Niereninsuffizienz und Diabetes: vorausschauend handeln

Anne Zanchi, Anne Cherpillod, Nelly Pitteloud, Michel Burnier, Menno Pruijm
CHUV, Lausanne

Quintessenz

- Etwa 30% der Diabetiker haben eine eingeschränkte Nierenfunktion. Diabetes mellitus ist derzeit die häufigste Ursache für eine terminale Niereninsuffizienz.
- Die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) wird anhand der LEDRD- oder der CKD-EPI-Formel auf Basis des Serumkreatinins berechnet. Die eGFR und der Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient ermöglichen eine Stadieneinteilung der Niereneschädigung nach KDIGO.
- Ab einer GFR <60 ml/min ist die Diabetestherapie den Schweizer Empfehlungen anzupassen, die auf den aktualisierten Kontraindikationen oraler Antidiabetika bei Niereninsuffizienz basieren.
- Eine Niereninsuffizienz erhöht das Risiko für Hypoglykämien.
- 20% der Diabetiker leiden an einer Niereninsuffizienz, deren Ursache nicht Diabetes ist.
- Jede beschleunigte Verschlechterung der Nierenfunktion, eine progressive Proteinurie sowie eine Erythrozyturie bedürfen der Abklärung durch einen Nephrologen. Ab einer GFR <45 ml/min wird ein umfangreicherer Check-up empfohlen, um die Auswirkungen der Niereneschädigung auf den Phosphat-Kalzium-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Haushalt und das Blutbild bewerten zu können.


Epidemiologie


Die Niereneschädigung (Stadium 1–5) betrifft 26.8% der in der Bevölkerungsstudie CoLaus in Lausanne identifizierten Diabetiker [1]. In einer ambulanten Diabetestherapie der Universitätsklinik steigt dieser Prozentsatz auf 50%.

Während die gegenwärtigen Therapien das Risiko einer Mikroalbuminurie und ihr Fortschreiten verringern, bleibt bei Typ-1-Diabetes (T1D) die Prognose einer Makroalbuminurie (>300 mg/24 h) reduziert, die meisten von einer progressiven Verschlechterung der Nierenfunktion einhergeht. Diese Progression wurde allerdings durch die Fortschritte in der Therapie deutlich verlangsamt; die terminale Niereninsuffizienz tritt mittlerweile erst nach >14 Jahren auf, gegenüber <7 Jahren in den 70er Jahren bei T1D-Patienten mit Makroalbuminurie.

In 30% der Fälle wird eine Verschlechterung der Nierenfunktion ohne Proteinurie beobachtet.

Früherkennung

Tabelle 1
Klassifizierung der Niereninsuffizienz nach KDIGO 2012 und adaptiert nach [5].

<table>
<thead>
<tr>
<th>Stadium der Albuminurie</th>
<th>A1</th>
<th>A2</th>
<th>A3</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Optimal und hoch-normal</td>
<td>&lt;30 mg/g</td>
<td>30-300 mg/g</td>
<td>&gt;2000 mg/g</td>
</tr>
<tr>
<td>&gt;3 mg/mmol</td>
<td>(3-30 mg/mmol)</td>
<td>(30-200 mg/mmol)</td>
<td>(&gt;200 mg/mmol)</td>
</tr>
</tbody>
</table>


<table>
<thead>
<tr>
<th>Stadien der glomerulären Filtration (ml/min pro 1,73 m²)</th>
<th>G1</th>
<th>G2</th>
<th>G3</th>
<th>G4</th>
<th>G5</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Hoch oder optimal</td>
<td>&gt;105</td>
<td>90-104</td>
<td>75-89</td>
<td>60-74</td>
<td>&lt;15</td>
</tr>
<tr>
<td>Mild bis moderat</td>
<td>45-59</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Moderat bis schwer</td>
<td>30-44</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Schwer</td>
<td>15-29</td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

zuverlässig ist (Adipositas, Kinder, ältere Personen), oder wenn ab einer Makroalbuminurie (ACR >30 mg/mmol) eine 24-Stunden-Proteinurie quantifiziert werden soll, wird eine Bestimmung der 24-Stunden-Kreatinin-Clearance vorgeschlagen.

