Diabetologie und Stoffwechsel

Supplement

S2

Oktober 2018
Seite S83–S290
13. Jahrgang

PRAXISEMPFEHLUNGEN DDG

CLINICAL PRACTICE RECOMMENDATIONS

Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetes Gesellschaft

Herausgegeben von
M. Kellerer und D. Müller-Wieland
im Auftrag der DDG

- **Aktualisierte Version 2018**

This journal is listed in Science Citation Index, EMBASE and SCOPUS

Offizielles Organ der Deutschen Diabetes Gesellschaft

DDG
Deutsche Diabetes Gesellschaft

Thieme

Thieme

Nephropathie bei Diabetes[1]

Autoren
Ludwig Merker[1]*, Thomas Ebert[2]*, Martina Guthoff[3]*, Mandy Schlosser[4], Christoph Hasslacher[5], Gunter Wolf[4]

Institute
1 MVZ DaVita Dormagen GmbH Diabetes- und Nierenzentrum, Dormagen
2 Klinik und Poliklinik für Endokrinologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Leipzig
3 Medizinische Klinik IV, Universitätsklinikum Tübingen
4 Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena
5 Diabetesinstitut Heidelberg, Heidelberg

Bibliografie
DOI https://doi.org/10.1055/a-0598-0566
Diabetologie 2018; 13 (Suppl 2): S217–S220
© Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart · New York
ISSN 1861-9002

Korrespondenzadresse
Dr. med. Ludwig Merker
MVZ DaVita Dormagen GmbH
Diabetes- und Nierenzentrum, Elsa-Brändström-Str. 17,
41540 Dormagen
ludwig.merker@davita-dialyse.de

Definition

Diabetesassoziierte Nierenerkrankungen umfassen alle Formen der renalen Schädigung, die bei Patienten in Verbindung mit Diabetes mellitus auftreten können, und sind in der Frühform durch konsequente Blutzucker- und Blutdruckkontrollen positiv beeinflussbar, eventuell vermeidbar oder teilweise langfristig reversibel.

Der Verlauf der diabetischen Nephropathie ist beim Typ-1- und Typ-2-Diabetes charakterisiert durch:

- Veränderungen der Albuminausscheidung im Urin,
- Abnahme der glomerulären Filtrationsleistung,
- Entwicklung oder Verstärkung von Hypertonie, Dyslipoproteinämie und weitere diabetestypische Komplikationen.

Während die diabetesbedingte Nierenschädigung bei Typ-1-Diabetes in definierbaren Stadien verläuft, kann der Verlauf bei Typ-2-Diabetes aufgrund einer möglichen multifaktoriellen Schädigung der Niere (Hypertonie, Dyslipidämie etc.) davon abweichen. In der Klassifizierung der chronischen Niereninsuffizienz nach KDIGO wird die Albuminurie als prognostischer Marker in eine Mikro- und eine Makroalbuminurie eingeteilt und findet Berücksichtigung auch bei nur geringgradig eingeschränkter eGFR (estimated GFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate) (▶ **Tab. 1**, siehe Praxistools im Anhang).

Screenings und Diagnose

Das Screening erfolgt mindestens einmal jährlich durch Bestimmung der Albumin-Kreatinin-Ratio (ACR), möglichst im ersten Morgenurin, und Abschätzung der eGFR, da Patienten mit Diabetes auch ohne Albuminurie bereits eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen können (z. B. bei ischämischer Nephropathie).

Die Diagnose „diabetische Nephropathie“ kann mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden, wenn nach Ausschluss von Störfaktoren wie zum Beispiel einer Harnwegsinfektion eine persistierende Albuminurie besteht, d. h. die Albumin-Kreatinin-Ratio im Urin ≥ 30 mg/g beträgt, jeweils in 2 Proben innerhalb von 3 Monaten gemessen. Bei diskrepanten Befunden gilt die 2-aus-3-Regel.

Das Abschätzen der Kreatinin-Clearance/eGFR durch die CKD-EPI-Formel (oder ersatzweise die MDRD-Formel) bietet eine alltagstaugliche Alternative zur Kreatinin-Clearance-Bestimmung im 24h-Sammelurin – allerdings unter Beachtung der bestehenden Limitierungen (i. d. R. nicht bei Malnutrition, starker Adipositas, instabiler Nierenfunktion, sehr hohem Lebensalter).

