aller Patienten, bei denen sich zwischen 1965 und 1999 ein Typ-1-Diabetes neu manifestiert hatte. Nach 20 Jahren entwickelte sich bei 2,2% ein terminales Nierenversagen, nach 30 Jahren bei 7,8% [10].

Ähnliche Verlaufsdaten für den Typ-2-Diabetes wurden in der United Kingdom Prospektive Diabetes Study gewonnen [40]. Innerhalb von im Mittel 15 Jahren nach Diagnosestellung des Typ-2-Diabetes entwickelte sich bei 38% der Studienteilnehmer eine Mikroalbuminurie und bei 29% eine Nierenfunktionsverschlechterung (definiert als geschätzte GFR von unter 60 ml/min). Von den Patienten, die eine Nierenfunktionsverschlechterung erlitten, hatten zuvor 51% keine Albuminurie.

Deutsche Daten sind limitiert. Der DMP-Bericht Westfalen-Lippe 2005 wertet Daten von 161 943 Typ-2-Diabetikern des Disease Management Programms aus. Die einschreibenden (Haus-)Ärzte gaben bei 10 495 Patienten (6,5%) eine Nephropathie an und bei 4016 (2,5%) ein terminales Nierenversagen [37].

### Diabetologie, Nephrologie

#### Schlüsselwörter

- diabetische Nephropathie
- Umfelddiagnostik
- kardiovaskuläres Risiko
- multifaktorielle Therapie

#### Keywords

- diabetic nephropathy
- stages of diabetic kidney disease
- cardiovascular risk
- multifactorial intervention

eingereicht 16.12.2012

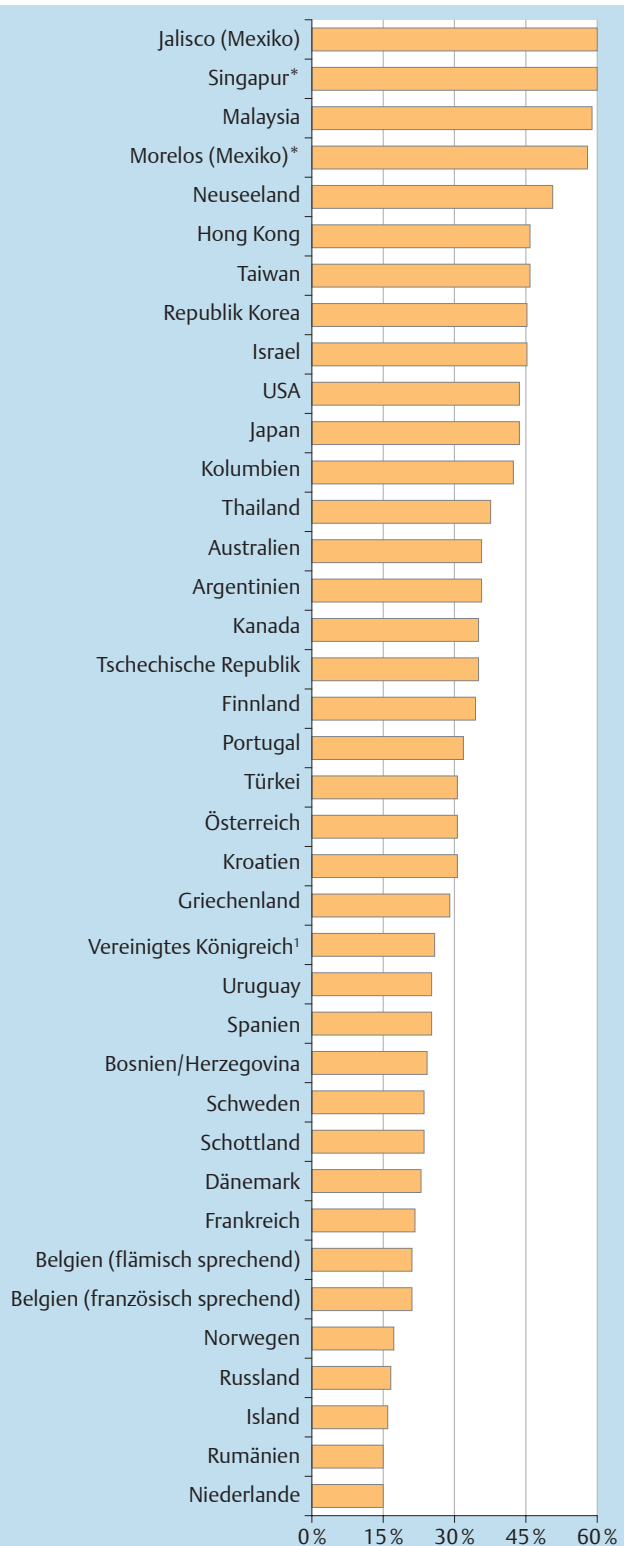
akzeptiert 06.02.2013

#### Bibliografie

DOI 10.1055/s-0032-1332992  
Dtsch Med Wochenschr 2013;  
138: 949–955 · © Georg Thieme Verlag KG · Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

