



Veranstaltungsreport

DIABETES FORUM



(c) Haiden und Baumann

Typ-2-Diabetes und vaskuläre Komplikationen Aktuelle Trends und deren Bedeutung für die Praxis

Report zur Veranstaltung am 24. April 2009 im Rahmen der 25. Frühjahrstagung der Österreichischen Diabetes Gesellschaft, Schloss Grafenegg, Niederösterreich

Nach Vorträgen von

OÄ Dr. Heidemarie Abrahamian,
3. Medizinische Abteilung, KH Hietzing, Wien;

Prim. Univ.-Prof. Dr. Paul Bratusch-Marrain,
LK Waldviertel, Horn



Mit einem DFP-approbierten Beitrag von

Univ.-Prof. Dr. Bernhard Ludvik,
Universitätsklinik für Innere Medizin III, Wien

Publikation in Kooperation mit

die
PUNKTE



ÖDG Österreichische Diabetes Gesellschaft
helfen, heilen, forschen

Vorwort



FOTO: HAIDEN UND BAUMANN

Sehr geehrte Kolleginnen, sehr geehrte Kollegen!

Rezente Endpunktstudien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 haben zum Teil überraschende Ergebnisse gebracht und zeigen einmal mehr, dass bei der Beurteilung antidiabetischer Therapien nicht nur die jeweils erzielbare HbA_{1c}-Verbesserung, sondern vor allem auch die Beeinflussung der zahlreichen vaskulären Diabeteskomplikationen berücksichtigt werden muss. Zwar ist die Evidenz zur Vermeidung von Herzinfarkt und Schlaganfall durch spezifische Antidiabetika nach wie vor begrenzt, doch liefern rezente Studien zumindest wichtige Anhaltspunkte für die medikamentöse Differenzialtherapie des Typ-2-Diabetes.

Dies gilt mehr noch für die Blutdrucksenkung, bei der sich die Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems als zentraler Angriffspunkt zur Reduktion der mikrovaskulären Diabetesfolgen in der Niere, aber auch im Auge etabliert hat. Gerade im Fall der diabetischen Nephropathie ist darüber hinaus zu bedenken, dass diese nicht nur durch



Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Prager
3. Medizinische Abteilung mit
Stoffwechselerkrankungen und
Nephrologie, KH Hietzing, Wien

den Diabetes in ihrer Progression beschleunigt wird, sondern dass dadurch auch die Möglichkeiten der blutzuckersenkenden Therapie eingeschränkt werden.

Eine Zusammenfassung ausgewählter Tagungsbeiträge zu diesen Themen, die bei der heurigen Frühjahrstagung der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) auf Schloss Grafenegg diskutiert wurden, finden Sie auf den folgenden Seiten. Besonders freut mich, dass der Vortrag von Univ.-Prof. Dr. Bernhard Ludvik zur diabetischen Nephropathie in Form eines DFP-Artikels präsentiert wird, weil dies den traditionellen Fortbildungscharakter der ÖDG-Frühjahrstagungen unterstreicht.

DFP-Literaturstudium

Garant für hochwertige und anerkannte medizinische Fortbildung

Das Diplom-Fortbildungs-Programm (DFP) der Österreichischen Ärztekammer (ÖÄK) ist seit 1995 ein Garant für hochwertige Ärztefortbildung. Mediziner, die innerhalb von 3 Jahren 150 Fortbildungspunkte sammeln und einreichen, erhalten das anerkannte ÖÄK-Fortbildungsdiplom, das für die drei darauf folgenden Jahre Gültigkeit besitzt. Das DFP-Literaturstudium ist Teil des DFP und ermöglicht qualitätsgesicherte Fortbildung durch das Studium von Fachartikeln nach den Richtlinien des DFP.

In Kooperation mit dem Diplomfortbildungsmagazin „die PUNKTE“ enthält diese *REPORT*-Publikation einen DFP-approbierten Fachartikel, der zum Erwerb von 2 DFP-Punkten qualifiziert. Dazu muss der an den Artikel anschließende Fragebogen vollständig ausgefüllt per Post oder Fax an den MedMedia Verlag (*Kontakt Daten siehe Impressum*) gesendet werden; bei korrekter Beantwortung wird die Teilnahme per Post oder E-Mail bestätigt und die DFP-Punkte werden auf dem persönlichen Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben. Alternativ dazu können die Test-

fragen online auf der E-Learning Plattform der österreichischen akademie der ärzte (www.meindfp.at), auf welcher der Beitrag zeitgleich mit dieser Publikation veröffentlicht wurde, beantwortet werden. In diesem Fall werden die DFP-Punkte bei richtiger Beantwortung automatisch auf das Fortbildungskonto gutgeschrieben.

Der Einstieg in das Fortbildungskonto erfolgt unter einmaliger Registrierung in drei Schritten unter www.meindfp.at:

1. Anforderung der Registrierungsdaten (ÖÄK-Arztnummer, Eröffnungskennung) und Registrierung
2. Erstanmeldung mittels Stammdaten (Name, Geburtsdatum) und Wahl des persönlichen Passwortes
3. Soforteinstieg mittels zuvor gewählten Passwortes

Diese Daten können bei Verlust jederzeit telefonisch (01/512 63 83-33) oder per E-Mail (konto@meindfp.at) wieder angefordert werden.

Typ-2-Diabetes und vaskuläres Risiko

Praxisrelevanz aktueller Trends

Die zielwertorientierte Blutzuckerkontrolle ist eine zentrale Strategie zu Vermeidung der mikro- und makrovaskulären Diabetesfolgen, muss sich jedoch an den individuellen Bedürfnissen und dem Risikoprofil jedes Patienten ausrichten. Mit Blick auf mikrovaskuläre Schäden in der Niere, aber auch im Auge, hat daneben insbesondere die Blutdrucktherapie Bedeutung.

Nach Vorträgen von Prim. Univ.-Prof. Dr. Paul Bratusch-Marrain und OÄ Dr. Heidemarie Abrahamian

Unter Diabetologen besteht allgemeiner Konsens darüber, dass das massiv erhöhte Gefäßrisiko von Diabetespatienten am effizientesten durch die gleichzeitige Kontrolle von Blutzucker, Blutdruck, Blutfetten und Gerinnungsneigung adressiert wird. Allerdings stellt sich gerade das Potenzial der Blutzuckersenkung in diesem Kontext widersprüchlich dar: Während nämlich der Nutzen der Blutzuckersenkung für die mikrovaskuläre Prognose (Retinopathie, Nephropathie, Neuropathie) nach den Ergebnissen von DCCT¹ und UKPDS² als erwiesen gilt und epidemiologische Studien seit jeher auf einen engen Zusammenhang zwischen der Qualität der DiabetesEinstellung und der Häufigkeit von schwerwiegenden makrovaskulären Komplikationen hinweisen (so z. B. in der DECODE-Studie³), gestaltete sich der Nachweis, dass antidiabetische Therapien mit einer signifikanten Reduktion harter kardiovaskulärer (KV) Endpunkte einhergehen können, vielfach schwierig.

