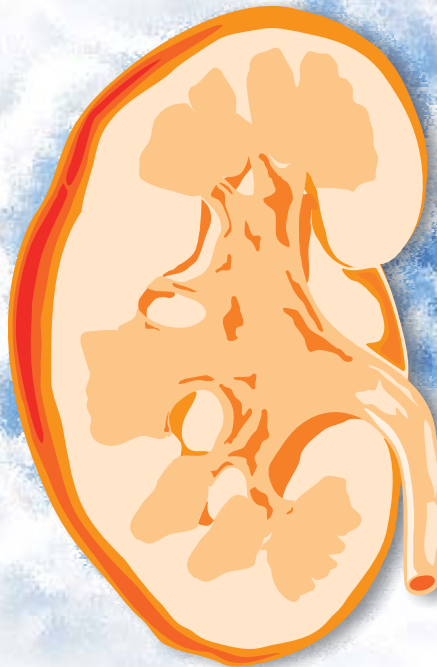


# ***Diabetische Nephropathie - Prävention und Therapie***

**3. Auflage**

**Prof. Dr. Christoph Hasslacher**

unter Mitarbeit von  
Prof. Dr. Emanuel Fritschka  
Dr. Ulrich Kretzschmar  
Priv.-Doz. Dr. Carsten Krüger  
Dr. Peter Miltner  
Dr. Christian Morath  
Prof. Dr. Andreas Pfeiffer  
Dr. Thomas Quaschnig  
Dr. Joachim Spranger  
Prof. Dr. Christoph Wanner  
Dr. Dagmar Weise  
Prof. Dr. Martin Zeier



# **Diabetische Nephro- pathie - Prävention und Therapie**



**UNI-MED Verlag AG**  
**Bremen - London - Boston**

**Hasslacher, Christoph:**

Diabetische Nephropathie - Prävention und Therapie/Christoph Hasslacher.-

3. Auflage - Bremen: UNI-MED, 2009 (UNI-MED SCIENCE)

ISBN 978-3-8374-6071-1

© 2003, 2009 by UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen,  
International Medical Publishers (London, Boston)  
Internet: [www.uni-med.de](http://www.uni-med.de), e-mail: [info@uni-med.de](mailto:info@uni-med.de)

Printed in Europe

Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle dadurch begründeten Rechte, insbesondere des Nachdrucks, der Entnahme von Abbildungen, der Übersetzung sowie der Wiedergabe auf photomechanischem oder ähnlichem Weg bleiben, auch bei nur auszugsweiser Verwertung, vorbehalten.

Die Erkenntnisse der Medizin unterliegen einem ständigen Wandel durch Forschung und klinische Erfahrungen. Die Autoren dieses Werkes haben große Sorgfalt darauf verwendet, daß die gemachten Angaben dem derzeitigen Wissensstand entsprechen. Das entbindet den Benutzer aber nicht von der Verpflichtung, seine Diagnostik und Therapie in eigener Verantwortung zu bestimmen.

Geschützte Warennamen (Warenzeichen) werden nicht besonders kenntlich gemacht. Aus dem Fehlen eines solchen Hinweises kann also nicht geschlossen werden, daß es sich um einen freien Warennamen handele.

## ***UNI-MED. Die beste Medizin.***

---

In der Reihe UNI-MED SCIENCE werden aktuelle Forschungsergebnisse zur Diagnostik und Therapie wichtiger Erkrankungen “state of the art” dargestellt. Die Publikationen zeichnen sich durch höchste wissenschaftliche Kompetenz und anspruchsvolle Präsentation aus. Die Autoren sind Meinungsbildner auf ihren Fachgebieten.

# Vorwort

---

Die diabetische Nephropathie stellt heute in den meisten Industrienationen die häufigste Ursache für eine Nierenersatztherapie dar. Die überwiegende Mehrzahl der Dialyse-Patienten gehört dabei nicht dem Typ 1- sondern dem Typ 2-Diabetes an. Hochrechnungen lassen vermuten, dass sich die Häufigkeit des Typ 2-Diabetes in den nächsten Jahren weltweit verdoppeln wird. Wenn die Zahl der Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz dann in entsprechender Weise steigt, wird dies ein schwer zu bewältigendes Problem für jedes Gesundheitssystem werden.