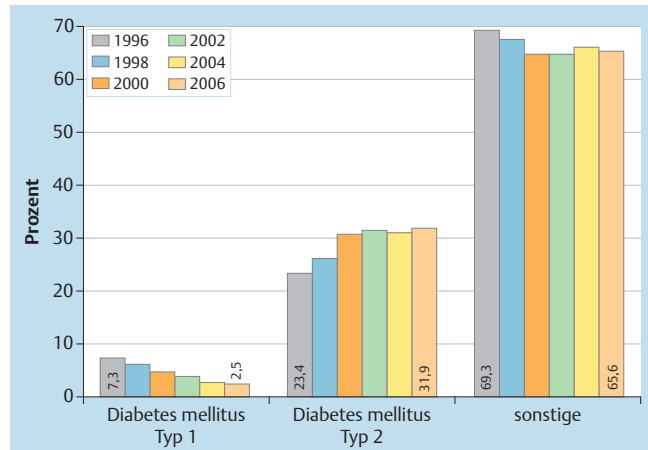
#### Korrespondenz

Dr. Dirk Gäckler  
Praxis für Nierenerkrankungen  
und Diabetes Bochum  
Bürkle-de-la-Camp Platz 2  
44789 Bochum  
eMail dirk.gaeckler@dialyse-bochum.de



**Abb.1** Prozentsatz der neu dialysepflichtigen Patienten infolge Diabetes in verschiedenen Dialysezentren bzw. Staaten 2010 [7]. \* Daten von 2009<sup>1</sup> ohne Schottland.

In den deutschen diabetologischen Schwerpunktpraxen, die an der TEMPO-Studie teilnahmen, wiesen 18,2% der vorgestellten 5245 Typ-2-Diabetiker eine Nephropathie auf [24].



**Abb.2** Relativer Anteil von Patienten mit diabetischer Nephropathie infolge von Typ-1- und infolge von Typ-2-Diabetes an den neu-dialysepflichtigen Patienten (Inzidenz) in Deutschland 1996 bis 2006 (Quasi Niere) [41] (mit freundlicher Genehmigung von Dr. H.-J. Schober-Halstenberg).

### kurzgefasst

**Die diabetische Nephropathie ist die weltweit führende Ursache des terminalen Nierenversagens. In Deutschland ist sie die Grunderkrankung bei mehr als jedem dritten neu dialysepflichtigen Patienten. Noch mehr – ca. 45% der Dialysepatienten – sind Diabetiker.**

### Diagnostik

Die diabetische Nephropathie ist eine histologische Diagnose mit gesicherten Kriterien [6]. In der Regel wird die Erkrankung klinisch diagnostiziert. Im Einzelfall sollten andere Erkrankungen mit renaler Beteiligung differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden. Veränderungen im Muster der Urineiwweißausscheidung bei normaler Eiweiß- und Albuminmenge im Urin können schon sehr frühzeitig auf die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie hinweisen [33, 39].

Das im klinischen Alltag eingesetzte erste Zeichen für die Entwicklung einer diabetischen Nephropathie ist das Auftreten einer Mikroalbuminurie. Im weiteren Verlauf kann die Albuminurie zunehmen (Makroalbuminurie) und eine Einschränkung der Nierenfunktion auftreten, die bei weiterer Progredienz ins terminale Nierenversagen führen kann. Die Normwerte für die Albuminausscheidung im Urin und für Mikroalbuminurie und (Makro)Albuminurie sind in **Tab.1** aufgeführt.

Eine Mikroalbuminurie kann mit speziellen Teststreifen semi-quantitativ nachgewiesen werden. Ein quantitativer Nachweis ist auch in einer Gelegenheitsurinprobe (Spontanurin) durch Bestimmung des Albumin/Kreatininverhältnisses möglich. Die Albuminkonzentration kann vorübergehend erhöht sein [16]:

- ▶ nach körperlicher Anstrengung,
- ▶ parainfektös,
- ▶ bei schlecht eingestelltem Diabetes,
- ▶ unkontrolliertem Bluthochdruck,
- ▶ Herzinsuffizienz.

**Tab. 1** Definition der Albuminurie nach der „National Kidney Foundation“ der USA [30].

	Spontanurin (mg Albumin/g Kreatinin)	24-Stunden-Sammelurin (mg/24 h)	Zeitlich befristete Urinsammlung (µg/min)
Normalbereich der Albuminurie	< 30	< 30	< 20
Mikroalbuminurie	30–300	30–300	20–200
(Makro-)Albuminurie	> 300	> 300	> 200

**Tab. 2** Die Schätzformel für die Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73m<sup>2</sup> KOF) nach „Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration“ (CKD-Epi) [23].

