

SEMINAR

Toxine vermeiden, Blutdruck kontrollieren

Nierenschutz für Ihre Diabetiker

M. Fischereder

Viele Patienten mit Diabetes mellitus entwickeln auch eine Nephropathie. Diese sollten Sie frühzeitig erkennen, um eine weitere Progression möglichst zu verhindern. Welche Maßnahmen sich zum Schutz der Nieren bewährt haben, erfahren Sie im nachfolgenden Beitrag.

— Diabetes mellitus ist eine häufige Erkrankung des Erwachsenenalters. Die Prävalenz von zuletzt ca. 7,2% weist über die vergangenen Jahre einen steigenden Trend auf, sogar bei Jugendlichen. Aber nicht alle betroffenen Patienten entwickeln eine manifeste Nephropathie. Eine Prädiktion des weiteren Verlaufes gelingt insbesondere bei Nachweis einer Mikroalbuminurie oder Einschränkung der glomerulären Filtrationsrate (GFR). So wiesen 47,4% der Patienten an italienischen Diabeteszentren bei Studienbeginn eine eingeschränkte GFR oder Albuminurie auf [1].

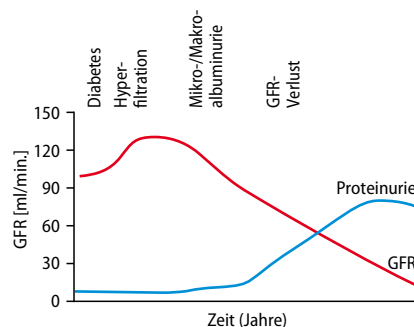
Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen steigt

Im weiteren Verlauf entwickelten 33,2% von 27.029 Menschen mit Diabetes ohne Nierenbeteiligung innerhalb einer vierjährigen Nachbeobachtung einen Rückgang der GFR, 18,4% eine Albuminurie und 4,5% sowohl Albuminurie als auch GFR-Rückgang [2]. Dabei waren arterielle Hypertonie und Hyperlipidämie häufiger mit GFR-Rückgang assoziiert, wogegen sich eine neu auftretende Albuminurie insbesondere bei schlechterer Kontrolle des Blutzuckers fand [2].

Bereits in frühen Stadien stellt die Kombination aus Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz unterhalb einer GFR

von 60 ml/min. bzw. eine Albuminurie über 10,4 mg/d einen Risikoindikator für vermehrte kardiovaskuläre Komplikationen dar [3, 4]. Bei einer GFR von 30 ml/min. sind in den folgenden zwei Jahren eine Dialysepflichtigkeit oder eine kardiovaskuläre Komplikation mit jeweils ca. 10% Wahrscheinlichkeit gleich häufig [5]. Bei Dialysepflichtigkeit ist ein begleitender Diabetes mellitus ein zusätzlicher ungünstiger Indikator und geht mit einer Mortalität von 50% innerhalb von zwei Jahren nach Dialysebeginn einher [6]. Ca. 28% aller Patienten

Abb. 1 Typischer Verlauf einer Nierenfunktionsstörung bei ca. 50% der Diabetiker



Nach einer initialen Hyperfiltration treten schließlich Mikroalbuminurie, Albuminurie und GFR-Verlust bis hin zur Dialysepflichtigkeit auf.



Prof. Dr. med. Michael Fischereder
Nephrologisches Zentrum, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München



FACHKOMMISSION
DIABETES IN BAYERN E.V.

Diabetologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der MMW-Fortschr. Med., herausgegeben von der Fachkommission Diabetes in Bayern – Landesverband der Deutschen Diabetes-Gesellschaft, Dr. med. Arthur Grünerbel (1. Vorsitzender), München

Redaktion: PD Dr. M. Hummel, Rosenheim (Koordination); Prof. Dr. L. Schaaf, München (wissenschaftliche Leitung)

in Deutschland sind als Folge eines Diabetes mellitus dialysepflichtig.

Patienten mit Nierenbeteiligung sollten frühzeitig identifiziert und eine weitere Progression so möglichst verhindert werden. Ein weiteres praktisches Problem später Interventionen ergibt sich aus der deutlich verminderten renalen Elimination verschiedener Pharmaka, z. B. Antidiabetika. Für andere Substanzen, z. B. RAAS-Blocker oder SGLT2-Inhibitoren, verringern sich mit fortschreitendem GFR-Verlust die Wirkung bzw. das Nutzen-Nebenwirkungs-Verhältnis.

Nephropathie bei Diabetes

Die typische klinische Präsentation, einst als Kontinuum von Hyperfiltration zu Mikroalbuminurie, Albuminurie und schließlich GFR-Verlust bis hin zur Dialysepflichtigkeit beschrieben, tritt nur bei ca. 50% der Patienten auf (Abb. 1). Von allen Patienten mit eingeschränkter GFR weisen 48% keine Albuminurie auf und ca. 18% sind sogar ohne Mikroalbuminurie [1].