Zahlreiche Studien haben in den letzten Jahren gezeigt, dass es effektive diagnostische und therapeutische Interventionsmöglichkeiten für die diabetische Nephropathie gibt. Es ist weiterhin bekannt, dass sich diese diabetestypische Komplikation nicht “über Nacht”, sondern im Laufe von Jahren entwickelt. Bei konsequentem Einsatz der heute zur Verfügung stehenden diagnostischen und therapeutischen Mittel müsste es gelingen, den unheilvollen Trend der stetigen Zunahme von Dialysepatienten zu stoppen und zu wenden.

Das vorliegende Buch wendet sich in erster Linie an den diabetologisch interessierten und praktizierenden Kollegen. Die Auswahl der Themen und ihre Darstellung erfolgte daher vor allem unter praktisch-klinischen Gesichtspunkten, pathophysiologische Aspekte treten zurück und fließen dann ein, wenn sie zum Verständnis der geschilderten Zusammenhänge notwendig sind.

Für die jetzt vorliegende 3. Auflage wurden die meisten Kapitel überarbeitet und mit den neuesten Studienergebnissen versehen.

Herausgeber und Autoren hoffen, dass durch dieses Buch im wesentlichen zwei Ziele erreicht werden: Interesse und “Verständnis” für die diabetische Nephropathie zu wecken und die Umsetzung der modernen Diagnose- und Therapieprinzipien dieser Komplikation in der Praxis zu verbessern.

Die neue Auflage ist

Herrn Dr. h.c. Manfred Lautenschläger  
Vorsitzender des Aufsichtsrates der MLP AG, Wiesloch

für sein stetes Interesse und großzügiges Engagement in Sachen Diabetes gewidmet. Mit der “Manfred Lautenschläger Stiftung Diabetes” ermöglichte er zahlreichen Kollegen, sich wissenschaftlich intensiv mit diabetologischen Themen zu befassen bzw. klinisch fundierte Kenntnisse in der Behandlung von Menschen mit Diabetes zu erwerben.

Heidelberg, im September 2009

Christoph Hasslacher

# Autoren

---

Prof. Dr. Emanuel Fritschka  
Sinntalklinik Bad Brückenau  
Schwerpunktklinik für Nephrologie und Diabetologie  
der Deutschen Rentenversicherung Nordbayern  
Wernarzerstr. 12  
97769 Bad Brückenau  
*Kap. 8.3.*

Prof. Dr. Christoph Hasslacher  
Diabetesinstitut Heidelberg  
Klinische Studienabteilung  
St. Josefskrankenhaus  
Landhausstr. 25  
69115 Heidelberg  
*Kap. 1., 2., 3., 4.1.-4.2., 4.5., 4.6., 5., 6.1-6.4., 8.1.*

Dr. Ulrich Kretzschmar  
Dr. Peter Miltner  
Radiologische Abteilung  
St. Josefskrankenhaus  
Landhausstr. 25  
69115 Heidelberg  
*Kap. 8.2.*

Priv.-Doz. Dr. Carsten Krüger  
Abteilung für Innere Medizin (Kardiologie/Angiologie)  
St. Josefskrankenhaus  
Landhausstr. 25  
69115 Heidelberg  
*Kap. 4.2., 6.6.*

Prof. Dr. Andreas Pfeiffer  
Deutsches Institut für Ernährungsforschung Potsdam  
Abteilung Klinische Ernährung  
Arthur-Scheunert-Allee 114-116  
14558 Bergholz-Rehbrücke  
*Kap. 4.4.*

Dr. Joachim Spranger  
Universitätsklinikum Benjamin Franklin  
Freie Universität Berlin  
Abteilung für Endokrinologie, Diabetes und Ernährungsmedizin  
Hindenburgdamm 30  
12200 Berlin  
*Kap. 4.4.*