Differenzialdiagnose

Folgende Befunde können auf eine nicht-diabetische Nierenerkrankung hinweisen und erfordern ggfs. zur weiteren Abklärung eine Vorstellung beim Nephrologen:

- **bei Vorliegen einer erhöhten Albuminausscheidung:**
  - ein pathologischer Urinstreifentest, insbesondere der Nachweis von Erythrozyten und/oder Leukozyten
  - eine rasche Zunahme der Proteinurie,
  - eine extrem hohe Proteinurie (> 3 g/g Kreatinin) insbesondere ohne vorausgegangene Mikroalbuminurie,
  - ein rascher Abfall der eGFR (bzw. Anstieg des Kreatinins),

1 Diese Praxisempfehlung lehnt sich an die Nationale VersorgungsLeitlinie „Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter“ an, die abgelaufen ist und sich in Überarbeitung befindet (Stand: 28.09.2015).

* Die Autoren haben zu gleichen Teil zur Erstellung des Manuskripts beigetragen.

  - auffällige sonografische Veränderungen der Nieren, d. h. insbesondere verkleinerte Nieren oder asymmetrische Nierengröße,
  - Diabetesdauer unter 5 Jahren bei Typ-1-Diabetes.
- **bei Fehlen einer erhöhten Albuminausscheidung:** Niereninsuffizienz ohne Mikro- oder Makroalbuminurie ist meist ischämisch bedingt (hypertensive Nephropathie). Die Therapie entspricht weitgehend der Behandlung bei diabetischer Nephropathie. Bei Verdacht auf Nierenarterienstenose, z. B. bei asymmetrischer Nierengröße, abdominellem Gefäßgeräusch, schwer einstellbarem Hypertonus (mehr als 4 Antihypertensiva), Anstieg des Serumkreatinins über 50 % des Ausgangswerts unter ACE-Hemmer- bzw. AT1-Rezeptorantagonisten-Therapie, sonografisch einseitig kleiner Niere, wird eine weiterführende bildgebende Diagnostik (Duplexsonografie, MRT) empfohlen.

Weitere Diagnostik

- Augenhintergrund
- EKG, ggf. mit Belastung
- Langzeitblutdruckmessung
- Lipide (Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyzeride)
- Fußstatus (Pulse, periphere Dopplerdrücke, Stimmgabeltest)

Therapieziele und Therapie

Die Entwicklung und das Fortschreiten der diabetischen Nephropathie können beschleunigt werden durch

- unzureichende Blutzuckereinstellung,
- Hypertonie,
- Rauchen,
- evtl. Anämie,
- Hyperurikämie
- renale Azidose
- erhöhte Eiweißzufuhr.

Durch eine konsequente Therapie des Blutzuckers und des Blutdrucks in Kombination mit einer Lebensstiländerung kann die Entwicklung und/oder Progression der diabetischen Nephropathie zumindest in frühen Stadien verhindert oder verlangsamt werden.

Da Patienten mit diabetischer Nephropathie ein exzessiv erhöhtes kardiovaskuläres Risiko besitzen, ist ebenfalls eine konsequente Behandlung der übrigen kardiovaskulären Risikofaktoren, insbesondere der LDL-Cholesterinerhöhung, des Übergewichts und der erhöhten Thrombozytenaggregation, erforderlich.

Dies gilt auch für Diabetiker mit überwiegend ischämisch bedingter Nephropathie (= Niereninsuffizienz ohne erhöhte Proteinurie).

Diabetestherapie

- In der Primärprävention der Nephropathie ist ein HbA_{1c}-Wert zwischen 6,5 % (48 mmol/mol) und 7,5 % (58 mmol/mol) anzustreben. Dabei gilt der obere Zielbereich (7,0 – 7,5 % [53 – 58 mmol/mol]) für Patienten mit makroangiopathischen Komplikationen und/oder Vorliegen einer Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung.
- In der Sekundärprävention sollte zur Verhinderung der Progression der diabetischen Nephropathie ein HbA_{1c}-Wert von < 7,0 % (< 53 mmol/mol) angestrebt werden, wenn eine klinisch relevante Makroangiopathie und/oder eine Hypoglykämie-Wahrnehmungsstörung ausgeschlossen werden kann.
- Der HbA_{1c}-Wert unterschätzt in der Regel die Güte der Stoffwechseleinstellung bei mittel- bis hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion sowie Nierenersatztherapie, insbesondere wenn gleichzeitig eine mögliche Anämie behandelt wird.

Wichtig

- Hypoglykämieneigung niereninsuffizienter Diabetespatienten wegen des verlangsamten Insulinabbaus, der reduzierten Glukoneogenese der Niere sowie der möglichen renalen Elimination oraler Antidiabetika mit konsekutiv verlängerter Halbwertszeit.
- Überprüfung der Nierenfunktion (eGFR) stadienabhängig alle 3/6/12 Monate und Dosis-Anpassung der (oralen) Antidiabetika sowie ggfs. der Begleitmedikation.