Rasse und Geschlecht	Serumkreatininkonzentration (mg/dl)	
Schwarz, weiblich	≤ 0,7	GFR=166 x (Serumkreatinin/0,7) <sup>-0,329</sup> x(0,993) <sup>Alter</sup>
	> 0,7	GFR=166 x (Serumkreatinin/0,7) <sup>-1,209</sup> x(0,993) <sup>Alter</sup>
Schwarz, männlich	≤ 0,9	GFR=163 x (Serumkreatinin/0,9) <sup>-0,411</sup> x(0,993) <sup>Alter</sup>
	> 0,9	GFR=163 x (Serumkreatinin/0,9) <sup>-1,209</sup> x(0,993) <sup>Alter</sup>
Weiß oder andere, weiblich	≤ 0,7	GFR=144 x (Serumkreatinin/0,7) <sup>-0,329</sup> x(0,993) <sup>Alter</sup>
	> 0,7	GFR=144 x (Serumkreatinin/0,7) <sup>-1,209</sup> x(0,993) <sup>Alter</sup>
Weiß oder andere, männlich	≤ 0,9	GFR=141 x (Serumkreatinin/0,9) <sup>-0,411</sup> x(0,993) <sup>Alter</sup>
	> 0,9	GFR=141 x (Serumkreatinin/0,9) <sup>-1,209</sup> x(0,993) <sup>Alter</sup>

Abgesehen von diesen Ausnahmen lässt sich mit der Bestimmung des Albumin/Kreatininquotienten der Krankheitsverlauf besser dokumentieren. Eine Untersuchung auf Mikroalbuminurie und eine Bestimmung des Serumkreatinins sollte bei Diabetikern jährlich erfolgen, bei Typ-2-Diabetikern mit Diagnosestellung beginnend und bei Typ-1-Diabetikern 5 Jahren nach Erstmanifestation [16, 30].

Die Nierenfunktion ist im klinischen Alltag nur schwer zu messen. Die gängige Methode der Messung der Kreatinin-Clearance durch Bestimmung des Serumkreatinins und der Kreatininausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin ist durch Ungenauigkeiten der Urinsammlung fehleranfällig. Deshalb werden heute in der Regel Schätzformeln verwendet, die es erlauben, aus einer Serumprobe (Kreatinin, Cystatin C oder aus beiden) die Nierenleistung zu schätzen. Die Genauigkeit dieser Schätzmethoden wird diskutiert und laufend verbessert [17, 27]. Am meisten verbreitet ist die MDRD-Formel (Kasten 1), die ohne großen Aufwand in jedes Labor- oder Praxiscomputersystem implementiert werden kann, und für die die meist sowieso routinemäßig durchgeführte Messung des Serumkreatinins ausreicht [21].

**Kasten 1****Schätzformel für die Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73m<sup>2</sup>) nach Modification of Diet in Renal Disease (MDRD-Formel) [21]**

$$\text{GFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times (\text{Kreatinin i.S.})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,742 \text{ bei Frauen}) \times (1,21 \text{ bei Pat. mit schwarzer Hautfarbe})$$

Die MDRD-Formel ist jedoch nur für den Kreatinin-Clearance-Bereich unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> KOF validiert. Für den Bereich darüber bietet sich die CKD-Epi-Formel an (► Tab.2) [23].

Bei einem nennenswerten Anteil der Diabetiker – bei den Typ-1-Diabetikern ca. ein Drittel – entwickelt sich eine Niereninsuffizienz unabhängig von der Progression der Albuminurie [29, 36]. Der zugrunde liegende Mechanismus ist bislang ungeklärt. Bei Typ-2-Diabetikern, bei denen sich eine Niereninsuffi-

zienz entwickelt, ohne dass zuvor oder im Verlauf eine Albuminurie nachweisbar ist [5, 40] ist am ehesten eine hypertensive Nierenschädigung anzunehmen.

**kurzgefasst**

Die Basisdiagnostik umfasst die Bestimmung der Albuminausscheidung im Urin (bevorzugt als Albumin/Kreatininverhältnis) und der Nierenfunktion mittels Schätzung der Kreatinin-Clearance mit Hilfe einer Schätzformel aus Serumkreatinin, Geschlecht, Alter und Rasse.

**Stadieneinteilung**

Die Deutsche Diabetes Gesellschaft teilt die diabetische Nephropathie in 5 Stadien ein (► Tab.3) [16].

KDIGO (Kidney Disease – Improving Global Outcomes), eine Initiative der „International Society of Nephrology“, schlägt eine neue internationale Einteilung der Stadien der Niereninsuffizienz vor – ohne Differenzierung zwischen diabetischer und nicht-diabetischer Nephropathie [22]. Diese gründet auf einer Analyse des Risikos für die Entwicklung von renalen und kardiovaskulären Komplikationen und legt die nach MDRD geschätzte Nierenfunktion (G 1–5) sowie das angesprochene Albumin/Kreatininverhältnis (A1–3) zugrunde (► Abb.3). Eine Übersetzung von der einen in die andere Stadieneinteilung ist leicht möglich.

**kurzgefasst**

Der Stadieneinteilung liegt die Albuminausscheidung und die (geschätzte) Nierenfunktion zu Grunde.

**Differenzialdiagnostik**

Die differenzialdiagnostische Abgrenzung anderer Nierenerkrankungen beim Diabetiker ist von Bedeutung, wenn sich hieraus therapeutische Konsequenzen ergeben, die den Verlauf und die Prognose der Erkrankung verändern können. Dies gilt insbesondere für die Erkennung von Glomerulonephritiden und Systemerkrankungen, die immunsuppressiv behandelt werden können. Hinweis kann die fehlende oder diskrete Ausprägung

**Tab.3** Nephropathie-Stadien und assoziierte Begleiterkrankungen nach den Praxisleitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft [16].

