

Diabetiker mit Nephropathie

Wie Sie diese Patienten optimal betreuen

VON H. RUPPRECHT, W. PIEHLMEIER

Wie oft und ab wann sollten Sie Ihre Diabetiker auf eine Mikroalbuminurie testen? Wie können Sie eine diabetische Nephropathie sicher ausschließen? Was ist bei einer fortschreitenden Nephropathie alles zu beachten? Zwei Mitglieder des „Arbeitskreises Nephropathie“ der Fachkommission Diabetes in Bayern e.V. – ein Landesverband der Deutschen Diabetes-Gesellschaft – antworten darauf. Sie haben an dem Flyer „Empfehlungen zur Betreuung diabetischer Patienten mit Nephropathie“ mitgearbeitet, der 2004 mit Unterstützung der KV Bayern an bayerische Ärzte versandt wurde.



FACHKOMMISSION
DIABETES IN BAYERN E.V.

MMW-Fortbildungsinitiative: Diabetologie für den Hausarzt

Regelmäßiger Sonderteil der
MMW-Fortschritte der Medizin

Herausgeber:

Fachkommission Diabetes in Bayern –
Landesverband der Deutschen Diabetes-
Gesellschaft,
Prof. Dr. Peter Bottermann (1. Vorsitzender),
August-Macke-Weg 8
D-81477 München

Redaktion:

Dr. med. Miriam Friske (Koordination);
Prof. Dr. M. Haslbeck; Prof. Dr. P. Bottermann;
Dr. R. Renner; alle München.

Prof. Dr. med. Harald Rupprecht

Leitender Arzt,
Medizinische Klinik
V, Klinikum Bayreuth
GmbH



Stadieneinteilung der diabetischen Nephropathie

Der Verlauf der diabetischen Nephropathie ist bei Typ 1 und Typ 2 Diabetikern gekennzeichnet durch:

- Initiale glomeruläre Hyperfiltration mit gesteigerter glomerulärer Filtrationsrate (GFR, klinisch schwer zu erfassen, daher in der neuen Stadieneinteilung nicht berücksichtigt)
- Zunahme der Exkretion von Albumin mit initialer Mikroalbuminurie und Übergang in eine Makroalbuminurie
- Abnahme der GFR bis hin zur terminalen Niereninsuffizienz.

Die Stadieneinteilung der diabetischen Nephropathie, die vom Ausmaß der Proteinurie und der Einschränkung der Nierenfunktion abhängt, ist in Tabelle 1 wiedergegeben.

Diabetiker können natürlich auch Nierenerkrankungen entwickeln, die nicht auf dem Boden des Diabetes

- Prof. Dr. med. H. Rupprecht, Med. Klinik V, Nephrologie, Klinikum Bayreuth GmbH; Dr. med. W. Piehlmeier, Diabeteszentrum, Med. Klinik – Innenstadt, Klinikum der Univ. München; beide für den „Arbeitskreis Nephropathie“ der FKDB.

entstehen. Hinweise auf eine nicht diabetische Nierenerkrankung sind bei Vorliegen einer Makroalbuminurie

- ein pathologisches Urin-Sediment (Akanthozyten, Erythrozytenzylinder),
- eine rasche Zunahme der Protein- oder Makroalbuminurie ohne Durchlaufen des Stadiums der Mikroalbuminurie,
- sonographisch verkleinerte Nieren,
- eine Diabetesdauer unter fünf Jahren bei Typ 1 Diabetikern.

Bei Verdacht auf das Vorliegen einer nicht diabetischen Nierenerkrankung sollte grundsätzlich ein Nephrologe zurate gezogen werden.

Screening auf Mikroalbuminurie

Definition der Mikroalbuminurie:

- Erster Morgenurin
Albuminkonzentration 20–200 mg/l oder
30–300 mg/g U-Kreatinin bei Frauen,
20–200 mg/g U-Kreatinin bei Männern

- 24-h-Sammelurin

Albuminexkretionsrate 30–300 mg/24 h oder 20–200 µg/min.