Mechanismen

Die allermeisten Therapiekonzepte bei diabetischer Nephropathie zielten früher auf eine Reduktion der Albuminurie durch Modifikation der langjährig bekannten Komponente der glomerulären

Medikamentöse Nephroprotektion

Eine erste Pilotstudie wie auch eine Post-hoc-Auswertung für Patienten mit Niereninsuffizienz in der LEADER-Studie zeigen für den GLP-1-Agonisten Liraglutid eine Progressionsverzögerung bei Proteinurie und GFR-Rückgang [10]. Ebenso konnte durch eine Inhibition des renalen Natrium-Glukose-Cotransporters, SGLT2, eine Progressionsverzögerung bei bereits eingeschränkter GFR erzielt werden. Von insgesamt 1.819 Typ-2-Diabetikern, die mit Empagliflozin behandelt wurden, waren bei vierjähriger Beobachtungszeit das Neuaufreten einer Makroalbuminurie, die Verdoppelung des Serum-Kreatinins, die Einleitung einer Nierenersatztherapie oder der Tod aufgrund einer Nierenerkrankung 39% geringer als in der Vergleichsgruppe. Analog der Kardioprotektion war auch für die Nephroprotektion ein Vorteil bereits nach sechs Monaten erkennbar. Dies steht im klaren Kontrast zu den späten Vorteilen einer Blutzucker-senkenden Therapie auf die Proteinurie, die erst nach vielen Jahren erkennbar werden und spricht für einen hämodynamischen Effekt der SGLT2-Inhibition. Da ca. 80% der Studienteilnehmer mit einem RAAS-Blocker behandelt wurden, lässt sich durch die Kombination ein additiver Effekt auf die Reduktion der Hyperfiltration vermuten [11].

Sklerosierung sowie der damit verbundenen Inflammation. Intensive Versuche einer Blutzucker(BZ)-Kontrolle oder antiinflammatorische Therapien wie Baradoxolon oder Chemokin-Rezeptorantagonisten waren im klinischen Ansatz aber wenig erfolgreich. Zusätzliche Erkenntnisse der vergangenen Jahre zeigen aber, dass daneben glomeruläre hämodynamische Effekte ganz wesentlich an der Pathophysiologie progredienter Niereninsuffizienz beteiligt sind.

Therapeutische Möglichkeiten

Zur umfassenden Nephroprotektion empfiehlt sich ein multimodaler Ansatz.

Ausschluss anderer Ursachen renaler Erkrankungen

Die Diagnosesicherung einer Nephropathie gelingt nur mittels Nierenbiopsie und ist bei Diabetikern meist verzichtbar. Andererseits schließt ein Diabetes nicht begleitende, potenziell kausal behandelbare Nierenerkrankungen aus. Gerade bei nephrotischer Proteinurie (> 3,5 g/d), nephrotischem Syndrom, systemischen Entzündungszeichen und GFR-Verlust, Arthritiden oder Hämaturie stellen sie potenziell therapierbare Differenzialdiagnosen dar. Eine zeitnahe nephrologische Vorstellung kann weitere Schäden abwenden.

Allgemeinmaßnahmen

Wie bei allen Nierenerkrankungen sind allgemeine, unspezifische Maßnahmen

angezeigt, um eine Potenzierung renaler Schäden zu vermeiden.

Nephrotoxische Substanzen (z. B. NSAR, Aminoglykoside) · sollten vermieden werden.

Iodhaltige Röntgenkontrastmittel · sollten risikoadaptiert eingesetzt werden. Gerade Diabetiker mit eingeschränkter GFR sind gefährdet. Zur Abschätzung des individuellen Risikos stehen verschiedene Scores zur Verfügung [7]. Neben einer Minimierung der Kontrastmittelmenge und einer adäquaten Vorwässerung sind auch andere Bildgebungsverfahren zu erwägen.

Nikotinkarenz · ist dringend angeraten, da Nikotin die Progression einer renalen Funktionsstörung akzeleriert [8].

Blutdruckkontrolle · Eine adäquate Blutdruckkontrolle, möglichst mit ACE-Hemmern, Angiotensinrezeptorblockern oder Aliskiren, ist Standard. Metaanalysen zu diesem Vorgehen stützen die effektive Nephroprotektion und belegen eine Verlangsamung der Progression [9]. Eine Kombination von zwei Substanzen aus diesen drei Klassen einer RAAS-Blockade, z. B. ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorblocker, wird wegen des höheren Hyperkaliämierisikos nicht empfohlen. Wenngleich kontrovers diskutiert, empfehlen viele Leitlinien einen Zielblutdruck von 140/90 mmHg bzw. 130/80 mmHg bei bestehender Proteinurie.

Blutzuckerkontrolle · Eine strikte Blutzuckerkontrolle konnte bei Diabetes mellitus Typ 1 erst nach 15-jähriger Behandlung nephroprotektive Effekte zeigen, bei Diabetes mellitus Typ 2 sind die Vorteile auf die Nierenfunktion noch deutlich geringer bei erhöhtem Hypoglykämierisiko. Aktuelle Studienergebnisse legen allerdings für zwei Antidiabetika einen zusätzlichen nephroprotektiven Effekt in der Kombination mit Metformin nahe (**s. Kasten**).