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
1a Mikroalbuminurie	> 90	M: 20–200; W: 30–300	Dyslipidämie, raschere Progression von KHK, AVK, Retinopathie und Neuropathie
1b Makroalbuminurie	> 90	M: > 200; W: > 300	s.o.
Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz (NI)			S-Kreatinin grenzwertig oder erhöht, Hypertonie, Dyslipidämie, Hypoglykämie-Neigung
2 leichtgradige NI	60–89	M: > 200; W: > 300	Rasche Progression von KHK, AVK, Retinopathie und Neuropathie
3 mäßiggradige NI	30–59	abnehmend	s.o.
4 hochgradige NI	15–29	abnehmend	Anämie-Entwicklung, Störung des Knochenstoffwechsels
5 terminale NI	< 15		s.o.

				Albuminuriestadien [mg/g]				
				A1		A2	A3	
				optimal und hoch-normal		hoch	sehr hoch und nephrotisch	
				< 10	10–29	30–299	300–1999	≥ 2000
GFR-Stadien [ml/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	G1	hoch und optimal	> 105					
			90–104					
	G2	mild	75–89					
			60–74					
	G3a	mild-moderat	45–59					
			30–44					
	G3b	mild-schwer	30–44					
	G4	schwer	15–29					
	G5	Nierenversagen	< 15					

**Abb.3** Stadieneinteilung der Niereninsuffizienz nach KDIGO [22]. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist in die Kategorien G1–G5 aufgeteilt. Die Einteilung G entspricht der Stadieneinteilung (Stadium 1–5) für chronische Nierenerkrankungen. Die Risikoerhöhung, die sich aus einer Albuminurie unterschiedlicher Ausprägung ergibt, ist zugeordnet. Der höchste Wert für Albuminurie wird als nephrotisches Syndrom bezeichnet. Die Farben spiegeln die Rangfolge des adjustierten relativen Risikos wider. Grün: niedriges Risiko; Gelb: mäßig erhöhtes Risiko; Orange: hohes Risiko; Rot: sehr hohes Risiko.

einer Retinopathie sein (die diabetische Retinopathie tritt klassischerweise im Verlauf der Erkrankung zeitlich vor der Nephropathie auf) [20]. Ebenso können ein Missverhältnis zwischen Diabetesdauer und -einstellung auf der einen und renaler Schädigung auf der anderen Seite, eine sehr große Proteinurie bzw. deren rasche Zunahme trotz guter Diabetes- und Blutdruckeinstellung, eine Mikrohämaturie mit Akanthozyten oder ein rascher Nierenfunktionsverlust Hinweise auf eine andere Nierenerkrankung sein [16]. Viele Typ-2-Diabetiker bieten ein Mischbild von diabetischer und hypertensiver Schädigung (diabetisch-hypertensive Nephropathie). Bei möglichen therapeutischen Konsequenzen ist eine Nierenbiopsie zur eindeutigen histologischen Klärung anzustreben, zumal das Risiko der Nierenbiopsie inzwischen sehr gering geworden ist [42].

#### kurzgefasst

Zur differenzialdiagnostischen Abgrenzung kann im Einzelfall und bei möglichen therapeutischen Konsequenzen eine Nierenbiopsie notwendig sein.

### Diabetische Nephropathie als Hinweis auf eine Gefährdung durch kardiovaskuläre Komplikationen

Die Auswertung der „United Kingdom Prospektive Diabetes Study“ (UKPDS) stellte 2003 fest, dass – liegt erst einmal eine Mikroalbuminurie als Zeichen einer diabetischen Nephropathie vor – mehr Betroffene sterben, als dass eine Progression der diabetischen Nephropathie in ein höheres Stadium eintritt (► Abb.4) [1]. Mikroalbuminurie und manifeste Niereninsuffizienz sind starke Risikoindikatoren. Das relative Risiko in einem Zeitraum zu sterben – aus allen Ursachen und auch kardiovaskulär – ist bei Studienteilnehmern mit ausgeprägter Albuminurie und solchen mit hochgradiger Niereninsuffizienz jeweils bis auf das 4-Fache erhöht [9].

#### kurzgefasst

Nierenschädigung bei Diabetes ist ein Risikoindikator für kardiovaskuläre Komplikationen.