Evidenz für antidiabetische Therapie

Eine wichtige Erklärung für diese Diskrepanz lieferte allerdings schon die UKPDS mit dem Befund, dass die Inzidenz makrovaskulärer Ereignisse mit zunehmendem HbA_{1c}-Wert deutlich moderater ansteigt als

jene der mikrovaskulären Erkrankungen² (Abb. 1). Daraus lässt sich ableiten, dass der in Studien üblicherweise erreichte HbA_{1c}-Abstand zwischen Interventions- und Kontrollgruppen in den meisten Studien nicht ausreicht, um innerhalb der Beobachtungszeiträume signifikante Unterschiede nachzuweisen. So konnte bislang auch nur für zwei antidiabetische Monotherapien eine signifikante Reduktion von Herzinfarkten und Schlaganfällen gezeigt werden:

- Bei einer kleinen Gruppe (n = 342) frisch manifestierter, übergewichtiger Typ-2-Diabetiker der UKPDS erreichte Metformin im Verlauf von median 10,7 Jahren eine signifikante Reduktion von Gesamtmortalität (-36 %), diabetesbezogenen Todesfällen (-42 %) und Herzinfarkten (-39 %), nicht aber von Schlaganfällen im Vergleich zu einer konventionellen diätetischen Therapie⁴. Für die intensivierte Therapie mit Sulfonylharnstoffen und mit Insulin ergab

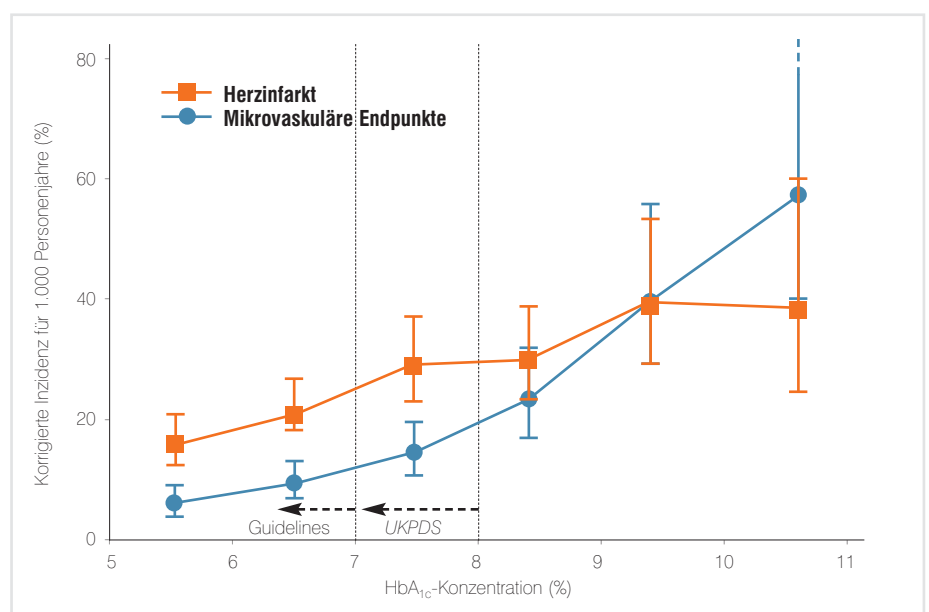


ABB. 1 Inzidenz von Herzinfarkten und mikrovaskulären Endpunkten nach HbA_{1c}-Wert bei Patienten mit Typ-2-Diabetes (UKPDS 35²)



Prim. Univ.-Prof. Dr.
Paul Bratusch-Marrain
LK Waldviertel, Horn

„Evidenz aus Langzeitstudien, die uns zeigt, dass makrovaskuläre Komplikationen des Typ-2-Diabetes reduziert werden können, gibt es derzeit nur für Metformin und Pioglitazon. Sehr wohl aber zeigen andere Studien, dass die Patienten langfristig von einer besseren Blutzuckereinstellung profitieren, sofern wir nicht zu aggressiv und mit Hirn therapieren.“

die UKPDS hingegen keine signifikant stärkere Reduktion der makrovaskulären Komplikationen als für die konventionelle Therapie⁵, allerdings waren die Gesamtrate an makrovaskulären Komplikationen wie auch die Herzinfarktrate unter Metformin nicht signifikant niedriger als unter Sulfonylharnstoffen oder Insulin⁴.

- In der PROactive-Studie bei 5.238 Typ-2-Diabetikern mit überwiegend massiver kardiovaskulärer Vorerkrankung führte Pioglitazon (zusätzlich zur Therapie mit Lipidsenkern, Antihypertensiva, Plättchenfunktionshemmern und weiteren Antidiabetika) im Verlauf von ca. 3 Jahren zu einer signifikanten Reduktion von Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall um 16 % im Vergleich zu Placebo⁶. Bei Patienten, die vor Studienbeginn bereits ein schwerwiegendes makrovaskuläres

Ereignis erlitten hatten, lag das Risiko eines neuerlichen Schlaganfalls unter Pioglitazon signifikant um 47 %, das Reinfarktrisiko signifikant um 28 % niedriger als in der Kontrollgruppe^{7, 8} (Tab.).

Für andere orale Antidiabetika fehlen positive makrovaskuläre Endpunktdaten bei Patienten mit Typ-2-Diabetes ebenso wie für die Insulintherapie. Die in der DIGAMI-1-Studie⁹ unter intensivierter Insulintherapie beobachtete Reduktion des Mortalitätsrisikos von Typ-2-Diabetikern nach akutem Myokardinfarkt konnte in der nachfolgenden DIGAMI-2-Studie¹⁰ nicht bestätigt werden. Vor allem aber brachten rezente Endpunktstudien (ACCORD¹¹, ADVANCE¹², VADT¹³) bei Patienten mit Typ-2-Diabetes, in denen durch schrittweise Intensivierung der Diabetestherapie eine dauerhafte normnahe Stoffwechseleinstellung erreicht wurde, keine signifikante Reduktion der makrovaskulären Ereignisraten. Die Ergebnisse von ACCORD und VADT sprechen sogar dafür, dass die Risiken einer zu aggressiven Blutzuckersenkung den möglichen Nutzen überwiegen; dies ist vor allem bei älteren Patienten mit langer Diabetesdauer oder kardiovaskulärer Vorerkrankung der Fall oder

wenn die Zielwerterreichung mit massiver Gewichtszunahme oder gehäuften schweren Hypoglykämien erkauft wird.

Auf der anderen Seite ergab die UKPDS-Follow-up-Studie¹⁴ eine signifikante Reduktion sowohl der mikrovaskulären als auch der makrovaskulären Endpunkte für alle in der Studie untersuchten intensivierten Strategien, und das obwohl sich in den 10 Jahren seit dem offiziellen Abschluss der UKPDS die HbA_{1c}-Verläufe zwischen den Gruppen längst angeglichen hatten.

