

# Diabetische Nephropathie

## Autoren

C. Hasslacher<sup>1</sup>, P. Kempe<sup>2</sup>, E. Ritz<sup>3</sup>, G. Wolf<sup>4</sup>

## Institute

- <sup>1</sup> St. Josefskrankenhaus, Heidelberg  
<sup>2</sup> Diabetes-Schwerpunktpraxis, Ludwigshafen  
<sup>3</sup> Nierenzentrum, Heidelberg  
<sup>4</sup> Klinik für Innere Medizin III, Universitätsklinikum Jena, Jena

## Aktualisierung

5/2007

## Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-960645  
 Diabetologie 2007; 2 Suppl 2:  
 S 159–S 162  
 © Georg Thieme Verlag KG  
 Stuttgart · New York ·  
 ISSN 1861-9002

## Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med.

Christoph Hasslacher

St. Josefskrankenhaus  
 Heidelberg  
 Landhausstr. 25  
 69115 Heidelberg  
 Tel.: 06221/526880  
 Fax: 06221/526892  
 c.hasslacher@st.josefskranken-  
 haus.de

## Definition

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 weiteren diabetestypischen Komplikationen.

Die Nephropathie-Stadien und die assoziierten Begleiterkrankungen sind in ▶ Tab. 1 aufgeführt.

## Praxistool (s. Anhang)

▶ Tab. 1: Nephropathie-Stadien (neue Klassifikation) und assoziierte Begleiterkrankungen

## Screening und Diagnose

Screening einmal jährlich durch Bestimmung der Albuminkonzentration im Urin (s. Praxistools, ▶ Abb. 1). Wünschenswert ist die jährliche Berechnung der Clearance, da Patienten mit Diabetes auch ohne Albuminurie bereits eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen können (z. B. bei ischämischer Nephropathie).

Ausnahme: Patienten mit stark eingeschränkter Lebenserwartung sowie Vorliegen von Faktoren, die zu einer passageren Erhöhung der Albuminausscheidung führen können, z. B. bei körperlicher Anstrengung, akuten fieberhaften Erkrankungen, Harnwegsinfektionen, schlecht eingestelltem Diabetes, unkontrolliertem Hochdruck, Herzinsuffizienz.

Die Diagnose „diabetische Nephropathie“ kann mit hoher Wahrscheinlichkeit angenommen werden, wenn eine persistierende Albuminurie be-

steht, d. h. Urin-Albuminkonzentration >20 mg/l in zwei Proben in 2- bis 4-wöchigem Abstand gemessen werden (s. Praxistools, ▶ Abb. 2).

## Praxistools (s. Anhang)

- ▶ Abb. 1: Untersuchung auf diabetische Nephropathie
- ▶ Abb. 2: Diagnose der diabetischen Nephropathie

## Differenzialdiagnose

Hinweise auf eine mögliche nicht diabetische Nierenerkrankung sind

**a) bei Vorliegen einer erhöhten Albuminausscheidung:**

- ▶ ein pathologisches Harnsediment (insbesondere dysmorphe Erythrozyten, Erythrozytenzylinder oder Leukozyten),
- ▶ eine rasche Zunahme der Proteinurie,
- ▶ eine extrem hohe Proteinurie (>6 g/24 h),
- ▶ ein rascher Kreatinin-Anstieg,
- ▶ atypische sonografische Veränderungen der Nieren, d. h. insbesondere verkleinerte Nieren oder asymmetrische Nierengröße,
- ▶ Diabetesdauer unter 5 Jahren bei Typ-1-Diabetes.

Zur weiteren Abklärung wird eine Vorstellung beim Nephrologen empfohlen!

**b) 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 vier Antihypertensiva), Anstieg des Serum-Kreatinins über 50%

des Ausgangswerts unter ACE-Hemmer- bzw. AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten-Therapie, sonografisch einseitig kleine Niere, wird eine weiterführende bildgebende Diagnostik (Duplexsonografie, MRT) empfohlen.