Abb. 1 zeigt einen diagnostischen Algorithmus zur Abklärung einer diabetischen Nephropathie. Zum Ausschluss einer diabetischen Nephropathie sollte man sich nicht mit einem negativen konventionellen Urinstreifentest zufrieden geben. Dieser ist hier nicht sensitiv genug. Bei negativem Streifentest muss eine Testung auf Mikroalbuminurie erfolgen, z. B. mittels spezifischer Streifentests zum Nachweis von Albumin. Weniger fehlerbehaftet ist jedoch die quantitative Bestimmung von Albumin im Urin mittels laborchemischer Methoden (RIA, ELISA).

Sind zwei von drei Proben, die im Abstand von zwei bis vier Wochen genommen wurden, positiv, besteht der V. a. eine beginnende diabetische Nephropathie. Bei Harnwegsinfekt, Fieber,

Tabelle 1

Stadieneinteilung der diabetischen Nephropathie

Stadium	Albuminexkretionsrate [mg/l]	Kreatinin-Clearance [ml/min]
1. Nierenschädigung mit normaler Nierenfunktion		
A Mikroalbuminurie	20–200	> 90
B Makroalbuminurie	> 200	> 90
2. Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz		
A Leichtgradig	> 200	60–89
B Mäßiggradig	> 200	30–59
C Hochgradig	> 200	15–30
D Terminal	Abnehmend	< 15

Periodenblutung sowie starker Entgleisung von Blutglukose oder Blutdruck sollte das Screening verschoben werden, da mit falsch positiven Resultaten zu rechnen ist.

Wie oft auf Mikroalbuminurie testen?

Typ 1 Diabetiker sollten ab dem 5. Jahr nach Diagnosestellung mindestens einmal pro Jahr auf Mikroalbuminurie getestet werden. Bei Typ 2 Diabetikern sollte die Testung ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung erfolgen, da hier oft unklar ist, wie lange die diabetische Stoffwechsellage schon besteht. Gerade bei Typ 2 Diabetikern kann die Mikroalbuminurie auch andere Ursachen als eine reine diabetische Nephropathie haben (generalisierte Atherosklerose oder arterielle Hypertonie mit endothelialer Dysfunktion). Dennoch ist ein Screening hier sinnvoll, da man weiß, dass die Mikroalbuminurie einen wichtigen unabhängigen kardiovaskulären Risikoindikator darstellt.

Neben einigen nicht beeinflussbaren Risikofaktoren für die Entstehung einer diabetischen Nephropathie – männliches Geschlecht oder familiäre Belastung – konnten Risikofaktoren identifiziert werden, die die Entstehung und Progression einer diabetischen Nierenerkrankung begünstigen. Neben dem Rauchen sind dies v. a. eine ungenügende Blutglukose- und Blutdruckeinstellung sowie eine Dyslipidämie. Die Intervention bei nachgewiesener Nephropathie sollte daher

stets einen multifaktoriellen Ansatz verfolgen.

Möglichst nicht rauchen, Gewicht normalisieren und sich bewegen

Eine wichtige Grundlage stellt die Änderung des persönlichen Lebensstils wie Verzicht auf Rauchen, Gewichtsnormalisierung und regelmäßige körperliche Aktivität dar. Über eine strukturierte Schulung sollten die Patienten hierfür motiviert werden. Zusätzlich sollten die wesentlichen vaskulären Risikofaktoren einer streng an Therapiezielen orientierten Intervention unterzogen werden. In Anlehnung an evidenzbasierte Leitlinien werden folgende Zielbereiche empfohlen:

- HbA_{1c} < 6,5%,
- Blutdruck < 130/80 mmHg (bei Vorliegen einer manifesten Nephropathie, d. h. ab Stadium 1b < 120/80 mmHg),
- LDL-Cholesterin < 100 mg/dl.

Zur Schonung vorgeschädigter Nieren sollten nicht steroidale Antirheumatika vermieden werden. Bei Niereninsuffizienz wird zu einer strengen Indikationsstellung für Röntgen-Kontrastmittel-Untersuchungen geraten.

Mikroalbuminurie (Stadium 1a)

Bei nachgewiesener persistierender Mikroalbuminurie entwickeln ca. 80% aller Patienten mit Typ 1 Diabetes und bis zu 40% der Typ 2 Diabetiker eine Makroalbuminurie und eine spätere Niereninsuffizienz, wenn sie nicht spezifisch therapiert werden [2, 3].