Herausforderung diabetische Retinopathie

Im Gegensatz zur makrovaskulären Situation steht der Nutzen der antidiabetischen Therapie bei mikrovaskulären Komplikationen außer Frage. Dies gilt nicht zuletzt für die diabetische Retinopathie, die nach 20-jähriger Diabetesdauer in unterschiedlicher Ausprägung bei nahezu 100 % der Typ-1-Diabetiker und bei 60 % der Typ-2-Diabetiker nachweisbar ist, wobei der Schweregrad der Augenschädigung vor allem mit dem Nüchternblutzucker und dem Blutdruck korreliert¹⁵.

Die internistische Therapie zielt in erster Linie auf die Primär- und Sekundärpräven-

TAB. Vaskuläre Effekte von Pioglitazon versus Placebo im Gesamtkollektiv sowie bei Patienten mit Herzinfarkt- oder Schlaganfall-Anamnese der PROactive-Studie⁶⁻⁸

Endpunkt	Pioglitazon	Placebo	Relative Risikoreduktion	p-Wert
Gesamtkollektiv (n = 5.238) ⁶				
primärer Endpunkt*	21,0 %	23,5 %	10 %	0,095
sekundärer Endpunkt				
Endpunkt**	12,3 %	14,4 %	16 %	0,027
St. p. Myokardinfarkt (n = 2.445) ⁷				
Reinfarkt (fatal, nonfatal)	5,3 %	7,2 %	28 %	0,045
akutes Koronarsyndrom	2,8 %	4,4 %	37 %	0,035
St. p. Insult (n = 984) ⁸				
neuerlicher Schlaganfall	5,6 %	10,2 %	47 %	0,009
kardiovaskulärer Tod, nichtfataler Schlaganfall, nichtfataler Myokardinfarkt	13,0 %	17,7 %	28 %	0,047

* Gesamtmortalität, nichtfataler Herzinfarkt (MI; inkl. stiller Infarkt), nichtfataler Schlaganfall, akutes Koronarsyndrom, kardiale Intervention (inkl. Bypass oder PCI), Vaskularisierung der unteren Extremitäten oder Beinamputation oberhalb des Knöchels
** Gesamtmortalität, nichtfataler MI oder nichtfataler Schlaganfall



OA Dr. Heidemarie Abrahamian
3. Medizinische Abteilung, KH Hietzing, Wien

„Der Zusammenbruch der Blut-Retina-Barriere markiert den ‚Point of no return‘ in der Pathogenese der diabetischen Retinopathie. Die Blockade der Angiotensin-II-Wirkung ist eine wirkungsvolle Strategie, um über die Blutdrucksenkung hinaus irreversible Retinaschäden hintanzuhalten.“

tion von Retinaschäden durch Normalisierung von Blutzucker, Blutdruck, Blutfetten und Gerinnungsneigung sowie durch Nikotinkarenz und vermehrte körperliche Aktivität ab. Den Nutzen einer intensivierten anti-diabetischen Therapie belegt für den Typ-1-Diabetes unter anderem die *DCCT*-Studie, in der eine intensivierte Insulintherapie im Vergleich zu einer konventionell behandelten Gruppe in deutlich niedrigeren mittleren HbA_{1c}-Werten (7,1 vs. 9,1 %) und damit einhergehend innerhalb von 9 Jahren in einer massiven Reduktion des Retinopathierisikos (–76 %) und des Progressionsrisikos bei bereits vorbestehenden Netzhautschäden (–54 %) resultierte¹ – ein Effekt, der sich in der *DCCT/EDIC*-Nachbeobachtung über 7 Jahre als nachhaltig erwies¹⁶. In der *UKPDS* fanden sich zum Zeitpunkt der Diabetesdiagnose bei 35–39 % der teilnehmenden Typ-2-Diabetiker Mikroaneurysmen und bei 4–8 % eine fortgeschrit-

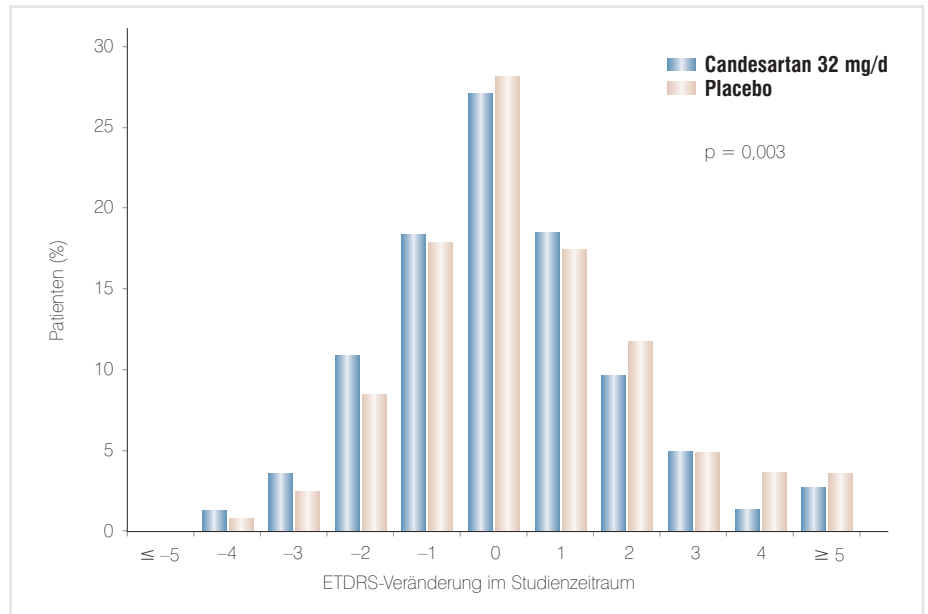


ABB. 2 Veränderung des Retinopathiestatus (anhand der Early Treatment Diabetic Retinopathy Study [ETDRS] Scale) bei normotensiven bzw. antihypertensiv vorbehandelten Patienten mit Typ-2-Diabetes und diabetischer Retinopathie in der *DIRECT-PROTECT-2*-Studie²⁰

tene Retinopathie¹⁵. Nach median 12 Jahren lag die Mikroalbuminurie-Inzidenz bei intensiviert behandelten Typ-2-Diabetikern signifikant um 33 % niedriger als bei konventionell Behandelten. Gleichzeitig reduzierte die Absenkung des systolischen Blutdrucks um 10 mmHg im Bluthochdruckarm der *UKPDS* die Progression der Retinopathie um 37 %¹⁷. Und wie schon bei den makrovaskulären Diabetesfolgen zeigt sich im *UKPDS*-Follow-up auch für die mikrovaskulären (inklusive retinopathischen) Komplikationen, dass die Blutzuckersenkung durch das „metabolische Gedächtnis“ 8 Jahre nach Abschluss der Interventionsphase noch nachwirkt¹⁴, während die positiven Effekte der antihypertensiven Therapie mit der Angleichung der Blutdruckwerte zwischen Interventions- und Kontrollgruppe zunehmend verschwinden¹⁸.