Prof. Dr. Christoph Wanner  
Dr. Thomas Quaschnig  
Medizinische Universitätsklinik Würzburg  
Abteilung Nephrologie  
Josef-Schneider-Str. 2  
97080 Würzburg  
*Kap. 4.3., 6.5.*

Dr. Dagmar Weise  
Abteilung für Innere Medizin  
St. Josefskrankenhaus  
Landhausstr. 25  
69115 Heidelberg  
*Kap. 6.4.*

Prof. Dr. Martin Zeier  
Dr. Christian Morath  
Nierenzentrum Heidelberg  
Universitätsklinikum, Innere Medizin I  
Im Neuenheimer Feld 162  
69120 Heidelberg  
*Kap. 7.*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1.</b>	<b>Nephropathie - Entwicklung und Verlauf bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2</b>	<b>12</b>
1.1.	Veränderung der Albuminausscheidung.....	12
1.2.	Veränderung der glomerulären Filtrationsrate.....	14
1.3.	Inzidenz/Prävalenz verschiedener Nephropathie-Stadien.....	14
1.3.1.	Mikroalbuminurie.....	14
1.3.2.	Makroalbuminurie.....	15
1.3.3.	Terminale Niereninsuffizienz.....	16
1.4.	Prognose proteinurischer Diabetiker.....	17
1.4.1.	Typ 1-Diabetes.....	17
1.4.2.	Typ 2-Diabetes.....	19
<b>2.</b>	<b>Einflussfaktoren des Nephropathieverlaufs</b>	<b>23</b>
2.1.	Genetische Aspekte.....	23
2.2.	Stoffwechseleinstellung.....	24
2.3.	Blutdruck.....	24
2.4.	Proteinaufnahme.....	25
2.5.	Dyslipoproteinämie.....	25
2.6.	Rauchen.....	25
2.7.	Proteinurie.....	26
2.8.	Anämie.....	26
<b>3.</b>	<b>Frühdiagnose der diabetischen Nephropathie</b>	<b>28</b>
3.1.	Entstehung der Albuminurie.....	28
3.2.	Screening und Diagnose der beginnenden diabetischen Nephropathie.....	29
3.3.	Praktische Hinweise.....	30
3.4.	Weiterführende Untersuchungen.....	32
3.5.	Differentialdiagnose.....	32
<b>4.</b>	<b>Begleiterkrankungen und -komplikationen</b>	<b>34</b>
4.1.	Hypertonie.....	34
4.1.1.	Pathogenese.....	34
4.1.2.	Nierenarterienstenose.....	36
4.1.3.	Diagnose.....	36
4.1.4.	Differentialdiagnose.....	37
4.2.	Kardiovaskuläre Komplikationen.....	40
4.2.1.	Typ 1-Diabetes.....	40
4.2.2.	Typ 2-Diabetes.....	41
4.2.3.	Diagnostik kardiovaskulärer Komplikationen bei Diabetikern.....	43
4.3.	Fettstoffwechselstörungen.....	44
4.3.1.	Einleitung.....	44
4.3.2.	Charakteristika der Dyslipidämie bei Diabetes mellitus Typ 2.....	45
4.3.3.	Klinische Signifikanz der Dyslipidämie bei diabetischer Nephropathie.....	47
4.3.4.	Schlussfolgerung.....	49