Leitlinien für die Therapie

Blutzuckereinstellung

Chronische Hyperglykämie ist eine Hauptursache der Nierenschäden bei diabетischer Nephropathie. Eine gute Blutzuckereinstellung reduziert das Risiko einer Mikro- und Makroalbuminurie bei T1D und T2D. Eine intensivierte Blutzuckereinstellung während der ersten sechsmonatige Jahre reduziert das Risiko einer Niereninsuffizienz (Stadium 3) nach einem Beobachtungszeitraum von 22 Jahren sowie kardiovaskuläre Ereignisse bei Typ-1-Diabetikern (Daten der DCCT/EDIC-Studie). Folglich sollte bei jedem Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes und ohne Komorbiditäten eine intensivierte Therapie mit dem Ziel eines HbA₁c ≤7% angestrebt werden. Dieses Ziel ist allerdings bei Personen mit Hypoglykämierisiko, Komorbiditäten und einer begrenzten Lebenserwartung nach oben anzupassen. Eine Niereninsuffizienz (Stadium 3–5) ist ab einem HbA₁c ≤6,5% mit einem erhöhten Risiko für Hypoglykämien und einer hohen Mortalität assoziiert. Vor diesem Hintergrund ist das Ziel eines HbA₁c zwischen 7 und 8% bei Patienten mit einer GFR <60 ml/min angemessen.


Blutdruckkontrolle

Abbildung 1
Anpassung der Diabetestherapie je nach Stadium der Nieren schädigung (adaptiert nach [2]).
1 Begrenzte Erfahrung.
2 Überwachung der Wasser- und Natriumretention.
3 Nicht anzuwenden als Ersttherapie und bei erhöhtem Laktatazidose-Risiko.

Verschlechterung der Nierenfunktion trotz vermindelter Proteinzirre gezeigt haben. Vor kurzem wurde das Blutdruckziel heraufgesetzt, da der frühere Zielwert von <130/80 mm Hg lediglich das Schlaganfallrisiko senkt, aber keinerlei Wirkung auf die Gesamtmortalität und das Infarktrisiko hat. Derzeit wird in den meisten Fällen ein Blutdruck-Zielwert von <140/80–85 mm Hg angegeben (<140/85 mm Hg gemäß ESH/ESC vom Juni 2013, <140/80 mm Hg gemäss ADA 2013). Bei Patienten mit hohem Schlaganfallrisiko, bei Makroalbuminurie (unter Kontrolle der GFR) und wenn keine Komorbiditäten vorliegen, wird ein Blutdruckwert von <130/80 mm Hg empfohlen.

Überwachung von weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren
Wann ist ein Diabetiker an den Nephrologen zu überweisen?

Idealerweise wird jeder Diabetiker mit einer signifikanten Niereneschädigung zumindest einmalig einem Nephrologen vorgestellt. Einige Studien liefern Hinweise darauf, dass eine frühe Überweisung des Patienten zum Nephrologen (early referrals) von Nutzen ist, die Blutdruckkontrolle verbessern hilft und die Verschlechterung der Nierenfunktion verlangsamt [4]. Wir empfehlen einen umfangreicheren Check-up ab einer GFR <45 ml/min und eine Überweisung an den Nephrologen bei akuter Niereninsuffizienz, einer GFR <30 ml/min/1,73 m², beschleunigter Verschlechterung der Nierenfunktion (>5 ml/min/1,73 m²/Jahr), Albuminurie >300 mg/24 h (ACR >30 mg/mmol), schlecht eingestelltem Blutdruck trotz mindestens dreier Antihypertensiva, Elektrolytstörungen (Hyperkalämie, Hyperphosphatämie, metabolische Azidose) und/oder normozytärer Anämie [5]. Die Faktoren, die Hinweise auf eine andere (oder zusätzliche) Ursache der Niereninsuffizienz geben, sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Therapieleitlinien des Nephrologien bei fortgeschrittener diabetischer Nephropathie

Ab einer eGFR <30 ml/min/1,73 m² oder <45 ml/min bei beschleunigter Verschlechterung der Nierenfunktion oder bei jungen Patienten ist die Vorstellung bei einem Nephrologen unerlässlich. Der folgende Abschnitt resümiert die Therapieleitlinien des Nephrologen.

Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel

Der Begriff "renale Osteodystrophie" wurde 2005 ersetzt durch "CKD-MBD" (Chronic Kidney Disease Metabolism and Bone Disorder), um hervorzuheben, dass Störungen des Mineralstoffwechsels (Hypokalämie, Hyperphosphatämie, Hyperparathyreoidismus und Mangel an 1,25(OH)₂-Vitamin D) schädlichen Einfluss auf den Knochen haben und einen Prozess beschleunigter kardiovaskulärer Verkalkung herbeiführen. Ab einer GFR <45 ml/min/1,73 m² bewirkt die verminderte Phosphat- und Calcitriol (1,25(OH)₂-Vitamin D) Produktion, eine verminderte Kalzium-Phosphat-Stoffwechsel um zu überprüfen [Kalzium, Phosphat, PTH, 25(OH)D - Vit. D] und bei Auffälligkeiten den fachlichen Rat eines Nephrologen einholen. Ziel ist es, diese Werte im Ver-leich der Labor-Referenzwerte zu halten.

Bei einer Hyperphosphatämie (>1,49 mmol/l) ist eine Reduktion phosphathaltiger Lebensmittel (Fettgerichte, kohlenhydratreiche Getränke, bestimmte Gemüsesorten) geboten, und dies in enger Zusammenarbeit mit einer Ernährungsberaterin, um eine Mangelernährung zu vermeiden. Häufig ist die zusätzliche Verabreichung von Phosphatbindern (Kalziumzetasat oder -carbonat, Sevelamer oder Lanthanarbonat) erforderlich.

Hyperkalämie


Anämie und Eisenstatus

Mit Bezug auf gesundheitsbezogene randomisierte Studien ist das Zielhämoglobin nach unten korrigiert worden. Gegenwärtig ist die Verabreichung von rekombinantem Erythropoetin nur bei nicht dialysierten CKD-Patienten, deren Hämoglobin <100 g/l liegt, in Betracht zu ziehen und wenn eine Bluttransfusion vermieden werden soll.

Tabelle 2

<table>
<thead>
<tr>
<th>Indikatoren für eine aufgetroffene Nierenerkrankung oder eine andere Erkrankung als diabetische Nephropathie</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Aktives Urin sediment (glomeruläre Hämaturie, Erythrozyten/Leukozytenzylinder)</td>
</tr>
<tr>
<td>Strukturelle Anomalien im Nierenultraschall (multiple Zysten, Asymmetrie der Nieren, Hufeisenniere u.a.)</td>
</tr>
<tr>
<td>Rassche Verschlechterung der Nierenfunktion (&gt;30% in drei Monaten)</td>
</tr>
<tr>
<td>Nephrotisches Syndrom (Hypalbuminämie, Proteinurie &gt;3 g/24 h; Ödeme)</td>
</tr>
<tr>
<td>Rezidivierende Nephrolithiasis</td>
</tr>
<tr>
<td>Keine diabetische Retinopathie</td>
</tr>
<tr>
<td>Nephropathie in der Familienanamnese ohne diabetische Nephropathie</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Eine Eisenbilanz (vollständiges Bluthbild, Retikulozyten, Eisenstatus, Folsäure, Vitamin B12) ist ab einem Hämaglobinwert <130 g/l bei Männern und <120 g/l bei Frauen unabhängig vom CN1-Stadium angezeigt. In der Regel ist die Zufuhr von Eisen (p.o. oder bei unzureichender Wirksamkeit i.v.) in Betracht zu ziehen, sobald der Patient anämiebedingte Symptome zeigt, zur Vermeidung von Transfusionen oder vor der Verabreichung von rekombinantem Erythropoetin, wenn der Ferritinspiegel ≤500 μg/leträgt und oder bei Sättigungsgrad des Transferrins ≤30%, wenngleich diese Grenzwerte derzeit in Nephrologenkreisen diskutiert werden (KDIGO 2012).