### Weitere Diagnostik

- ▼
  - ▶ Augenhintergrund
  - ▶ EKG, ggf. mit Belastung
  - ▶ Langzeit-Blutdruckmessung
  - ▶ Lipide (Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin, Triglyzeride)
  - ▶ Fußstatus (Pulse, periphere Dopplerdrücke, Stimmgabeltest).
- Bei Auftreten einer Niereninsuffizienz weiterhin Ausschluss von
- ▶ sekundärem renalen Hyperparathyreoidismus (Messung von Serum-Kalzium und Phosphat, Parathormon),
  - ▶ Anämie (Hb bei Männern < 13 g/dl, bei Frauen < 12 g/dl); eine renale Genese kann angenommen werden, wenn andere Ursachen, insbesondere eine Störung des Eisenstatus, chronische Entzündungen, gastrointestinale Blutungen etc., ausgeschlossen wurden. Bei diabetischer Nephropathie tritt eine Anämie früher auf als bei anderen Nierenerkrankungen.

### Therapieziele und Therapie

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

- ▶ unzureichende Blutzuckereinstellung
- ▶ Hypertonie
- ▶ Rauchen
- ▶ evtl. Anämie
- ▶ erhöhte Eiweißzufuhr.

Durch Beeinflussung dieser Faktoren kann man die Entwicklung und/oder Progression der diabetischen Nephropathie verhindern oder zumindest verlangsamen.

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

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

### Diabeteseinstellung

- ▼
- ▶ Bei Typ-1- und Typ-2-Diabetes ist eine normnahe Stoffwechselführung mit den jeweiligen Therapiemodalitäten anzustreben (siehe evidenzbasierte Leitlinie).
- ▶ Bei gravierenden Begleiterkrankungen und mit nachlassender Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) ist das erhöhte Hypoglykämie-Risiko zu berücksichtigen.

### Wichtig:

Therapie-Besonderheiten bei nachlassender Nierenfunktion sind:

- ▶ Metformin: kontraindiziert bei eingeschränkter Nierenfunktion
- ▶ Glukosidasehemmer: keine Empfehlung wegen fehlender Studien

- ▶ Sulfonylharnstoffe: in der Regel Dosisreduktion, Ausnahme Gliquidon
- ▶ Repaglinide: Dosisreduktion bei Kreatinin-Clearance < 30 ml/min
- ▶ Nateglinide: keine Empfehlung wegen fehlender Studien
- ▶ Rosiglitazon: keine Empfehlung wegen fehlender Studien
- ▶ Pioglitazon: möglich
- ▶ Insulin: im Verlauf meist Dosisreduktion.

### Blutdruckeinstellung

▼  
Normotensive Typ-1- und Typ-2-Diabetiker mit persistierend erhöhter Albuminausscheidung sind mit einem ACE-Hemmer oder – bei Unverträglichkeit – mit einem AT<sub>1</sub>-Blocker zu behandeln.

Bei hypertensiven Patienten mit Nephropathie sollte der Blutdruck (soweit tolerabel) in den normotensiven Bereich (120–139/70–89 mmHg) gesenkt werden. Der Zielblutdruck ist individuell zu wählen in Abhängigkeit von:

- ▶ der Urin-Albuminausscheidung (je höher die Proteinurie, umso niedriger der Zielblutdruck),
- ▶ Begleiterkrankungen.

Zur medikamentösen Therapie sollten primär eingesetzt werden:

### Typ-1-Diabetes

ACE-Hemmer<sup>1</sup> – bei Unverträglichkeit AT<sub>1</sub>-Blocker – allein oder Kombination mit Diuretika und / oder anderen Substanzen.

### Typ-2-Diabetes

AT<sub>1</sub>-Blocker oder ACE-Hemmer<sup>1</sup> allein oder Kombination mit Diuretika und / oder anderen Substanzen.

### Weitere Therapiemaßnahmen

- ▼
- 1. Thrombozyten-Aggregationshemmung, z. B. mit ASS 100 mg/die
- 2. LDL-Cholesterin unter 100 mg/dl absenken
- 3. Rauchen einstellen
- 4. Normalisierung einer erhöhten Eiweißaufnahme auf 0,8–1,0 g/kg Körpergewicht
- 5. Behandlung einer Anämie entsprechend der zugrunde liegenden Ursache
- 6. Ausgleich eines gestörten Phosphat-Kalziumstoffwechsels durch Phosphatsenker bzw. Vitamin D oder entsprechende Analoga.

### Wichtig:

- ▶ Vermeidung von Röntgen-Kontrastmitteln!
- ▶ Vermeidung von nichtsteroidalen Antirheumatika!
- ▶ Antibiotische Therapie von Harnwegsinfektionen!
- ▶ Mögliche Kumulation von Medikamenten bei Niereninsuffizienz beachten!
- ▶ Anpassung von Medikamenten an die reduzierte Nierenfunktion!