### Umfelddiagnostik

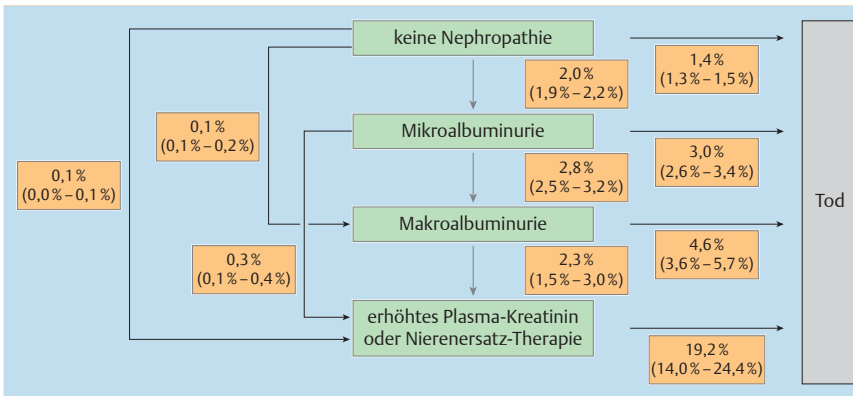
Im Rahmen jeglicher renaler Diagnostik wird zeitnah eine sonographische Darstellung der Nieren erfolgen, um Harnabflussstörungen, einseitige Nierenerkrankungen, Steinleiden, fokale Nierenveränderungen oder auch homogene Umbauprozesse nachzuweisen bzw. auszuschließen. Die klassische diabetische Nephropathie ist durch eine Vergrößerung der Nieren mit eher breitem Parenchymsaum gekennzeichnet. Die Nieren bleiben hierbei bis ins terminale Stadium der Niereninsuffizienz groß. Bei Diagnosestellung einer diabetischen Nephropathie sollte umgehend eine Vorstellung beim Augenarzt zur Retinopathiediagnostik vorgenommen werden.

Das Augenmerk liegt beim nierenkranken Diabetiker nicht nur auf den Nieren, sondern sollte vor allem auf das kardiovaskuläre System gerichtet sein. Wegen der häufigen Assoziation von Diabetes, Nierenschäden und Hypertonie sowie der in diesem Rahmen häufigen nächtlichen Blutdruckanstiege ist so gut wie immer eine Langzeitblutdruckmessung erforderlich [25].

Neben der Suche nach weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren kann eine kardiologische, gefäßchirurgische und schlafmedizinische Abklärung erforderlich sein (► Tab.4).

#### kurzgefasst

Der Nachweis einer Nierenschädigung beim Diabetiker gibt Veranlassung zu ausgiebiger Umfelddiagnostik.



**Abb.4** Anteil der jährlich von einem Stadium der diabetischen Nierenkrankheit in ein höheres übergehenden bzw. sterbenden Patienten (mit 95% Konfidenzintervall). Liegt erst eine Mikroalbuminurie vor, ist es wahrscheinlicher, zu sterben als ein höheres Stadium der Nierenkrankheit zu erreichen (UKPDS 64 aus [1]).

**Tab.4** Umfelddiagnostik bei diabetischer Nephropathie. Suche nach weiteren und kardiovaskulären Manifestationen.

Nierensonographie	
Suche nach weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren	Ausschluss bereits vorliegender mikrovaskulärer und kardiovaskulärer Manifestationen
Hypertonie, insbesondere nächtlicher Blutdruckanstieg	Retinopathiediagnostik
Lipidstatus	Diagnostik einer koronaren Herzkrankheit
Nikotinkonsum	Diagnostik einer peripheren oder zentralen arteriellen Verschlusskrankheit
Schlaf-Apnoe	

### Therapie bei Diabetes und Nierenerkrankung

#### Diabetestherapie

Für den Typ-1-Diabetes konnten in der DCCT-Studie bzw. in ihrer Nachbeobachtungsstudie EDIC eindrucksvoll die Vorteile einer strengeren Diabeteseinstellung für die Entwicklung bzw. Progression einer diabetischen Nephropathie gezeigt werden [45, 46]. Nach im Mittel 22 Jahren (6,5 Jahre intensiver Diabeteseinstellung in der Therapiegruppe und Nachbeobachtung) entwickelten von den intensiv behandelten Typ-1-Diabetikern nur halb so viele ein terminales Nierenversagen wie in der Kontrollgruppe (8 vs. 16 Studienteilnehmer) [45].

Der Anteil der Typ-1-Diabetiker an den terminal Niereninsuffizienten ist in Deutschland – wie oben berichtet – stark zurückgegangen. Die Entwicklung zu weniger bzw. späterer Nierenversagen bei Typ-1-Diabetes konnte auch an Jahrgangskohorten in USA und Finnland gezeigt werden. Dies könnte Folge der erreichten besseren Stoffwechseleinstellung sein [10, 32]. Liegen diabetische Nierenschäden vor, wird die Diabetesbehandlung beim Typ-1-Diabetiker um die u.a. Maßnahmen wie bei Typ-2-Diabetes ergänzt.

#### kurzgefasst

**Für die Vermeidung einer diabetischer Nierenschädigung und die Verlangsamung oder Verhinderung ihrer Progression ist beim Typ-1-Diabetes die Diabeteseinstellung entscheidend.**

Beim Typ-2-Diabetes wurde in der ADVANCE-Studie die Entwicklung einer Mikroalbuminurie durch eine strengere Diabeteseinstellung reduziert. Untersucht wurde insgesamt 11 140 Typ-2-Diabetiker über im Mittel 5 Jahre. Das Neuauftreten einer diabetischen Nephropathie konnte in der Therapiegruppe mit einem HbA<sub>1c</sub> von 6,5% gegenüber der Kontrollgruppe mit einem HbA<sub>1c</sub> von 7,3% auf 4,1% gegenüber 5,2% reduziert werden [44].