4.4.	<b>Diabetische Retinopathie</b> .....	51
4.4.1.	Epidemiologie .....	52
4.4.2.	Pathogenese .....	52
4.4.3.	Klinisches Bild und Diagnostik .....	53
4.4.4.	Therapieoptionen .....	54
4.5.	<b>Anämie</b> .....	56
4.5.1.	Einleitung .....	56
4.5.2.	Anämie als kardiovaskulärer Risikofaktor .....	56
4.5.3.	Anämie-Prävalenz bei Diabetikern mit Nephropathie .....	57
4.5.4.	Ursachen einer Anämie bei diabetischer Nephropathie .....	58
4.5.5.	Klinische Konsequenzen .....	59
4.6.	<b>Harnwegsinfektionen</b> .....	61
4.6.1.	Antibiotische Therapie .....	61
4.6.2.	Prädisponierende Faktoren .....	62
<b>5.</b>	<b>Monitoring des Patienten mit Nephropathie: Was, wie häufig, durch wen?</b>	<b>63</b>
5.1.	Monitoring der Nierenfunktion .....	63
5.2.	Albuminausscheidung .....	64
5.3.	Kontrolle der Stoffwechselführung .....	65
5.4.	Weitere nephrologische Parameter .....	65
5.5.	Begleiterkrankungen .....	65
5.6.	Schnittstellen im Versorgungsmanagement .....	66
<b>6.</b>	<b>Behandlung der diabetischen Nephropathie</b>	<b>68</b>
6.1.	<b>Schulung</b> .....	68
6.1.1.	Einleitung .....	68
6.1.2.	Schulungsstruktur .....	68
6.1.3.	Schulungsprogramme und -inhalte .....	69
6.2.	<b>Diabetestherapie</b> .....	70
6.2.1.	Einfluss der Stoffwechselkontrolle auf die Entwicklung der diabetischen Nephropathie (Primärprävention) .....	70
6.2.2.	Einfluss der Stoffwechselkontrolle auf die Progression der diabetischen Nephropathie (Sekundärprävention) .....	72
6.2.3.	Zielwert des HbA1c .....	74
6.2.4.	Praktische Konsequenzen: Diabetestherapie bei nachlassender Nierenfunktion .....	75
6.2.4.1.	Orale Antidiabetika bei Niereninsuffizienz .....	76
6.2.4.2.	Insulin .....	79
6.2.4.3.	Insulinresistenz .....	80
6.2.4.4.	Störung der Gegenregulation bei Hypoglykämie .....	81
6.2.4.5.	Praktische Konsequenzen .....	81
6.3.	<b>Antihypertensive Therapie</b> .....	84
6.3.1.	Klinische und pharmakologische Aspekte der RAS-Hemmung .....	84
6.3.2.	Einfluss einer antihypertensiven Therapie auf die Nephropathie-Entwicklung (Primärprävention) .....	85
6.3.3.	Antihypertensive Therapie bei bestehender Nierenschädigung (Sekundärprävention) .....	89
6.3.4.	Zielblutdruck und Wahl der Antihypertensiva .....	91
6.3.4.1.	RAS-blockierende Substanzen (ACE-Hemmer, AT <sub>1</sub> -Blocker, Renin-Inhibitor) .....	91
6.3.4.2.	Kalziumantagonisten .....	97
6.4.	<b>Diätetische Maßnahmen</b> .....	100
6.4.1.	Eiweißaufnahme .....	100
6.4.2.	Fettaufnahme .....	103

6.4.3.	Kochsalzverbrauch .....	103
6.5.	<b>Behandlung der Dyslipidämie bei diabetischer Nephropathie .....</b>	<b>105</b>
6.5.1.	Rationale einer lipidsenkenden Therapie .....	105
6.5.2.	Management der Fettstoffwechselstörung bei Diabetikern .....	106
6.5.2.1.	Ernährungs- und Bewegungstherapie (Diät) .....	106
6.5.2.2.	Fibratderivate .....	106
6.5.2.3.	Statine .....	107
6.5.2.4.	Andere Substanzen - Alternativen (Fischöl, Nikotinsäurederivate, ACE-Hemmer) .....	107
6.6.	<b>Behandlung kardiovaskulärer Komplikationen .....</b>	<b>108</b>
6.6.1.	Leitliniengerechte Therapie bei koronarer Herzkrankheit .....	108
6.6.2.	Besondere Aspekte bei Patienten mit Diabetes mellitus und chronischer Herzinsuffizienz .....	109