Darüber hinaus stellt die Mikroalbuminurie einen bedeutenden Risikoindikator für mikrovaskuläre Komplikationen wie diabetische Retinopathie oder diabetischen Fuß sowie für makrovaskuläre Komplikationen wie KHK, Apoplex und PAVK dar [4]. Zur Abklärung evtl. bestehender diabetischer Folgeerkrankungen und zur Therapieoptimierung wird die konsiliarische Vorstellung beim Diabetologen empfohlen.

Makroalbuminurie (Stadium 1b)

Bei nachgewiesener Makroalbuminurie wird eine konsiliarische Vorstellung beim Nephrologen empfohlen. Bei bis zu 10–25% der Diabetiker kann sich dahinter eine nicht diabetische Nierenerkrankung verbergen, die unter Umständen spezifisch therapierbar ist [5]. Bei konsequenter multifaktorieller Therapie kann das Fortschreiten der Erkrankung in der Regel aufgehalten oder verzögert werden, teilweise ist auch eine Regression nachweisbar.

Leichte oder mäßiggradige Einschränkung der Nierenfunktion (Stadium 2a oder 2b)

Definition:

- Stadium 2a: GFR 60–90 ml/min,
- Stadium 2b: GFR < 60 ml/min.

Das Serum-Kreatinin ist nicht sehr sensitiv in der Erkennung einer Nierenfunktionseinschränkung, insbesondere bei älteren Frauen mit geringer Muskelmasse ist dieser Parameter trotz fortgeschrittenen Nierenfunktionsverlustes häufig noch im Normbereich. In der breiten Anwendung sollte die glomeruläre Filtrationsrate nach der Cockcroft-Gault- oder der verkürzten MDRD-Formel abgeschätzt werden (Tabelle 2).

Die Messung der Kreatinin-Clearance unter Verwendung eines Sammelurins ist aufgrund der nötigen Mitarbeit des Patienten mit erheblichen Fehlerquellen behaftet. Sie sollte nur in Fachpraxen durchgeführt werden. Der V. a. auf eine Einschränkung der Nierenfunktion besteht bereits bei Serum-Kreatinin-Werten von > 1,3 mg/dl bei Männern bzw. > 1,1 mg/dl bei Frauen.

Bei nachgewiesener Nierenfunktionseinschränkung wird eine konsiliarische

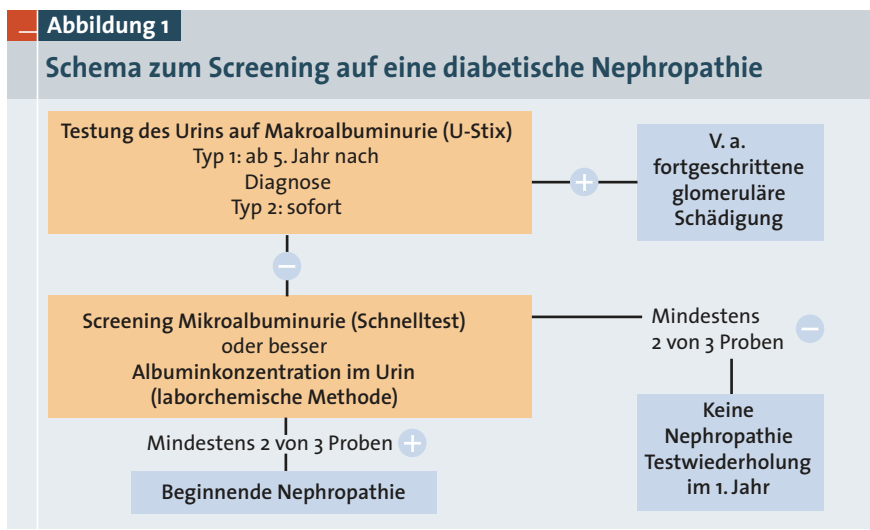




Foto: H. Schulz

◀ **Abb. 2 Konfrontieren Sie Ihre Patienten rechtzeitig mit dem Thema „Dialyse“, damit sie sich darauf einstellen können.**

drohender Mangelernährung bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz ist häufig auch eine individualisierte Ernährungsberatung erforderlich.