Gerade bei Typ-2-Diabetiker mit Nephropathie finden sich häufig auch an andere Diabetes-assoziierte makrovaskuläre Erkrankungen, die das Risiko von Schäden durch Hypoglykämien, wie sie bei einer strengen Diabeteseinstellung häufiger auftreten, erhöhen. Bei Niereninsuffizienz ist zudem die Häufigkeit von Hypoglykämien erhöht und zusätzlich das Hypoglykämie-assoziierte Mortalitätsrisiko [28].

#### kurzgefasst

**Das Risiko für Hypoglykämien und deren Komplikationen ist bei Niereninsuffizienz erhöht. Die Vermeidung von Hypoglykämien steht bei Niereninsuffizienz im Vordergrund.**

#### Hypertoniebehandlung

Von zentraler Bedeutung für die Behandlung der diabetischen Nephropathie ist die Blutdrucksenkung. Hier werden Medikamente, die im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System angreifen (ACE-Hemmer oder AT1-Blocker) bevorzugt [4, 18]. Eine zwischenzeitlich propagierte Kombinationstherapie solcher Medikamente (ACE-Hemmer und AT1-Blocker bzw. ACE-Hemmer oder AT1-Blocker und Reninblocker) kann nach aktuellen Studienergebnissen der ONTARGET und der ALTITUDE-Studien nicht mehr empfohlen werden [26, 34]. Die meisten Patienten benötigen eine antihypertensive Mehrfach-Kombinationstherapie. Als zweiter Partner zum ACE-Hemmer/AT1-Blocker scheint ein Calciumantagonist besonders günstig [2].

Der angestrebte Zielblutdruck für Diabetiker ohne Nephropathie ist – vor allem unter dem Eindruck der Ergebnisse der ACCORD-Studie [43] – angehoben worden. In einer Stellungnahme vom 7. September 2010 der Kommission Diabetes der Deutschen Hochdruckliga heißt es: „Zusammengefasst liegt derzeit keine ausreichende Evidenz für einen Blutdruck < 130 mm Hg systolisch bei Patienten mit Diabetes mellitus vor. In Anlehnung an die Empfehlungen der European Society of Hypertension ist gegenwärtig eine Blutdrucksenkung auf Werte in einem Zielkorridor zwischen 130–139/80–85 mm Hg anzustreben, wobei das Ziel im unteren Bereich dieser Werte liegen sollte.“ [8]



Die KDIGO-Empfehlungen zur Behandlung der Hypertonie bei diabetischer Nephropathie [18] – veröffentlicht im Dezember 2012 – schlagen vor, Patienten mit nicht-dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung und Mikroalbuminurie, deren Praxisblutdruck anhaltend über 130 mm Hg systolisch oder über 80 mm Hg diastolisch liegt, mit Blutdruck-senkenden Medikamenten zu behandeln, um einen Blutdruck zu erreichen, der anhaltend unter 130 mm Hg systolisch und 80 mm Hg diastolisch liegt.

#### kurzgefasst

**Eine Blutdrucksenkung ist bei Diabetikern in den unteren Bereich des Zielkorridors von 130–139/80–85 mm Hg anzustreben, bei Vorliegen einer diabetischen Nephropathie unter 130 bzw. 80 mm Hg.**

#### Multifaktorielle Therapie

Das Team des dänischen Steno-Diabetes-Zentrums hat eine multifaktorielle Therapie des Typ-2-Diabetikers mit beginnender Nephropathie (Mikroalbuminurie) untersucht [13, 14]. Behandelt und nachbeobachtet wurden in der intensiven Therapie- und der Kontrollgruppe jeweils 80 Patienten. Die intensive Therapie bestand aus einer Ernährungsbehandlung, Nikotinentwöhnung, strengeren Diabeteseinstellung, Blutdrucksenkung unter Verwendung von ACE-Hemmern, einer Therapie mit ASS und einer medikamentösen Lipidsenkung. Die Studienphase betrug im Mittel 7,8 Jahre, die Nachbeobachtung 5,5 Jahre.

Die intensive Therapie konnte die Entwicklung einer Makroalbuminurie reduzieren (Therapiegruppe 20, Kontrollgruppe 37 Patienten) und die Entwicklung eines terminalen Nierenversagens drastisch verringern (intensive Therapiegruppe 1 Patient, Kontrollgruppe 6 Patienten). Gleichzeitig wurde die Sterblichkeit erheblich gesenkt (in der intensiven Behandlungsgruppe 24 und in der Kontrollgruppe 40 von je 80 Teilnehmern). Damit ist eindrücklich belegt, dass eine multifaktorielle Therapie des Typ-2-Diabetes mit Nephropathie angestrebt werden sollte.

#### kurzgefasst

**Diabeteseinstellung und Blutdrucksenkung sind Teil einer multifaktoriellen Therapie zusammen mit der Gabe von ASS, einer medikamentösen Lipidsenkung, einer Ernährungstherapie und Raucherentwöhnung.**

#### Spezielle Medikamente

Wiederholt sind in der Vergangenheit spezielle Medikamente entwickelt worden, die die Entwicklung diabetischer Komplikationen verhindern bzw. reduzieren sollten – auch von Diabetes-assoziierten Nierenschäden [15, 47, 48].