## **7. Nierenversagen bei Diabetes mellitus - Besondere Aufgaben der Behandlung und Überwachung 111**

7.1.	<b>Die nephrologische Untersuchung des präterminal niereninsuffizienten Diabetikers .....</b>	<b>111</b>
7.2.	<b>Nierenersatztherapie bei urämischen Diabetikern .....</b>	<b>112</b>
7.2.1.	Hämodialyse .....	112
7.2.2.	Spezielle Probleme des Diabetikers an der Dialyse .....	113
7.2.3.	Erythropoietin und Eisensubstitution bei urämischen Diabetikern .....	114
7.2.4.	Malnutrition .....	115
7.2.5.	Infektionen .....	115
7.2.6.	Knochenerkrankungen und die Bedeutung der Normalisierung des Serum-Phosphat-Spiegels ..	116
7.2.7.	Kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD) bei Diabetikern .....	117
7.3.	<b>Nieren- und Pankreastransplantation .....</b>	<b>117</b>
7.4.	<b>Prognose des Diabetikers an der Nierenersatztherapie .....</b>	<b>118</b>
7.4.1.	Hämodialyse .....	118
7.4.2.	CAPD .....	119
7.4.3.	Nierentransplantation .....	119
7.4.4.	Kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation beim Typ 1-Diabetiker .....	120

## **8. Spezielle klinische Aspekte bei Patienten mit Nephropathie 124**

8.1.	<b>Schwangerschaft bei diabetischer Nephropathie .....</b>	<b>124</b>
8.1.1.	Verlauf bei normaler Nierenfunktion .....	124
8.1.2.	Verlauf bei eingeschränkter Nierenfunktion .....	125
8.1.3.	Entbindung und perinatale Morbidität .....	125
8.1.4.	Langzeitentwicklung der Kinder .....	126
8.2.	<b>Bildgebende Diagnostik .....</b>	<b>127</b>
8.2.1.	Röntgenkontrastmittelgestützte bildgebende Diagnostik .....	127
8.2.2.	Alternative bildgebende Verfahren .....	130
8.3.	<b>Rehabilitation bei Patienten mit Diabetes mellitus und Nierenerkrankung .....</b>	<b>132</b>
8.3.1.	Indikationen .....	133
8.3.2.	Rehabilitation bei Patienten mit Diabetes und Nierenerkrankungen .....	133
8.3.3.	Rehabilitation im Dialysestadium .....	134
8.3.4.	Rehabilitation nach Nieren (Pankreas)-transplantation .....	134
8.3.5.	Gesundheitstraining bei Diabetikern mit Nephropathie .....	134
8.3.6.	Berufliche Rehabilitation .....	135
8.3.7.	Nachhaltigkeit .....	135

# 1. Nephropathie - Entwicklung und Verlauf bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2

Der Verlauf der diabetischen Nephropathie ist im wesentlichen charakterisiert durch Veränderungen der Albuminausscheidung im Urin und der glomerulären Filtrationsrate (Abb. 1.1).