Hochgradige Einschränkung der Nierenfunktion und Anämie

Definition:

- GFR < 30 ml/min und bei prämenopausalen Frauen Hb < 11 g/dl,
- bei Männern und postmenopausalen Frauen Hb < 12 g/dl.

Sollte eine Basisabklärung keinen Anhalt für eine andere Anämieursache ergeben als eine renale, wird eine konsiliarische Vorstellung beim Nephrologen empfohlen.

Die renale Anämie ist ein gut belegter kardiovaskulärer Risikofaktor bei niereninsuffizienten Patienten. Ein Abfall des Hb um 1 g/dl führt zu einer 15%igen Steigerung der Mortalität, einem 42%igen Risikoanstieg für die Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie und zu einem 28%igen Risikoanstieg für die De-novo-Entwicklung einer Herzinsuffizienz [6]. Eine Erythropoetin-Therapie im Prädialysestadium führt zu einer signifikanten Regression einer linksventrikulären Hypertrophie.

Die renale Anämie scheint aber auch die Progression einer Niereninsuffizienz ungünstig zu beeinflussen. So zeigte die RENAAL-Studie bei Typ 2 Diabetikern mit manifester Nephropathie, dass bei einem Hämoglobin von unter 11,2 g/dl im Vergleich zu einem Hämoglobin von über 13,8 g/dl ein 4,23-fach erhöhtes Risiko vorliegt für eine Verdopplung des Kreatinins oder eine Terminalisierung der Niereninsuffizienz [7].

Kuriyama konnte zeigen, dass die Behandlung niereninsuffizienter, anämischer Patienten mit Erythropoetin im Vergleich mit unbehandelten Patienten zu einer signifikanten Reduktion des Risikos einer Verdopplung des Serumkreatinins führte [8]. Silverberg zeigte, dass die Anämiekorrektur bei herzinsuffizienten Patienten mit mäßiger Niereninsuffizienz nicht nur zu einem sig-

nifikanten Rückgang des NYHA-Stadiums und einer mehr als 90%igen Reduktion von Hospitalisierungen führte, sondern auch ein Sistieren des GFR-Verlustes bewirkte [9].

Therapieziel bei der renalen Anämie sollte ein Hämoglobinwert zwischen 11 und 12 g/dl sein. Der Effekt einer stärkeren Anhebung des Hb-Wertes ist durch Studien bislang noch nicht gesichert. Vor dem Beginn einer Therapie mit Erythropoetin ist sorgfältig auf einen ausgeglichenen Eisenhaushalt zu achten, da eine suffiziente Hämatopoese natürlich nur bei ausreichender Verfügbarkeit von Eisen möglich ist. Hierbei werden Ferritinwerte von etwa 200 bis 500 µg/l und eine Transferrinsättigung von 30–40% angestrebt.

Die Initiierung einer Erythropoetin-Therapie sollte dem Nephrologen überlassen werden.

Einschränkung der Nierenfunktion und Hyperkaliämie oder Hyperphosphatämie

Definition:

- Serum-Kalium > 5,4 mmol/l,
- Serum-Phosphat > 4,8 mg/dl.

Patienten mit diabetischer Nephropathie haben aufgrund einer Aldosteronresistenz im distalen Tubulus oft ein erhöhtes Hyperkaliämierisiko. Dieses wird durch die notwendige Begleitmedikation (ACE-Hemmer, AT₁-Blocker, Digitalis, Betablocker etc.) noch weiter erhöht. Hier muss demnach auf einen sinnvollen Einsatz der Medikation sowie eine individuelle Ernährungsberatung hinsichtlich kaliumarmer Nahrungsmittel geachtet werden.