Das letzte dieser Medikamente war Bardoxolon, ein „oraler Modulator antioxidativer Entzündung“, der nicht nur das Fortschreiten einer diabetischen Nephropathie verhindern, sondern sogar bei eingetretener Niereninsuffizienz die Nierenfunktion bessern sollte [35]. Die multinationale Phase-3-Studie (BEACON) mit 1600 Patienten mit Niereninsuffizienz im Stadium G 4 (Kreatininclearance nach MDRD 15–30 ml/min.) wurde aber am 18. Oktober 2012 wegen Komplikationen, insbesondere einer höheren Mortalität in der Verumgruppe, abgebrochen [3].

Aktuell möglich ist eine Substitution von Vitamin D bei nachgewiesenem Vitamin-D-Mangel, die zumindest in einer kurzen Beobachtungsstudie zu einer Reduktion der Albuminurie führte [19]. In einer randomisiert kontrollierten Studie mit dem Vitamin-D-Analog Paricalcitol konnte ebenfalls die Albuminurie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes reduziert werden [49]. Eine Zulassung für diese Indikation besteht in Europa für dieses Medikament (Zemplar®) nicht.

#### kurzgefasst

**Spezielle Medikamente zur Verhinderung diabetischer Nierenschäden sind derzeit nicht verfügbar. Bei nachgewiesenem Vitamin-D-Mangel kann die Substitution erwogen werden.**

#### Nephrologische Therapie

Bei Vorliegen einer (Makro)Albuminurie oder einer Niereninsuffizienz ist eine Vorstellung zur nephrologischen Mitbehandlung sinnvoll. Hier geht es über das oben dargestellte hinaus um die Behandlung von Störungen des Säure-Basen-Haushalts (metabolisches Azidose), des Knochenstoffwechsels (renale Osteopathie), der Blutbildung (renale Anämie) und um die Anpassung der Therapie an die Nierenfunktion. Patienten mit fortschreitender Niereninsuffizienz sollten frühzeitig über die möglichen Verfahren der Nierenersatztherapie (Hämo- oder Peritonealdialyse) und die Nierentransplantation aufgeklärt werden. Nach Aufklärung und Entscheidung des Patienten zum Therapieverfahren sind die entsprechenden Vorbereitungsmaßnahmen rechtzeitig durchzuführen.

#### kurzgefasst

**Bei (Makro)Albuminurie oder Niereninsuffizienz ist eine nephrologische Mitbetreuung sinnvoll.**

#### Konsequenz für Klinik und Praxis:

- ▶ Diabetiker sollten auf das Vorliegen einer Nierenerkrankung untersucht werden, da diese die Prognose erheblich verschlechtert und eine intensive meist multimodale Therapie erforderlich macht.
- ▶ Vermutlich durch die stark verbesserte Diabeteseinstellung konnten bei Typ-1-Diabetes große Erfolge erzielt werden.
- ▶ Bei Typ-2-Diabetes haben in den letzten Jahren hingegen vor allem Komplikationen einer strengen Blutdruck- und Diabeteseinstellung zu Veränderungen der Behandlungsempfehlungen geführt.

**Autorenerklärung:** DG erklärt, dass er Vortragshonorare der Firma Novartis erhalten hat. Die anderen Autoren erklären, dass sie keine finanzielle Verbindung mit einer Firma haben, deren Produkt in diesem Beitrag eine Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