Darüber hinaus zeigen mehrere Studien, dass die Hemmung des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) unabhängig von der Blutdrucksenkung die Progression der diabetischen Retinopathie verlangsamen kann: Die *EUCLID*-Studie mit 407 überwiegend normotensiven Typ-1-Diabetikern ergab für Lisinopril vs. Placebo eine Reduktion der Retinopathieprogression um 50 %¹⁹. In Überein-

stimmung damit kam es in den *DIRECT*-Studien, die sowohl Patienten mit Typ-1- als auch mit Typ-2-Diabetes inkludierten, unter Einsatz von Candesartan insgesamt häufiger zur Verbesserung und seltener zur Verschlechterung des Retinopathie-Status^{20, 21}. Bei Typ-2-Diabetikern, die mit vorbestehender Retinopathie randomisiert wurden, erreichte die Intervention im Vergleich zu Placebo eine tendenzielle Progressionsverzögerung sowie signifikant häufiger (um 34 %) eine Regression der Retinopathie²⁰ (**Abb. 2**).

Positive Effekte auf die Retinopathieentwicklung sind darüber hinaus für die Therapie mit Lipidsenkern und im Rahmen von Studien für VEGF-Antikörper dokumentiert.

1 DCCT Research Group, NEJM 329:977, 1993
2 UKPDS Group, BMJ 321:405, 2000
3 DECODE Study Group, Arch Intern Med 161:397, 2001
4 UKPDS Group, Lancet 352:854, 1998
5 UKPDS Group, Lancet 352:837, 1998
6 Dormandy JA et al., Lancet 366:1279, 2005
7 Wilcox R et al., Stroke 38:865, 2007
8 Erdmann E et al., J Am Coll Cardiol 49:1772, 2007
9 Malmberg K et al., BMJ 314:1512, 1997
10 Mellbin LG et al., Eur Heart J 29:166, 2008
11 ACCORD Study Group, NEJM 358:2545, 2008
12 ADVANCE Collaborative Study Group, NEJM 358:2560, 2008
13 Duckworth W et al., NEJM 360:129, 2009
14 Holman RR et al., NEJM 359:1577, 2008
15 Kohner et al., Arch Ophthalmol 116:297, 1998
16 DCCT/EDIC Research Group, NEJM 432:381, 2000
17 UKPDS Group, BMJ 317:703, 1998
18 Holman RR et al., NEJM 359:1565, 2008
19 Chaturvedi N et al., Lancet 351:28, 1998
20 Sjölie AK et al., Lancet 372:1385, 2008
21 Chaturvedi N et al., Lancet 372:1394, 2008



Univ.-Prof. Dr. Bernhard Ludvik

Nephrologische Aspekte des Typ-2-Diabetes

Lehrziel: Prognostische Bedeutung der Nephropathie bei Patienten mit Typ-2-Diabetes; Screening, Diagnostik und therapeutisches Management der Nephropathie aus diabetologischer Sicht; Auswirkungen der progredienten Nephropathie auf die medikamentösen Optionen der Blutzuckerkontrolle.

Prognostische Bedeutung der diabetischen Nephropathie

Schon im Stadium der Mikroalbuminurie (**Tab. 1**) ist die diabetische Nephropathie mit einer massiven Erhöhung der vor allem kardiovaskulären Morbidität und Mortalität verbunden: In der *United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)* lag die jährliche Mortalitätsrate von Typ-2-Diabetikern mit Mikroalbuminurie bei 2 %, im Vergleich zu 0,7 % bei normoalbuminurischen Teilnehmern. Bei Patienten mit Makroalbuminurie (3,5 %) und vor allem bei jenen mit erhöhtem Plasma-Kreatinin oder Nierenersatztherapie (12,1 %) waren die jährlichen Mortalitätsraten noch deutlich höher³. Dieser Zusammenhang wurde in verschiedenen epidemiologischen Untersuchungen und Interventionsstudien bestätigt⁴⁻⁷. In Öster-

Die diabetische Nierenschädigung ist durch die Einschränkung der Lebensqualität und Lebenserwartung, aber auch im Hinblick auf die entstehenden Behandlungskosten eine der schwerwiegendsten Diabeteskomplikationen. Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes findet sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung häufig schon eine Nephropathie mit Mikro- oder Makroalbuminurie (**Tab. 1**). Unbehandelt entwickeln 20–40 % aller Patienten mit Mikroalbuminurie eine Proteinurie, die zu etwa 20 % inner-

halb von 20 Jahren in eine terminale Niereninsuffizienz mündet¹. In Österreich wie auch international ist Typ-2-Diabetes die quantitativ bedeutsamste Ursache für chronische Niereninsuffizienz: Von den 7.738 Personen, die sich im Jahr 2007 in Österreich erstmalig einer Nierenersatztherapie (Dialyse oder Nierentransplantation) unterziehen mussten, waren 28 % an Typ-2-Diabetes und 3 % an Typ-1-Diabetes erkrankt; bei weiteren 24 % lag eine vaskulär bzw. hypertensiv bedingte terminale Niereninsuffizienz vor².

TAB. 1 Stadieneinteilung der diabetischen Nephropathie (gemeinsame Leitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie (modifiziert nach der Einteilung der US-amerikanischen National Kidney Foundation)⁸

Stadium	definiert durch	Albuminausscheidung (mg/24 h) oder Albumin/Kreatinin-Ratio im Spontanharn (mg/g) ^a	Kreatinin-Clearance oder eGFR (ml/min/1,73 m ²) ^b	Bemerkungen
1a	Mikroalbuminurie, normale Nierenfunktion	30-300	> 90	Serum-Kreatinin bzw. Kreatinin-Clearance normal, Blutdruck evtl. erhöht, Dyslipidämie
1b	Makroalbuminurie (Proteinurie) ^c , normale Nierenfunktion	> 300	> 90	Raschere Progression von mikro- und makrovaskulären Komplikationen ^d
2	Nierenschädigung, leichtgradige Niereninsuffizienz	> 300	60–89	Kreatinin-Clearance bzw. eGFR erniedrigt. Hypertonie, Dyslipidämie, Hypoglykämie-Neigung. Mit zunehmendem Stadium immer raschere Progression von mikro- und makrovaskulären Komplikationen ^d
3	Nierenschädigung, mittelgradige Niereninsuffizienz	> 300	30–59	Zusätzlich Auftreten von renaler Anämie. Zunehmend Störungen des Elektrolyt- und Säuren-Basen-Haushaltes,
4	Nierenschädigung, hochgradige Niereninsuffizienz	> 300	15–29	Störungen des Kalzium-, Phosphat- und Knochenstoffwechsels mit Vitamin-D-Mangel, Hyperphosphatämie und sekundärem Hyperparathyreoidismus
5	Nierenschädigung, terminale Niereninsuffizienz	abnehmend	< 15	