Sonstige Massnahmen
Zu den sonstigen Massnahmen zählen die Reduktion der Natriumzufuhr (<5 g Salz/Tag), Rauchstopp und die Korrektur einer metabolischen Azidose (Zielwert: Bikarbonat venös ≥22 mmol/l). Zu meiden sind Medikamente wie beispielsweise bestimmte Antibiotika (Aminoglykoside, Amphotericin B). Sonstige Medikamente wie RAS-Hemmer, Diuretika und Metformin erfordern eine vorübergehende Unterbrechung der Einnahme, wenn Dehydratation, Erbrechen und Durchfall auftreten. Bei bildgebenden Verfahren sind in erster Linie Jodkontrastmittel, Gadolinium (ab einer eGFR <30 ml/min/1,73 m²) sowie bestimmte phosphatäre Lösungen zur Vorbereitung einer Koloskopie zu meiden.

Vorbereitung der extrarenalen Blutwäsche
Bei fortgeschrittener Nephropathie und ab einer GFR <10 ml/min/1,73 m² ist eine extrarenale Blutwäsche (Hämodialyse, Peritonealdialyse oder Nierentransplantation) zwingend geboten. Die Nierentransplantation bietet die beste Überlebensprognose und Lebensqualität, so wie dies auch für jedes andere Nierenleiden gilt. Bei Typ-1-Diabetikern bietet eine Doppelttransplantation Niere-Pankreas oder Niere-Langerhans-Insulin eine einzigartige Möglichkeit zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle. Der Nephrologe widmet einen Grossteil seiner Sprechzeit mit dem Patienten der optimalen Zufuhrplanung. Eine relativ frühzeitiges Ansprechen des schwierigen Themas ist wichtig (ab einer GFR zwischen 20 und 30 ml/min im Falle einer beschleunigten Verschlechterung der GFR), um den Patienten in diese Entscheidung, die sein Leben grundlegend verändern wird, bestmöglich einzubeziehen.

Aussichten
Obgleich die therapeutischen Fortschritte die Prävalenz der terminalen Niereninsuffizienz und das kardiovaskuläre Risiko von Menschen mit Nieerenerkrankung reduziert haben, liefern verschiedene Daten Hinweise darauf, dass ab einer Makroalbuminurie nach wie vor eine beschleunigte, unaufhaltsame Verschlechterung der Nierenfunktion stattfindet. Gegenwärtig werden weitere Signalwege neben denen untersucht, die über den Blutzucker oder den Blutdruck wirken, beispielsweise die Signalwege der Entzündung, des oxidativen Stress, der Harnsäure und des Vitamins D. Bedauerlicherweise ist jedoch, dass sich die positiven Daten dieser Studien in den meisten Fällen auf Marker der Niereneschädigung konzentrieren und nicht auf die Funktionsverschlechterung oder eine rückläufige Entwicklung der Nierenschäden Bezug nehmen.


Glossar
ACR: Urin-Albumin-Kreatinin-Quotient
NSAI: nichtsteroidale Entzündungshemmer
CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
T1D: Typ-1-Diabetes
T2D: Typ-2-Diabetes
eGFR: geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
ESH/ESC: European Society of Hypertension/European Society of Cardiology
FGF: fibroblast growth factor
HbA1c: glykiertes Hämaglobin
RAS-Hemmer: Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems
CNI: chronische Niereninsuffizienz
MDRD: Modification of Diet in Renal Disease
PTH: Parathormon
SGLT-2: sodium glucose cotransporter 2

Literatur

Schweiz Med Forum 2014;14(6):100–104 104