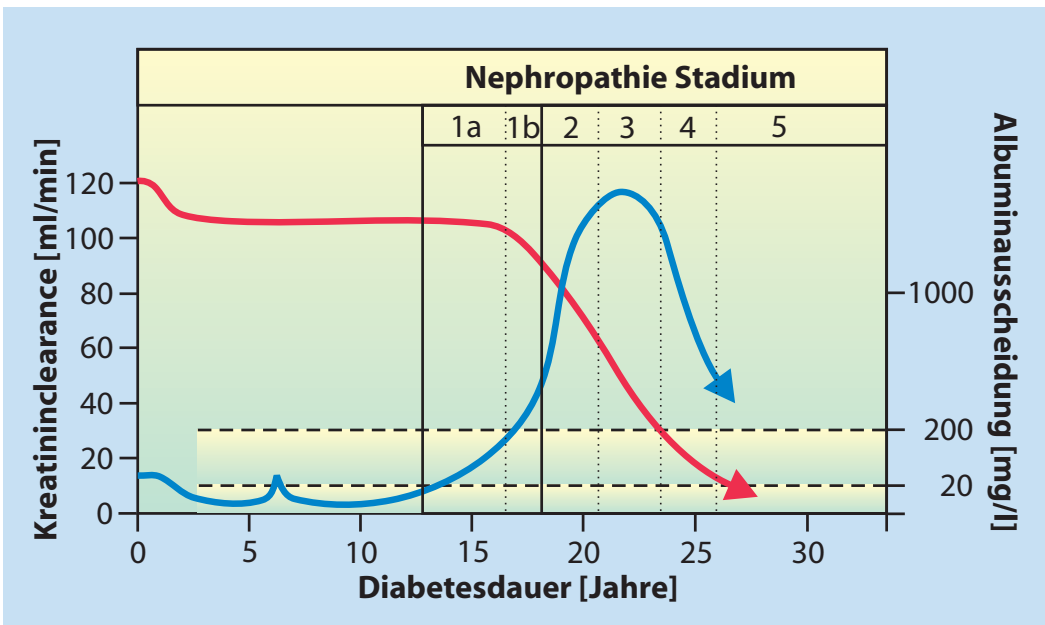
Außerdem entwickeln sich eine Reihe anderer klinischer Veränderungen, wie z.B. Hypertonie, Hyperlipoproteinämie oder Anämie. Ein weiteres Kennzeichen ist, dass, z.B. bei entsprechender Intervention, die Nephropathie-Entwicklung zum Stehen kommen oder sich auch - zumindest teilweise, zurückbilden kann. Da Patienten mit diabetischer Nephropathie ein sehr hohes kardiovaskuläres Risiko besitzen, kann die Nephropathie-Entwicklung auch frühzeitig durch Tod beendet werden, ohne dass das Stadium der Niereninsuffizienz erreicht wurde.

Beim Typ 1-Diabetes ist der Krankheitsverlauf gut definiert. Patienten mit Typ 2-Diabetes weisen einen ähnlichen Verlauf auf, er kann jedoch wegen des oft unklaren Beginns des Diabetes und anderer bereits vorhandener Einflussfaktoren wie Hochdruck, Alter oder Rasse Besonderheiten aufweisen.

In Anlehnung an die neue Klassifikation chronischer Nierenerkrankungen durch die National Kidney Foundation (1), wurde kürzlich von der Deutschen Diabetesgesellschaft eine neue Einteilung der Stadien der diabetischen Nephropathie vorgenommen (2). Wesentlicher Unterschied zur früheren Mogensen-Klassifikation (3) ist die Einführung der Kreatinin-Clearance als Parameter der Nierenfunktion da das Serumkreatinin die Nierenleistung bekanntlich nur ungenau wiedergibt. Dadurch können die Stadien mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion klar abgegrenzt werden, was z.B. zur Beurteilung der Pharmakokinetik zahlreicher Therapeutika sowie zur Abschätzung des kardiovaskulären Risikos von Bedeutung ist (Tab. 1.1).

## 1.1. Veränderung der Albuminausscheidung

Der typische Verlauf ist in Abb. 1.1 dargestellt.



**Abb. 1.1:** Natürlicher Verlauf der diabetischen Nephropathie; blau: Albuminausscheidung, rot: glomeruläre Filtrationsrate.

Stadium/ Beschreibung	Albuminaus- scheidung (mg/l)	Kreatinin- Clearance (ml/min)	Bemerkungen
Nierenschädigung mit normaler Nierenfunktion			S-Kreatinin im Normbereich
1a. Mikroalbuminurie	20-200	> 90 ml/min	Blutdruck im Normbereich, steigend oder Hypertonie Dyslipidämie, raschere Progression von KHK, AVK, Retinopathie und Neuropathie
1b. Makroalbuminurie	> 200		
Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz			S-Kreatinin normal oder erhöht
2. leichtgradig	> 200	60-89	Hypertonie, Dyslipidämie, Hypoglykämie-Neigung, raschere Progression von KHK, AVK, Retinopathie und Neuropathie, Anämie-Entwicklung, Störung des Knochenstoffwechsels
3. mäßiggradig	abnehmend	30-59	
4. hochgradig		15-29	
5. terminal		<15	

**Tab. 1.1:** Stadien der diabetischen Nephropathie (Neuklassifikation).

Bei Patienten mit Typ 1-Diabetes ist die Albuminausscheidung im Urin bei Diabetesdiagnose in der Regel erhöht.