<sup>1</sup> Für ACE-Hemmer sind neben dem nephroprotektiven Effekt günstige Wirkungen auf die Hemmung der Retinopathieprogression und die kardiovaskuläre Mortalität nachgewiesen.

**Monitoring und Langzeitkontrolle**

- ▼
- Folgende Parameter sollten je nach Nephropathie-Stadium 2- bis 4-mal jährlich überprüft werden:
  - ▶ HbA<sub>1c</sub>, Lipide,
  - ▶ Monitoring des Blutdrucks (einschließlich Selbstkontrolle und evtl. 24-h-Blutdruckmessung),
  - ▶ Serum-Kreatinin, Harnstoff und Kalium,
  - ▶ Bestimmung der Albuminausscheidung,
  - ▶ Berechnung oder Messung der Kreatinin-Clearance (☉ Abb. 3).

- Ab dem Stadium 3 (Kreatinin-Clearance < 60 ml/min) zusätzlich:
- ▶ Hämoglobin, Hämatokrit,
  - ▶ Serum-Phosphat, Serum-Kalzium,
  - ▶ ggf. Parathormon.
- Nephrologische Mitbetreuung ist bei Auftreten einer höhergradigen Niereninsuffizienz notwendig.

**Adressen im Internet**

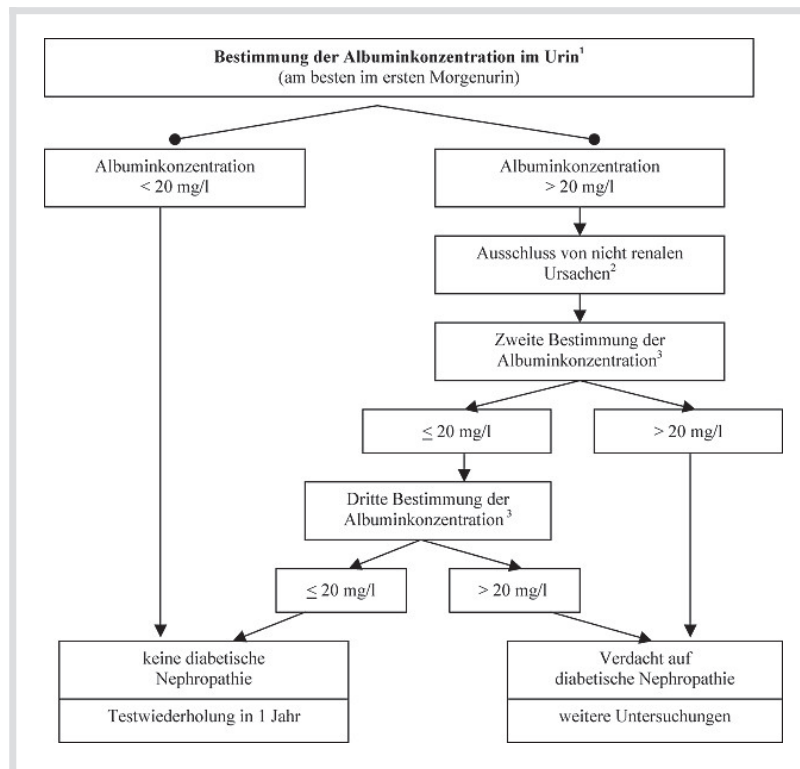
- ▼
- [www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de](http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de)
- ▶ Ausführliche Fassung der evidenzbasierten Leitlinien [www.diabetes-deutschland.de](http://www.diabetes-deutschland.de)
- ▶ Informationssystem zum Diabetes mellitus