Tabelle 2

Formeln zur Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate

Cockcroft-Gault-Formel

$$\text{GFR (ml/min)} = (140 - \text{Alter}) \times \text{KG (kg)} / 72 \times [\text{S-Crea}] \text{ (mg/dl)}$$

[bei Frauen $\times 0,85$]

Verkürzte MDRD-Formel

$$\text{GFR (ml/min/1,73m}^2\text{)} = 186 \times [\text{S-Crea}]^{-1,154} \text{ (mg/dl)} \times [\text{Alter}]^{-0,203}$$

[bei Frauen $\times 0,742$]

sche Vorstellung beim Nephrologen empfohlen. Dieser überprüft den Kalzium-Phosphat-Haushalt und führt Laboruntersuchungen durch (Kalzium, Phosphat, alkalische Phosphatase, Parathormon, Gesamteiweiß, evtl. Vitamin-D-Metabolite). Dies ist wichtig für die Früherkennung und Therapie der renalen Osteopathie. Weiter wird der Impfstatus überprüft und ggf. geimpft, da das Ansprechen bei schwerer Niereninsuffizienz schlechter ist. Die Wiedervorstellung beim Nephrologen sollte viertel- bis halbjährlich erfolgen. Auch ist zu beachten, dass bei verschiedenen oralen Antidiabetika die Dosis reduziert und ab dem Stadium 2b Metformin abgesetzt werden muss.

Hochgradige Einschränkung der Nierenfunktion (Stadium 2c)

Es werden regelmäßige, mindestens vierteljährliche Vorstellungen beim Nephrologen empfohlen. Diese dienen nicht nur der Überprüfung und ggf. Anpassung der Therapie sowie der Erkennung renaler Komplikationen, sondern auch der frühzeitigen Vorbereitung auf eine Nierenersatztherapie (Hämodialyse, Peritonealdialyse, Nierentransplantation). Der Patient sollte mit der später nötigen Dialyse konfrontiert werden, sich psychisch darauf einstellen und sich ohne Zeitdruck vom Praxisteam beraten lassen können.

Darüber hinaus ist eine rechtzeitige Anlage und Ausreifung eines Dialysehunts von großer Bedeutung, da eine späte Erstvorstellung beim Nephrologen mit kurzem Zeitintervall bis zum Dialysebeginn mit einer deutlich erhöhten Mortalität verbunden ist. Aufgrund von Elektrolytstörungen und

Eine Phosphatretention entsteht bereits ab einer Einschränkung der GFR auf unter 60 ml/min. Sie kann zwei schwer wiegende Folgen haben. Zum einen kommt es bei Überschreiten eines kritischen Kalzium-Phosphat-Produktes zum Ausfallen von CaxP-Kristallen in Weichteilen, aber auch im Gefäßsystem mit akzelerierter Gefäßsklerose. Zum anderen führt die Hyperphosphatämie gemeinsam mit einem bei Niereninsuffizienz bestehenden Mangel an 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 (Mangel der 1 α -Hydroxylierung des Vitamin D in der Niere) zur Entstehung eines sekundären Hyperparathyreoidismus und damit zur renalen Osteopathie.

Hier sind daher Maßnahmen zur Senkung des Phosphatspiegels auf alimentärer, aber auch auf medikamentöser Ebene notwendig. Hier stehen kalziumhaltige Phosphatbinder, aluminiumhaltige Phosphatbinder, Polymere (Sevelamer) oder in jüngster Zeit auch Kalzium-sensing Rezeptor-Mimetika (Cinacalcet) zur Verfügung.

Ungenügende Blutdruckeinstellung

Die arterielle Hypertonie stellt insbesondere in den fortgeschrittenen Stadien der diabetischen Nephropathie den wichtigsten Progressionsfaktor dar. Von verschiedenen Fachgesellschaften wurden Zielbereiche von

- < 130/80 mmHg bei Normo- oder Mikroalbuminurie sowie
- von < 120/80 mmHg bei Makroalbuminurie definiert.

Es gibt verschiedene Hinweise darauf, dass diese Zielbereiche bei der überwiegenden Zahl betroffener Patienten bislang nicht erreicht werden. Vorgeschlagen wird nach Überschreiten des Zielbereiches innerhalb von zwei Quartalen die Durchführung einer 24-h-Blutdruckmessung sowie eine konsiliarische Vorstellung beim Nephrologen. Aufgrund umfangreicher Erfahrungen mit schwer einstellbaren Fällen renal bedingter arterieller Hypertonie können Nephrologen wertvolle Unterstützung bei der Blutdruck-Optimierung geben. Die antihypertensive Therapie sollte aufgrund

der nephroprotektiven Eigenschaften einen ACE-Hemmer oder einen AT₁-Rezeptor-Blocker beinhalten. Bei schwer einstellbarem Hypertonus sollte im Übrigen eine renovaskuläre Komponente ausgeschlossen werden.