^a persistierende Albuminurie über zumindest 2-4 Wochen; „falsch positive“ Befunde u. a. durch körperliche Anstrengung, akute fieberhafte Erkrankungen, Harnwegsinfekte, unbehandelte arterielle Hypertonie, ausgeprägte Hyperglykämie, manifeste Herzinsuffizienz

^b gemessene Kreatinin-Clearance oder errechnete glomeruläre Filtrationsrate (eGFR)

^c bei niedrigen Proteinkonzentrationen im Harn macht Albumin nur einen geringen Prozentsatz am Gesamtprotein aus, bei Proteinwerten > 300 mg/ml dagegen > 95 %

^d koronare Herzkrankheit, periphere oder zerebrale arterielle Verschlusskrankheit, Nephropathie, Neuropathie

reich hatten Patienten mit terminaler Nierensuffizienz in den Jahren 1999–2001 gegenüber der Normalbevölkerung altersabhängig eine um 50–75 % reduzierte Lebenserwartung².

Screening und Diagnostik

Nach den gemeinsamen Leitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft (ÖDG) und der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie (ÖGN) zur diabetischen Nephropathie⁸ soll ein Mikroalbuminurie-Screening bei Patienten mit Typ-2-Diabetes routinemäßige bei der Erstvisite erfolgen und anschließend jährlich wiederholt werden (**Abb. 1**). Die quantitative Bestimmung der Ausscheidungsrate kann durch Messung der Albuminkonzentration im 24-Stunden-Sammelharn erfolgen. Eine sehr gute Abschätzung der Albuminurie erlaubt die Bestimmung der Albumin-Kreatinin- bzw. Protein-Kreatinin-Ratio im Spontanharn, die sich in der klinischen Praxis zunehmend etabliert.

Die Nierenfunktion wird anhand der Kreatinin-Clearance (als Schätzmaß für die glomeruläre Filtrationsrate; GFR) beurteilt, die idealerweise gemessen oder aber nach Cockcroft und Gault geschätzt wird; die GFR lässt sich weiters nach der MDRD-Formel errechnen (Formeln und Limitationen in Bezug auf die Aussagekraft der Ergebnisse: siehe ÖDG/ÖGN-Leitlinien⁸). Die Bestimmung des Serum-Kreatinins reicht hingegen zur Beurteilung der Nierenfunktion nicht aus.

Therapeutisches Management

Für die Primärprävention der Mikroalbuminurie und für die Progressionsverzögerung einer bereits manifesten Albuminurie bzw. für die makrovaskuläre Risikominimierung ist eine konsequente therapeutische Beeinflussung aller Risikofaktoren – allen voran Blutdruck und Blutzucker – und ggf. die Normalisierung der Eiweißzufuhr auf 0,8 g/kg Körpergewicht angezeigt (**Tab. 2**). Bei zweifach positivem Mikroalbuminurie-Befund soll auch bei normotensiven Patienten eine Behandlung mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensinrezeptorblocker begonnen werden. Darüber hinaus ist der Verzicht

TAB. 2 Zielwerte für Patienten mit diabetischer Nephropathie⁸

- Blutdruck < 130/80 mmHg (< 125/75 mmHg bei Proteinurie > 1 g/Tag)
- HbA_{1c} < 7 (6,5) %*
- LDL-Cholesterin < 100 mg/dl
- HDL-Cholesterin > 40 mg/dl
- Triglyzeride < 150 mg/dlss
- Hämoglobin 11–12 g/dl
- Elektrolyte im Normbereich
- Normalisierung der Eiweißzufuhr auf täglich 0,8–1 g/kg Körpergewicht

* nach den Ergebnissen rezenter Endpunktstudien wird bei Patienten mit langer Diabetesdauer und/oder manifesten kardiovaskulären Erkrankungen ein HbA_{1c}-Ziel von < 7 % favorisiert (die konkrete Festlegung muss in jedem Einzelfall auf Basis der individuell Risikoexposition erfolgen)

auf Tabakrauchen dringend erforderlich⁸. Ab Stadium 2 der diabetischen Nierenschädigung (**Tab. 1**) empfehlen ÖDG und ÖGN eine nephrologische Begutachtung, ab Stadium 3 soll die Betreuung jedenfalls durch Diabetologen und Nephrologen gemeinsam erfolgen. Ab Stadium 4 ist aufgrund der erforderlichen Vorbereitung zur Nierenersatztherapie die führende Betreuung durch den Nephrologen obligat⁸.

Antidiabetische Therapie

Der Nutzen der Blutzuckerkontrolle im Hinblick auf die Manifestation, aber auch auf die Progression der diabetischen Nephropathie ist durch eine Reihe von Studien belegt: In der *UKPDS* war das Mikroalbuminurie-Risiko von frisch manifestierten Typ-2-Diabetikern unter intensivierter antihyperglykämischer Therapie im Vergleich zur diätetisch behandelten Kontrollgruppe nach 9, 12 und 15 jeweils signifikant um ca. 30 % reduziert⁹. Die Nachhaltigkeit dieser Entwicklung zeigt die *UKPDS*-Follow-up-Studie, in der die Gesamtrate mikrovaskulärer Kom-

plikationen 10 Jahre nach Studienende in der intensivierten Gruppe noch immer signifikant niedriger lag als in der Kontrollgruppe, obwohl sich die HbA_{1c}-Werte zwischenzeitlich längst angeglichen hatten¹⁰.

In der *ADVANCE*-Studie wurde durch eine strenge Blutzuckerkontrolle, die durch intensiven Einsatz von oralen Antidiabetika (OAD) und Insulin auf Basis des Sulfonylharnstoffs Gliclazid MR erreicht wurde, zusätzlich zur ebenfalls erfolgreichen Blutdrucksenkung¹¹ das Risiko des Neuauftretens bzw. der Verschlechterung einer Nephropathie innerhalb von 5 Jahren signifikant um 21 % reduziert. Das Neuauftreten einer Mikroalbuminurie wurde um 9 %, die Entwicklung einer Makroalbuminurie um 30 % im Vergleich zur Standardtherapie reduziert¹².