Eine Übersicht zu Auswahl und Dosisanpassung oraler Antidiabetika bei Niereninsuffizienz findet sich in ▶ **Tab. 2**, siehe Praxistools im Anhang.

Blutdruckeinstellung

Normotensive Typ-1- und Typ-2-Diabetiker

Normotensive Typ-1- und Typ-2-Diabetiker mit persistierend erhöhter Albuminausscheidung (Stadium A2 KDIGO) können mit einem ACE-Hemmer behandelt werden. Im Fall von normotensiven Typ-1- und Typ-2-Diabetikern mit Makroalbuminurie (Stadium A3 KDIGO) sollte die Gabe eines ACE-Inhibitors erfolgen. Bei Unverträglichkeit kann der ACE-Hemmer bei beiden Patientengruppen durch einen AT_1-Blocker ersetzt werden.

Hypertensive Typ-1- und Typ-2-Diabetiker

Die aktuellen ESC/ESH-Leitlinien (2018) empfehlen für alle Patienten einen systolischen Zielblutdruck zwischen 130 – 139 mmHg. Der Blutdruck sollte bei Patienten mit Hypertonie und Diabetes auf Zielwerte ≤ 130/80 mmHg gesenkt werden, nicht jedoch < 120/70 mmHg. Bei Patienten mit Diabetes und Hypertonie, die ≥ 65 Jahre alt sind, sollte der systolische Zielblutdruck zwischen 130 – 140 mmHg sein. Der Zielblutdruck kann jedoch individuell angepasst werden in Abhängigkeit vom Ausmaß der Proteinurie, Begleiterkrankungen und Therapiesicherheit.

Zur medikamentösen Therapie sollten primär eingesetzt werden: ACE-Hemmer – bei Unverträglichkeit AT_1-Blocker – in Kombination mit Kalziumantagonisten sowie gegebenenfalls anderen

Substanzen. Betablocker und Diuretika sind als weitere Kombinationspartner zur Prävention koronarer Komplikationen und zur Blutdruckeinstellung empfohlen, können allerdings möglicherweise die Glukosetoleranz verschlechtern. Die kombinierte Therapie von ACE-Hemmern und AT_1-Blockern sowie gegebenenfalls Aldosteronantagonisten wird wegen hierunter auftretender gefährlicher Hyperkaliämien nicht empfohlen.

Langzeitrisiken bei diabetischer Nephropathie

Das Ausmaß der Albuminurie und die Einschränkung der eGFR bestimmen das Risiko, eine Progression der Niereninsuffizienz oder eine dialysepflichtige Niereninsuffizienz zu entwickeln. Prinzipiell sind bei optimaler glykämischer Kontrolle sowie Blutdruckoptimierung mittels ACE-Hemmern oder AT_1-Blockern die glomerulären Veränderungen einer diabetischen Nephropathie teilweise reversibel, wie eine Studie an Patienten nach einer Pankreasnierentransplantation zeigen konnte.

Reduktion kardiovaskulärer Parameter und Progressionshemmung der diabetischen Nephropathie

Die bei allen Diabetikern einzusetzende RAAS-Blockade wirkt zum einen durch die damit verbundene Blutdrucktherapie kardioprotektiv und zum anderen durch die Progressionshemmung der Glomerulosklerose nephroprotektiv.

Der SGLT-2-Inhibitor Empagliflozin zeigt in der EMPA-REG-OUTCOME-Studie in einer Nachbeobachtungszeit von 3 Jahren sowohl die Reduktion der diabetischen Nephropathie als auch die Reduktion der kardiovaskulären Mortalität, Gesamtmortalität und Hospitalisierungsrate. Ähnliche Ergebnisse konnten für den in Deutschland nicht vertriebenen SGLT-2-Inhibitor Canagliflozin im CANVAS-Studienprogramm nachgewiesen werden. Möglicherweise haben SGLT2-Hemmer eine direkte nephroprotektive Wirkung.

Für den GLP-1-Rezeptoragonisten Liraglutid ist in der LEADER-Studie neben einer reduzierten kardiovaskulären Mortalität auch eine Reduktion der Entwicklung einer Makroalbuminurie nachgewiesen worden. Vergleichbare Resultate konnten für die in Deutschland (noch) nicht erhältlichen GLP-1-Rezeptoragonisten Albiglutide in der Harmony outcomes-Studie und für Semaglutide in der SUSTAIN-6-Studie gezeigt werden.