**Anhang: Praxistools**



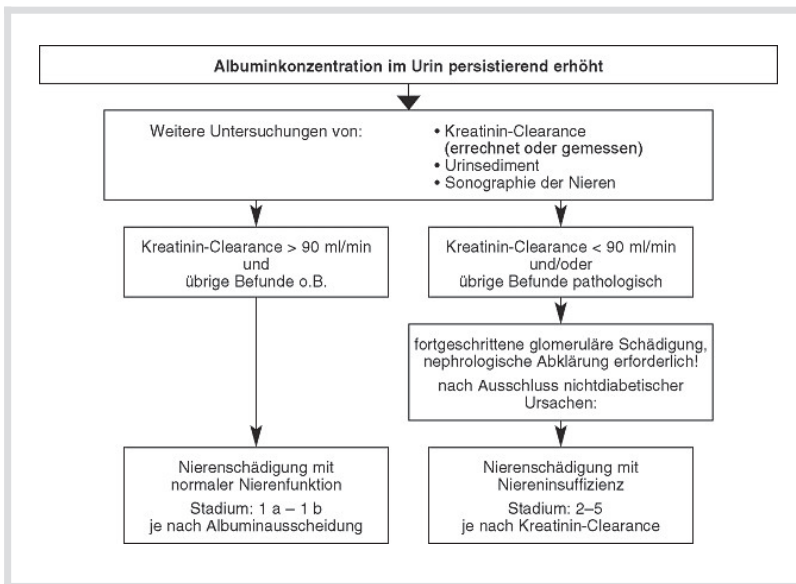
**Tab. 1** Nephropathie-Stadien (neue Klassifikation) und assoziierte Begleiterkrankungen

Stadium / Beschreibung	Albuminausscheidung (mg/L)	Kreatinin-Clearance (ml/min)	Bemerkungen
Nierenschädigung mit normaler Nierenfunktion			S-Kreatinin im Normbereich Blutdruck im Normbereich steigend oder Hypertonie Dyslipidämie, raschere Progression von KHK, AVK, Retinopathie und Neuropathie
1 a Mikroalbuminurie	20–200	>90	
1 b Makroalbuminurie	>200		
Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz (NI)			S-Kreatinin grenzwertig oder erhöht, Hypertonie, Dyslipidämie, Hypoglykämie-Neigung rasche Progression von KHK, AVK, Retinopathie u. Neuropathie.
2 leichtgradige NI	>200	60–89	
3 mäßiggradige NI	abnehmend	30–59	
4 hochgradige NI >		15–29	
5 terminale NI		<15	Anämie-Entwicklung, Störung des Knochenstoffwechsels



**Abb. 1** Untersuchung auf diabetische Nephropathie.

1. Bei Verwendung von Schnelltests / Teststreifen ist die Nachweisempfindlichkeit der Albuminkonzentration zu beachten. Für Albuminkonzentrationen < 200 mg/l sind geeignet: Micral-test II, Microalbu-Stix.
2. Die Albuminkonzentration kann vorübergehend erhöht sein, z. B. bei körperlicher Anstrengung, akuten fieberhaften Erkrankungen, Harnwegsinfektionen, schlecht eingestelltem Diabetes, unkontrolliertem Hochdruck, Herzinsuffizienz.
3. Zur zweiten Kontrolle sollte eine laborchemische Methode benutzt werden. Sie gestattet bei erhöhter Konzentration eine Graduierung der Albuminurie:  
Mikroalbuminurie: 20–200 mg/l  
Makroalbuminurie: > 200 mg/l



**Abb. 2** Diagnose der diabetischen Nephropathie. Darstellung des Algorithmus für die Diagnosefindung.

Die Serum-Kreatininkonzentration gibt nur ungenau die Nierenfunktion wieder, da sie nicht nur von der renalen Kreatinin-Ausscheidung, sondern auch durch die endogene Kreatininproduktion beeinflusst wird. In hohem Alter, bei geringer Muskelmasse/-aktivität führt der Serum-Kreatininwert oft zu einer deutlichen Unterschätzung des Nierenfunktionsverlustes. Deshalb ist die Messung der Kreatinin-Clearance oder die Abschätzung der glomerulären Funktion mithilfe der Cockcroft-Gault- oder MDRD-Formel zuverlässiger:

#### a) Cockcroft-Gault Formel:

$$\text{Kreatinin-Clearance (ml/min)} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht (kg)}}{72 \times \text{Serumkreatinin (mg/100ml)}}$$

Bei Frauen ist das Ergebnis mit 0,85 zu multiplizieren.

#### b) Verkürzte MDRD-Formel:

$$\text{Kreatinin-Clearance (ml/min/1,73 m}^2) = 186 \times (\text{Serumkreatinin in mg/dl})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203}$$

Bei Frauen ist das Ergebnis mit 0,742 zu multiplizieren.

Diese Formel sollte nicht benutzt werden bei Patienten mit akutem Nierenversagen, instabiler Nierenfunktion, extremer Adipositas oder Kachexie, ausgeprägten Ödemen.

**Abb. 3** Berechnung der Kreatinin-Clearance.