Therapieanpassungen bei nachlassender Nierenfunktion

Die fortschreitende renale Dysfunktion hat vielfältige Auswirkungen auf den Blutzuckerhaushalt, die sowohl eine Verbesserung als auch eine Verschlechterung der

TAB. 3 Bei Patienten mit diabetischer Nephropathie empfohlene Routinekontrollen⁸

je nach Nephropathie-Stadium mindestens 2- bis 4-mal jährlich:

- HbA_{1c}-Wert, Lipidstatus
- Albuminausscheidung
- Retentionsparameter und Elektrolyte (Kreatinin, BUN, Kalium)
- Kreatinin-Clearance
- Blutdruck-Selbstmessung, evtl. 24-Stunden-Blutdruckmessung

Bei einer Kreatinin-Clearance < 60 ml/min zusätzlich:

- Hämoglobin
- Eisenstatus (Ferritin, Transferrin, Transferrinsättigung, Serum-Eisen)
- Serum-Phosphat, Serum-Kalzium
- Parathormon, Vitamin D

Beim Einsatz von Antihypertensiva (Aldosteronantagonisten, ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker): Cave Hyperkaliämie

Stoffwechseleinstellung zur Folge haben können: Beispielsweise führen die herabgesetzte renale Clearance von (vor allem subkutan appliziertem) Insulin und der reduzierte periphere Insulinabbau, aber auch die herabgesetzte renale Glukoneogenese und der urämiebedingte Gewichtsverlust zu vermindertem Insulinbedarf. Auf der anderen Seite fördern ein verändertes Insulinsekretionsmuster, die Abnahme der zellulären Insulinrezeptoren, die verminderte muskuläre Glukoseaufnahme, Hypertonie und (bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz) Hyperlipidämie die Insulinresistenz. Weil sich die blutzuckersenkenden Effekte der Niereninsuffizienz insgesamt stärker auswirken als die blutzuckersteigernden und weil außerdem viele OAD, aber auch subkutan appliziertes Insulin in relevantem Ausmaß renal eliminiert werden, ist bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in der Regel eine Dosisreduktion der antihyperglykämischen Medikamente angezeigt. Umgekehrt geht der Beginn der Nierenersatztherapie verfahrensabhängig meist mit einem höheren Insulinbedarf einher, auf den mit entsprechenden therapeutischen Anpassungen reagiert werden muss. Allerdings sind die pharmakologischen Optionen mit fortschreitender Niereninsuffizienz zunehmend beschränkt (**Abb. 2**).

Sulfonylharnstoffe (SH): Die meisten SH sind im Plasma stark an Albumin gebunden und werden zu 50–85 % renal eliminiert. Diese SH werden bei eingeschränkter Nierenfunktion dosisreduziert verabreicht und sind bei einer GFR < 30 ml/min nicht indiziert. Gliquidon, das fast zur Gänze hepatisch zu inaktiven Metaboliten abgebaut wird, kann auch bei schwerer Niereninsuffizienz ohne Dosisanpassung gegeben werden und bleibt dabei unverändert wirksam. Zu beachten ist das deutlich erhöhte Hypoglykämierisiko durch stoffwechselaktive Metabolite vieler SH, die durch die eingeschränkte Nierenfunktion angereichert werden. Eine Ausnahme in diesem Punkt bildet Gliclazid, das gemäß Fachinformation unter sorgfältiger Patientenkontrolle auch bei leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz mit demselben Dosierungsschema verwendet werden kann. Auf den

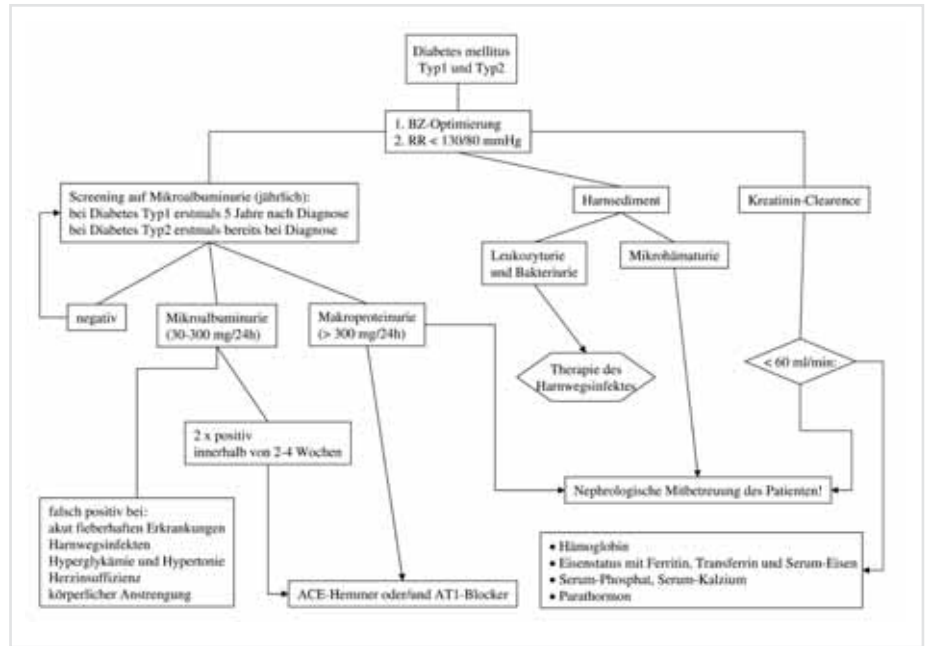


ABB. 1 Therapeutisches Management der diabetischen Nephropathie (gemeinsame Leitlinien der Österreichischen Diabetes Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Nephrologie 2007)⁸

Einsatz von Glibenclamid sollte aufgrund der Kumulationsgefahr und des Risikos schwerer, protrahierter Hypoglykämien verzichtet werden⁸.

Glinide: Der einzige in Österreich erhältliche Vertreter Repaglinid wird hepatisch metabolisiert und nur zu 8 % renal ausgeschieden. Dennoch ist die totale Plasma-Clearance bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion herabgesetzt, sodass die Dosis ab einer GFR < 30 ml/min reduziert werden sollte. Bei dialysepflichtigen Patienten wird die Dosis halbiert.

Alpha-Glukosidasehemmer: Acarbose wird nicht renal eliminiert und kann bei Patienten mit leichter bis mittlerer Nierenfunktionsstörung bis zu einer Kreatinin-Clearance ≥ 25 ml/min eingesetzt werden, dabei wird eine regelmäßige Kontrolle der Leber- und Nierenwerte empfohlen. Miglitol wird zu mehr als 90 % unverändert über die Nieren ausgeschieden. Trotz verminderter Clearance bei eingeschränkter Nierenfunktion ist laut Fachinformation bei einer Kreatinin-Clearance > 25 ml/min keine Dosisanpassung erforderlich.