Weitere Therapiemaßnahmen

1. Thrombozytenaggregationshemmung beim Nachweis kardiovaskulärer Komplikationen, z. B. mit ASS 100 mg/d
2. Primärprävention: LDL-Cholesterin unter 100 mg/dl (< 2,6 mmol/l) durch Statine allein oder in Kombination mit Ezetimibe.
   Sekundärprävention: bei Vorliegen kardiovaskulärer Risiken Ziel-LDL-Cholesterin < 70 mg/dl (< 1,8 mmol/l)
3. Rauchen einstellen
4. Gewichtsreduktion (Rückgang der Proteinurie!)/Lebensstiländerung

Weitere Therapiemaßnahmen, die bei entsprechender Einschränkung der Nierenfunktion erforderlich sein sollten (z. B. Normalisierung einer erhöhten Eiweißaufnahme auf 0,8 – 1,0 g/kg Körpergewicht, Behandlung von Anämie, Störungen des Säure-Basen-Haushalts etc.), sind in Zusammenarbeit mit einem mitbetreuenden Nephrologen abzustimmen.

Wichtig

- Strenge Indikationsstellung bei der Anwendung von Röntgenkontrastmitteln!
- Vermeidung von nichtsteroidalen Antirheumatika!
- Antibiotische Therapie von symptomatischen Harnwegsinfektionen!
- Mögliche Kumulation und Interaktion von Medikamenten bei Niereninsuffizienz beachten!
- Dosisanpassung von Medikamenten an die reduzierte Nierenfunktion!

Monitoring und Langzeitkontrolle

Folgende Parameter sollten je nach Nephropathiestadium 2- bis 4-mal jährlich überprüft werden:

- HbA_{1c},
- Lipide,
- Monitoring des Blutdrucks (einschließlich Selbstkontrolle und evtl. 24-h-Blutdruckmessung),
- Bestimmung der eGFR, Serumkreatinin, eventuell Harnstoff und Kalium und
- Bestimmung der Albuminausscheidung,

Bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz ab dem Stadium G3a (siehe ▶ **Tab. 1**) ist für Menschen mit Diabetes mellitus eine Vorstellung beim Nephrologen zu empfehlen. Da die Nierenfunktion mit dem Alter physiologisch abnimmt, sollte die Vorstellung beim Nephrologen für Diabetiker, die älter als 75 Jahre sind, spätestens im Stadium G3b erfolgen. Jede höhergradige Nierenfunktionseinschränkung oder Befunde, die auf nicht-diabetische Nierenerkrankungen hinweisen, erfordern die sofortige Vorstellung beim Nephrologen!

INFORMATIONEN/LINKS

Adressen im Internet

http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de

- Ausführliche Fassung der evidenzbasierten Leitlinien: http://www.diabetes-deutschland.de
- Informationssystem zum Diabetes mellitus

Thieme

ERRATUM

Nephropathie bei Diabetes

Merker L, Ebert T, Guthoff M. Diabetologie und Stoffwechsel 2018; 13 (S 02): S217–S220. DOI: 10.1055/a-0598-0566

Im oben genannten Artikel waren nicht alle beteiligten Autoren genannt. Die korrekten und vollständigen Autorenangaben lauten:

Autoren

Ludwig Merker[1], Thomas Ebert[2], Martina Guthoff[3], Mandy Schlosser[4], Christoph Hasslacher[5], Gunter Wolf[4]

Institute

[1] MVZ DaVita Dormagen GmbH Diabetes- und Nierenzentrum, Dormagen
[2] Klinik und Poliklinik für Endokrinologie und Nephrologie, Universitätsklinikum Leipzig
[3] Medizinische Klinik IV, Universitätsklinikum Tübingen
[4] Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena
[5] Diabetesinstitut Heidelberg, Heidelberg

Interessenkonflikt

Dr. Merker ist angestellter Arzt bei der MVZ DaVita Dormagen GmbH. Er hat Honorare/Kostenerstattungen/ Studienzuwendungen von folgenden Firmen erhalten: Astellas, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim Pharma, Bristol –Myers Squibb, Eli Lilly Pharma, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Merck Inc., MSD Sharp & Dohme, NovoNordisk A/S, Pfizer, Servier. Dr. Ebert wurden in den letzten 3 Jahren Reisekostenübernahmen der Firmen Lilly, MSD Sharp & Dohme, Pfizer sowie Sanofi gewährt. Des Weiteren erhielt er Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten von den Firmen Sanofi und Novo Nordisk. Im Rahmen einer Beratertätigkeit erhielt er ein Honorar von der Firma Sanofi. Frau Dr. Guthoff hat Honorare/Kostenerstattungen/Studienzuwendungen von folgenden Firmen erhalten: Alexion, Astellas, Baxter, Chiesi, Hexal, Novartis, Pfizer, Teva.

Erstveröffentlichung

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Schlosser M, Hasslacher C, Wolf G. Nephropathie bei Diabetes. Diabetologie 2017; 11 (Suppl 2): S115 – S120.