## Literatur

- 1 Adler AI, Stevens RJ, Manley SE et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes, The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney international* 2003; 63: 225–232
- 2 Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 1173–81
- 3 Bardoxolon methyl evaluation in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes (BEACON). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01351675*
- 4 Barnett A. Preventing renal complications in type 2 diabetes: results of the diabetics exposed to telmisartan and enalapril trial. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: S 132–S 135
- 5 Bash LD, Selvin E, Steffes M et al. Poor glycemic control in diabetes and the risk of incident chronic kidney disease even in the absence of albuminuria and retinopathy. *Arch Intern Med* 2008; 168: 2440–2447
- 6 Cohen Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 556–563
- 7 Collins AJ, Foley RN, Chavers B et al. US renal data system 2011 annual data report. *Am J Kidney Dis* 2012; 59 (01): e 1–e 420
- 8 Deutsche Hochdruckliga e.v. DHL/Deutsche Hypertonie Gesellschaft, Kommission Diabetes. Zielblutdruckwerte bei Patienten mit Diabetes mellitus Stellungnahme vom 7. September 2010
- 9 Fox CS, Matsushita K, Woodward M et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012; 380: 1662–73
- 10 Finne P, Reunanen A, Stenman S et al. Incidence of end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2005; 294: 1782–1787
- 11 Frei U, Schober-Halstenberg H-J. Nierenersatztherapie in Deutschland, Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2006/2007. [http://www.bundesverband-niere.de/files/Quasi-Niere-Bericht\\_2006-2007.pdf](http://www.bundesverband-niere.de/files/Quasi-Niere-Bericht_2006-2007.pdf) (Letzter Zugriff: 25.2.2013)
- 12 Fresenius Medical Care (EuCliD). Zentrumspezifischer Bericht zum erweiterten BenchmarkingGemeinschaftspraxis Dres. Gäckler/Jäkel/Fricke/Reinsch (20977), 3. Quartal 2012; [http://www.dialyse-bochum.de/wb/media/download\\_gallery/20977\\_USRReport%20\(3\)3Q2012.pdf](http://www.dialyse-bochum.de/wb/media/download_gallery/20977_USRReport%20(3)3Q2012.pdf) (Letzter Zugriff: 25.2.2013)
- 13 Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH et al. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 580–591
- 14 Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383–393
- 15 Gambaro G, Kinalska I, Oksa A et al. Oral sulodexide reduces albuminuria in microalbuminuric and macroalbuminuric type 1 and type 2 diabetic patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1615–1625
- 16 Hasslacher C, Wolf G, Kempe P et al. Diabetische Nephropathie, Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft. *Diabetologie* 2012; 7: 99–S102
- 17 Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012; 367: 20–29
- 18 Kidney Disease. Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney inter Suppl* 2012; 2: 337–414
- 19 Kim MJ, Frankel AH, Donaldson M et al. Oral cholecalciferol decreases albuminuria and urinary TGF-Beta 1 in patients with type 2 diabetic nephropathy on established renin-angiotensin-aldosterone system inhibition. *Kidney int* 2011; 80: 851–860
- 20 Klein R, Zinman B, Gardiner R et al. The relationship of diabetic retinopathy to preclinical diabetic glomerulopathy lesions in type 1 diabetic patients. *Diabetes* 2005; 54: 527–533
- 21 Levey AS, Bosch JP, Breyer Lewis J et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–470
- 22 Levey AS, de Jong P, Coresh J et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80: 17–28
- 23 Levey AS, Stevens LA, Schmid CH et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604–612
- 24 Lipmann-Grob B, Bierwirth RA, Kron P et al. Patientenklassifikation und Risikoprofilanalysen bei Typ-2-Diabetikern in der Schwerpunktpraxis. *Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129: 75–81
- 25 Lüders S, Franz IW, Hilgers KF et al. Langzeitblutdruckmessung, Statement der Deutschen Hochdruckliga e.v. DHL (Deutsche Hypertonie Gesellschaft), Sektion Hochdruck-Diagnostik. *Dtsch Med Wochenschr* 2005; 130: 2664–2668
- 26 Mann JFE, Schmieder RE, McQueen M et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomized, double-blind-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 547–53
- 27 Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M et al. Comparison of risk prediction using the CKD-Epi equation and the MDRD study equation for Estimated glomerular filtration rate. *JAMA* 2012; 307: 1941–1951
- 28 Moen MF, Zhan M, Hsu VD et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1121–1127
- 29 Molitch ME, Steffes M, Sun W et al. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the diabetes control and complications trial and the epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2010; 33: 1536–1543
- 30 National Kidney Foundation/KDOQI Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: Suppl. 02 S12–S154
- 31 New JP, Middleton RJ, Klebe B et al. Assessing the prevalence, monitoring and management of chronic kidney disease in patients with diabetes compared with those without diabetes in general practice. *Diabet Med* 2007; 24: 364–369
- 32 Nishimura R, Dorman JS, Bosnyak Z et al. Incidence of ESRD and survival after renal replacement therapy in patients with type 1 diabetes: A report from the Allegheny county registry. *Am J Kid Dis* 2003; 42: 117–124
- 33 Out HH, Can H, Spentzos D et al. Prediction of diabetic nephropathy using urine proteomic profiling 10 years prior to development of nephropathy. *Diabetes Care* 2007; 30: 638–643
- 34 Parving HH, Brenner BM, McMurray JIV et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012; 367: 2204–2213
- 35 Pergola PE, Raskin P, Toto R et al. Bardoxolone methyl and kidney function in CKD with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365: 327–336
- 36 Perkins BA, Ficociello LH, Roshan B et al. In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria. *Kidney int* 2010; 77: 57–64
- 37 Qualitätsbericht 2005 Disease-Management-Programme in Westfalen-Lippe. DMP Diabetes mellitus Typ 2, Gemeinsame Einrichtung Disease-Management-Programme Westfalen-Lippe.
- 38 Raile K, Galler A, Hofer S et al. Diabetic nephropathy in 27.805 children, adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 2523–2528
- 39 Rao PV, Lu X, Standley M et al. Proteomic identification of urinary biomarkers of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2007; 30: 629–637
- 40 Retnakaran R, Cull CC, Torne KI et al. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes. U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes* 2006; 55: 1833–1839
- 41 Schober-Halstenberg H-J persönliche Kommunikation
- 42 Schneider R, Lopau K. Die transkutane Nierenbiopsie. *Dtsch Med Wochenschr* 2010; 135: 1247–1249
- 43 The ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362: 1575–1585
- 44 The Advance Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572
- 45 The DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365: 2366–2376
- 46 The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. 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* 1993; 329: 977–986
- 47 Tuttle KR, Bakris GL, Toto RD. The effect of ruboxistaurin on nephropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 2686–2690
- 48 Wenzel RR, Littke T, Kuranof S et al. Avosentan reduces albumin excretion in diabetes with macroalbuminuria. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 655–664
- 49 de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (Vital study): a randomized controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 1543–1551