Biguanide: Metformin wirkt primär über die Hemmung der hepatischen Glukoneogenese auf den Blutzucker, wird glomerulär

ultrafiltriert und tubulär sezerniert. Die Akkumulation von Metformin bei Niereninsuffizienz ist mit einem deutlich erhöhten Risiko für eine potenziell gefährliche Laktatazidose (Mortalität 30–50 %) verbunden. Daher ist vor Beginn der Behandlung und anschließend in regelmäßigen Abständen eine Kontrolle des Serum-Kreatininspiegels durchzuführen. Ab einem Serum-Kreatinin von 1,4 (über 65 Jahren: 1,2) mg/dl bzw. (besser) einer gemessenen Kreatinin-Clearance von < 60 ml/min ist Metformin kontraindiziert. In Situationen, die zur akuten Beeinträchtigung der Nierenfunktion führen können (z. B. Dehydratation, schwere Infektionen, Operationen, intravasculäre Gabe von jodhaltigen Kontrastmitteln) muss Metformin ebenfalls abgesetzt werden. Bei Laktatazidose mit akutem Nierenversagen soll frühzeitig eine Dialyse eingeleitet werden, da Metformin durch Hämodialyse ausgeschieden wird.

Glitazone (Thiazolidindione): Pioglitazon und Rosiglitazon werden über die Leber metabolisiert und in ihrer Pharmakokinetik bei einer Kreatinin-Clearance > 30 ml/min nicht beeinflusst. Die Hämodialyse verändert die Pharmakinetik von Pioglitazon und Rosiglitazon ebenfalls nicht. Rosiglitazon soll aufgrund der begrenzten Datenlage bei einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min mit

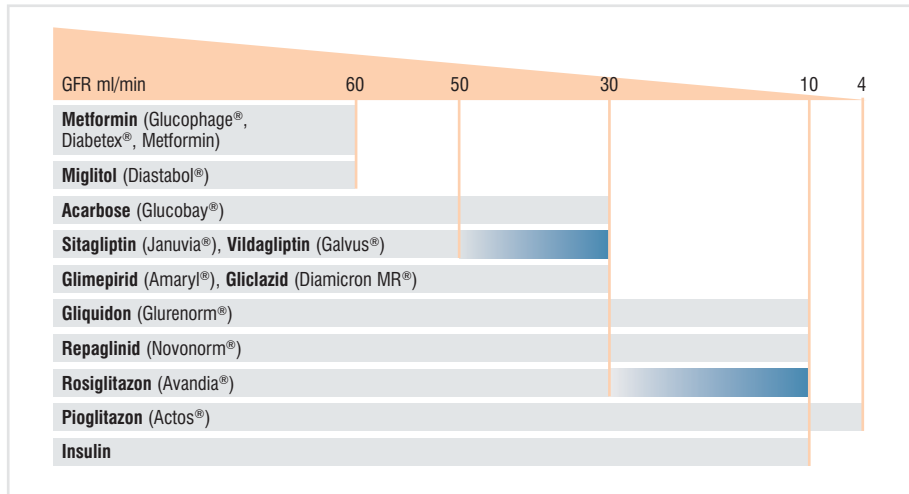


ABB. 2 Einsatzmöglichkeiten von oralen Antidiabetika und Insulin in Abhängigkeit von der glomerulären Filtrationsrate (modifiziert nach M. Pfohl²¹)

Vorsicht angewendet werden. Pioglitazon kann bei Clearance-Raten > 4 ml/min ohne Dosisanpassung verabreicht werden. Eine wichtige Nebenwirkung der Glitazone ist die Erhöhung des Plasmavolumens mit Ödemen, vermutlich in Zusammenhang mit vermehrter Wasserretention im distalen Nierentubulus¹³. Bei gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz sind Glitazone kontraindiziert.

GLP-1-Mimetika, DPP-4-Inhibitoren: Das GLP-1-Analogon Exenatide kann bis zu einer Kreatinin-Clearance von 50 ml/min ohne Dosisreduktion und bis 30 ml/min dosisreduziert gegeben werden. Bei schwerer oder terminaler Nierenfunktionsstörung

wird die Anwendung nicht empfohlen. Bei den DPP-4 Hemmern Sitagliptin und Vildagliptin ist bei einer Kreatinin-Clearance > 50 ml/min keine Dosisreduktion angezeigt. Bei niedrigeren Clearance-Raten wird der Einsatz gemäß europäischer Zulassung nicht empfohlen.

Insulin: Für die Insulintherapie bei Nephropathiepatienten gelten keine spezifischen Regeln, allerdings ist das mit fortschreitender renaler Dysfunktion ansteigende Hypoglykämierisiko zu beachten. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz hat die Art der Ersatztherapie Einfluss auf den Insulinbedarf (erhöht bei Peritonealdialyse, erniedrigt bei Hämodialyse)¹⁴. Insulinanaloga

werden schneller resorbiert und erreichen bei chronischer Niereninsuffizienz höhere Konzentrationen als Normalinsulin. Hinsichtlich Clearance und Hypoglykämie-neigung gibt es zwischen beiden Insulinformen keine Unterschiede.

Differenzialtherapeutische Überlegungen: Auf Seiten der Insulinsekretagoga gelten SH bei Typ-2-Diabetikern mit Nephropathie als OAD der Wahl. Für die SH-Therapie spricht die relativ geringe renale Beeinflussung und die gute Studienevidenz (*UKPDS*⁹, *STENO-2*¹⁵, *ADVANCE*¹²). Einen ähnlich breiten Einsatzrahmen bieten Glitazone, (insbesondere Pioglitazon; **Abb. 2**), für die auch günstige physiologische Effekte auf die Niere (u. a. Reduktion von Blutdruck, Inflammation und oxidativem Stress in der Niere, Downregulierung des Renin-Angiotensin-Systems, Inhibition der glomerulären und tubulären Zellproliferation) beschrieben sind¹⁶. Die Zusammenhänge zwischen Insulinresistenz und der Entwicklung chronischer Nierenerkrankungen¹⁷ und der Befund, dass Hyperinsulinämie bei Diabetikern mit Mikroalbuminurie mit einer negativen kardiovaskulären Prognose vergesellschaftet ist¹⁸ – beides im Rahmen von Interventionsstudien (z. B. *Quartet Studies*¹⁸, *PROactive*²⁰) bestätigt –, sind ebenfalls Argumente für die Glitazon-Therapie.

ZUSAMMENFASSUNG

Die diabetische Nephropathie ist eine schwerwiegende Folgeerkrankung des Typ-2-Diabetes, die unbehandelt mit großer Wahrscheinlichkeit fortschreitet und die quantitativ wichtigste Ursache für terminale Niereninsuffizienz darstellt. Bereits im Anfangsstadium der Mikroalbuminurie ist das kardiovaskuläre Risiko der Betroffenen deutlich erhöht. Die Verzögerung der Manifestation und der Progression der diabetischen Nephropathie erfordert eine Optimierung der Blutdruck- und der Blutzuckerkontrolle, Tabakstopp und die Normalisierung der alimentären Eiweißzufuhr. Außerdem ist auf eine umfassende Verbesserung aller vaskulären Risikofaktoren zu achten. Die fortschreitende Niereninsuffizienz hat vielfältige Auswirkungen auf den Blutzuckerhaushalt und erfordert ständige Anpassungen der antidiabetischen Medikation, schränkt aber auch die Einsatzmöglichkeiten verschiedener Antidiabetika sukzessive ein.