Eine diabetische Nephropathie stellt auch 2017 eine Herausforderung an die behandelnden Ärzte dar. Ein zunehmend späteres Auftreten der Dialysepflichtigkeit bei Diabetes mellitus lässt erste Erfolge der intensiven Behandlungsanstrengungen erkennen. Erweiterte Kenntnisse zu relevanten und beeinflussbaren pathophysiologischen Faktoren dieses Krankheitsbildes bieten viele Ansatzpunkte für eine effektive Progressionsverlangsamung. ■

→ **Literatur:** springermedizin.de/mmw

→ **Title and Keywords:** Nephroprotection in patients with diabetes mellitus
Diabetes mellitus / nephropathy / hyperfiltration / RAAS blockade / SGLT2 inhibition

→ **Anschrift des Verfassers:**

Prof. Dr. med. Michael Fischereder
Nephrologisches Zentrum
Medizinische Klinik und Poliklinik IV
Klinikum der Universität München
Ziemssenstr. 1, D-80336 München
Michael.fischereder@med.uni-muenchen.de

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

1. Eine Nierenbeteiligung bei Diabetes mellitus ist häufig. Ca. 20% aller Diabetiker mit Nierenbeteiligung weisen keine Mikroalbuminurie auf.
2. Nephroprotektion beinhaltet Vermeidung von Toxinen und adäquate Blutdruckkontrolle mittels RAAS-Blockade.
3. Die Therapie mit SGLT2-Inhibitoren bzw. Liraglutid konnte in Studien neben einer verbesserten kardialen Protektion auch eine additive Nephroprotektion zeigen.

Literatur

1. De Cosmo S, Rossi MC, Pellegrini F, et al. Kidney dysfunction and related cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29:657–662
2. De Cosmo S, Viazzi F, Pacilli A, Giorda C, Cerriello A, Gentile S, Russo G, Rossi MC, Nicolucci A, Guida P, Pontremoli R; and the AMD-Annals Study Group. Predictors of chronic kidney disease in type 2 diabetes: A longitudinal study from the AMD Annals initiative. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(27):e4007
3. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, Manns BJ, Klarenbach S, Pannu N, James MT, Hemmelgarn BR; Alberta Kidney Disease Network. Risk of coronary events in people with chronic kidney disease compared with those with diabetes: a population-level cohort study. *Lancet*. 2012; 380(9844):807-14
4. Solini A, Penno G, Bonora E, Fondelli C, Orsi E, Arosio M, Trevisan R, Vedovato M, Cignarelli M, Andreozzi F, Nicolucci A, Pugliese G; Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Study Group. Diverging association of reduced glomerular filtration rate and albuminuria with coronary and noncoronary events in patients with type 2 diabetes: the renal insufficiency and cardiovascular events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care*. 2012; 35(1):143-9
5. Grams ME, Yang W, Rebholz CM, Wang X, Porter AC, Inker LA, Horwitz E, Sondheimer JH, Hamm LL, He J, Weir MR, Jaar BG, Shafi T, Appel LJ, Hsu CY; CRIC Study Investigators. Risks of Adverse Events in Advanced CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2017; pii: S0272-6386(17)30543-7
6. Schroijen MA, Dekkers OM, Grootendorst DC, Noordzij M, Romijn JA, Krediet RT, Boeschoten EW, Dekker FW; NECOSAD Study Group. Survival in dialysis patients is not different between patients with diabetes as primary renal disease and patients with diabetes as a co-morbid condition. *BMC Nephrol*. 2011; 12:69
7. Abellás-Sequeiros RA, Raposeiras-Roubín S, Abu-Assi E, González-Salvado V, Iglesias-Álvarez D2, Redondo-Diéguez A, González-Ferreiro R, Ocaranza-Sánchez R, Peña-Gil C, García-Acuña JM, González-Juanatey JR. Mehran contrast nephropathy risk score: Is it still useful 10 years later? *J Cardiol*. 2016; 67(3):262-7
8. Feodoroff M, Harjutsalo V, Forsblom C, Thorn L, Wadén J, Tolonen N, Lithovius R, Groop PH. Smoking and progression of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Acta Diabetol*. 2016; 53(4):525-33
9. Sarafidis PA, Stafylas PC, Kanaki AI, Lasaridis AN. Effects of renin-angiotensin system blockers on renal outcomes and all-cause mortality in patients with diabetic nephropathy: an updated meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2008; 21(8):922-9
10. Zavattaro M, Caputo M, Samà MT, Mele C, Chasseur L, Marzullo P, Pagano L, Mauri MG, Ponziani MC, Aimaretti G, Prodam F. One-year treatment with liraglutide improved renal function in patients with type 2 diabetes: a pilot prospective study. *Endocrine*. 2015; 50(3):620-6
11. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(4):323-34