Geplante i. v. Kontrastmittelgabe bei eingeschränkter Nierenfunktion

Röntgenkontrastmittelgabe (KM) führt häufig zu einer iatrogenen Verschlechterung der Nierenfunktion. Es müssen daher präventive Maßnahmen ergriffen werden. Diabetiker sind neben Patienten mit bereits deutlich eingeschränkter Nierenfunktion, Patienten mit Volumenmangel, Herzinsuffizienz oder einer Paraproteinämie besonders anfällig für eine Kontrastmittelinduzierte Nephropathie.

Es spielt natürlich die Art und Menge des Kontrastmittels eine wichtige Rolle. Grundsätzlich sollte bei niereninsuffizienten Patienten die Indikation zur Kontrastmittelgabe streng gestellt werden. Auch sollten möglichst geringe Mengen Kontrastmittel verwendet werden, da die applizierte Menge klar mit der Häufigkeit des Auftretens einer KM-Nephropathie assoziiert ist. Außerdem sollten alternative Bildgebungsverfahren wie NMR, Duplex oder auch alternative Kontrastmittel wie CO₂ oder Gadolinium verwendet werden.

In der NEPHRIC-Studie [10] wurde gezeigt, dass ein isoosmolares (290 mosm), dimeres, nicht ionisches Kontrastmittel (KM) wie Iodixanol bei einer Kreatinin-Clearance unter 60 ml/min signifikant seltener zum KM-induzierten Anstieg des Serum-Kreatinin führte als ein konventionelles niederosmolares (780 mosm), monomeres, nicht ionisches KM wie Iohexol. So lag die Inzidenz eines Kreatininanstiegs um mehr als 1 mg/dl in der Iohexol-Gruppe bei 15%, in der Iodixanol-Gruppe dagegen bei 0%.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten vor KM-Applikation grundsätzlich hydriert werden. Hierbei hat sich bewährt, beginnend zwölf Stunden vor der Untersuchung bis zwölf Stunden nach der Untersuchung 1 ml/kg/h isotone Kochsalzlösung oder isoto-

ne Natriumbikarbonatlösung zu infundieren. Die zusätzliche Gabe von Diuretika oder Mannitol erhöht die Inzidenz der KM-Nephropathie und sollte daher vermieden werden [11].

Schließlich kann die Inzidenz der KM-Nephropathie noch durch die Gabe von Acetylcystein (zweimal 600 mg am Tag vor und am Tag der Untersuchung) vermindert werden, auch wenn hier die Datenlage nicht ganz einheitlich ist. In einer Metaanalyse führte Acetylcystein jedoch zu einer signifikanten Risikoreduktion um 56% [12]. Metformin sollte zwei Tage vor einer Kontrastmittelgabe pausiert werden.

Literatur bei den Verfassern

Für die Verfasser:

Prof. Dr. med. Harald Rupperecht, Leitender Arzt – Med. Klinik V, Klinikum Bayreuth GmbH, Preuschwitzer Straße 101, D-95445 Bayreuth, E-Mail: Harald.Rupperecht@med.uni-muenchen.de

Summary

Recommendations for the Management of Diabetic Patients with Nephropathy

In industrialized countries diabetic nephropathy is now the most common cause of end-stage renal disease and is associated not only with a high morbidity rate, but also a dramatic increase in mortality. The 5-year survival (mortality?) rate of diabetic patients on hemodialysis is 25–30% and is thus comparable with that of patients with colorectal cancer. The increasing numbers of diabetics on renal replacement therapy also put a great financial strain – on average 40,000–50,000 euros per patient and year – on our health care system. An increased rate of micro- and macrovascular complications is found already in early stages of diabetic nephropathy. Despite the existence of suitable screening methods and effective interventional strategies for these high-risk patients, their practical implementation leaves much to be desired. In particular there is much room for improvement in the cooperation between general practitioners, diabetologists and nephrologists.

Keywords: Diabetics – ESRD – Nephropathy – Dialysis