KORRESPONDENZADRESSE:

Univ.-Prof. Dr. Bernhard Ludvik
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien;
Adresse: Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien
Tel.: 01/40 400-4310
E-Mail: bernhard.ludvik@meduniwien.ac.at

AKKREDITIERTER HERAUSGEBER:

1. Medizinische Abteilung,
Krankenanstalt Rudolfstiftung Wien

LECTURE BOARD:

Univ.-Prof. Dr. Georg Biesenbach
Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi
Prim. Univ.-Prof. Dr. Rudolf Prager

LITERATUR:

- Molitch ME et al., Diabetes Care 27 (Suppl 1):S79-S83, 2004
- Kramar R, Oberbauer R, Österreichisches Dialyse- und Transplantationsregister (ÖDTR), Jahresbericht 2007 <http://www.nephro.at/oeof2007/oeof2007.htm>
- Adler AI et al., Kidney Int 63:225-232, 2003
- Gerstein HC et al., JAMA 286:421-426, 2001
- Ibsen H et al., J Hypertens 22:1805-1811, 2004
- Amlöv J et al., Circulation 112:969, 2005
- Gansevoort RT, de Jong PE, JASN 20:465-468, 2009
- Aujinger M et al., Wien Klin Wochenschr 119/15-16 (Suppl 2): 35-40, 2007
- UKPDS Group, Lancet 352:837, 1998

¹⁰ Holman RR et al., NEJM 359:1565, 2008

¹¹ ADVANCE Collaborative Group, Lancet 2007; 370:829-40

¹² ADVANCE Collaborative Group, NEJM 358:2560, 2008

¹³ Dargie HJ et al., J Am Coll Cardiol 49:1696-1704, 2007

¹⁴ Quellhorst E, JASN 13 (Suppl 1):S92-S96, 2002

¹⁵ Gaede P et al., NEJM 358:580-591, 2007

¹⁶ Serafidis PA, Bakris GL, Kid Int 70:1223, 2006

¹⁷ Kurella M et al., JASN 16:2134, 2005

¹⁸ Kuusisto J et al., Circulation 91:831, 1995

¹⁹ Hanefeld M et al., Diabetes Care 27:141-147, 2004

²⁰ Schneider CA et al., JASN 19:182, 2008

²¹ Pfohl M, Klinikarzt 36:213, 2007

Fragen zum Beitrag ab Seite 6

Fax an +43/1/522 52 70

Im Rahmen des Diplom-Fortbildungs-Programms ist es möglich, durch das Literaturstudium Punkte für das DFP zu erwerben.

- Nach der Lektüre des DFP-Artikels beantworten Sie bitte die Multiple-Choice-Fragen. Eine Frage gilt als richtig beantwortet, wenn alle möglichen richtigen Antworten angekreuzt sind. Insgesamt müssen vier von sechs Fragen korrekt beantwortet sein. Bei positiver Bewertung werden Ihnen zwei DFP-Fachpunkte angerechnet.
- Schicken Sie diese Seite per Post oder Fax an **Frau Mag. Antonia Maria Leitner, MedMedia Verlag und Mediaservice Ges.m.b.H., Seidengasse 9/Top 1.1., 1070 Wien (Fax: +43/1/522 52 70)**. Bitte geben Sie unbedingt Ihre ÖAK-Arztnummer an, damit die DFP-Fachpunkte auf Ihrem Online-Fortbildungskonto gutgeschrieben werden können.
- Sie haben auch im Internet, bei der österreichischen akademie der ärzte, die Möglichkeit, den Artikel zu lesen beziehungsweise die Fragen zu beantworten: **www.meindfp.at**

(Die Anzahl der richtigen Antworten ist in Klammer angegeben)

1. Welche Screening-Methoden sind für die Identifizierung von Patienten mit Mikroalbuminurie geeignet?

(1 richtige Antwort)

- a) Eiweißausscheidung im Harn mittels Teststreifen
- b) Albumin-Kreatinin-Ratio im Harn
- c) Serum-Kreatinin
- d) Kreatinin-Clearance

2. Mit welcher therapeutischen Maßnahme lässt sich die Progression der diabetischen Nephropathie beeinflussen?

(2 richtige Antworten)

- a) Blutzuckerkontrolle
- b) Blutdruckkontrolle
- c) Lipidkontrolle
- d) Thrombozytenaggregationshemmung

3. Welche der folgenden Therapieziele sollten gemäß ÖDG/ÖGN-Leitlinien 2007 bei Diabetespatienten mit Mikroalbuminurie erreicht werden?

(2 richtige Antworten)

- a) LDL-Cholesterin < 100 mg/dl und HDL-Cholesterin > 40 mg/dl
- b) LDL-Cholesterin < 70 mg/dl und HDL-Cholesterin > 40 mg/dl
- c) LDL-Cholesterin < 100 mg/dl und Blutdruck < 125/75 mmHg
- d) Hämoglobin 11–12 g/dl und Blutdruck < 130/80 mmHg

4. Bei einer 56-jährigen Patientin mit Typ-2-Diabetes, Gewicht 79 kg, Body Mass Index 29 kg/m², HbA_{1c} 7,9 %, Serum-Kreatinin 1,4 mg/dl, bisher mit Glimepirid (4 mg/Tag) behandelt, soll die Blutzuckereinstellung optimiert werden. Welche Medikation ist aus welchem Grund NICHT indiziert?

(1 richtige Antwort)

- a) Pioglitazon wegen Gewichtszunahme
- b) Gliquidon wegen Gefahr akkumulierender aktiver Metabolite
- c) Metformin wegen Gefahr einer Laktazidose
- d) Insulin wegen Hypoglykämierisiko

5. Warum ist die Akkumulation aktiver Sulfonylharnstoff-Metabolite bei eingeschränkter Nierenfunktion problematisch?

(1 richtige Antwort)

- a) erhöhtes Hypoglykämierisiko
- b) Nephrotoxizität
- c) Hepatotoxizität
- d) mögliche kardiale Effekte

6. Bei einem 65-jährigen Patienten, Typ-2-Diabetes seit ca. 12 Jahren, HbA_{1c} 8 %, RR 135/90 unter Diuretika/ACE-Hemmer-Therapie, wird nach einem erfolgreich behandelten Harnwegsinfekt eine Kreatinin-Clearance von 55 ml/min geschätzt. Welche Maßnahme(n) leiten Sie ein?

(1 richtige Antwort)

- a) keine
- b) Umstellung auf Insulin, Veranlassung einer nephrologischen Begutachtung
- c) Intensivierung der antihypertensiven Therapie
- d) Intensivierung der antihypertensiven Therapie, Veranlassung einer nephrologischen Begutachtung



ÖAK-Arztnummer*[§]

Name*

Adresse*

Telefon

E-Mail