Nach Einstellung des Stoffwechsels normalisiert sie sich bei den meisten Patienten innerhalb von 3-6 Monaten. Sie bleibt dann i.d.R. während der nächsten Jahren im Normalbereich.

Während Phasen schlechter Stoffwechselkontrolle oder bei gravierenden Begleiterkrankungen kann die Albuminausscheidung jedoch passager wieder ansteigen. Histologische Untersuchungen des Nierengewebes zeigen in diesen Stadien jedoch erste typische Veränderung wie Verdickung der glomerulären Basalmembran und Ausweitung des Mesangiums.

In einer zeitlich sehr weiten Spanne nach Diabetesdiagnose (5-15 Jahre) beginnt bei einem Teil der Patienten die Albuminexkretionsrate (AER) zu steigen. Eine AER-Bereich von 20-200 µg/min wird als Mikroalbuminurie, darüber als Makroalbuminurie bezeichnet.

Das Auftreten einer Mikroalbuminurie ist das erste labormäßig fassbare Zeichen einer glomerulären Schädigung. Da die Albuminausscheidung auch verschiedenen nicht renalen Einflussfaktoren unterliegt und eine größere Tag-zu-Tag-Variation aufweist, wird für die Diagnose der beginnenden Nephropathie eine persistierende Mikroalbuminurie gefordert (☞ Kap. 3.). Das Auftreten einer persistierenden Mikroalbuminurie hat einen hohen prädiktiven Wert für die weitere Progression:

Unter Standardtherapie, d.h. ohne intensivierete Therapiemaßnahmen entwickeln 80 % dieser Patienten in den nächsten 10 Jahren das nächste Nephropathie-Stadium, die Makroalbuminurie (4). Patienten, die erst nach längerer Diabetesdauer (> 15 Jahre) eine Mikroalbuminurie entwickeln, zeigen dagegen meist eine langsamere Progression (5).

Eine Makroalbuminurie entwickelt sich bei einem Teil der Patienten nach 15-25 jähriger Diabetesdauer. Die Proteinurie ist im Gegensatz zur Mikroalbuminurie nicht mehr selektiv, neben Albumin werden eine Vielzahl anderer Proteine ausgeschieden. Die Gesamtproteinausscheidung liegt jedoch meist nicht im nephrotischen Bereich. Wird bei einem Patienten mit Diabetes ein nephrotisches Syndrom festgestellt, ist die weitere Prognose i.d.R. ungünstig.

Bei Patienten mit Typ 2-Diabetes ist das Verhalten der Albuminausscheidung ähnlich. Bei Diabetesdiagnose wird in 20-30 % eine Albuminurie im Mikroalbuminurie-Bereich, bei 8,2 % bereits im Makroalbuminurie-Bereich festgestellt (6, 7). Durch Stoffwechseleinstellung ist eine erhöhte Albuminausscheidung über Wochen und Monaten zwar rückläufig, bleibt jedoch im Gegensatz zum Typ 1-Diabetes bei einem Teil der Patienten bestehen (8). Dies kann Ausdruck einer bereits bestehenden Nierenschädigung durch einen Hypertonus oder durch einen seit längerer Zeit bereits unbekannt bestehenden Diabetes sein.

Wie beim Typ 1-Diabetes sagt eine persistierende Mikroalbuminurie die weitere Progression der Nephropathie vorher, jedoch nicht mit der gleichen Power: Unter Standardtherapie entwickeln 32-42 % der mikroalbuminurischen Typ 2-Diabetiker innerhalb von 4-5 Jahren eine klinisch manifeste Nephropathie (9). Es besteht jedoch eine beträchtliche individuelle Variation (10). Eine Makroalbuminurie ist - im Vergleich zum Typ 1-Diabetes - früher, d.h. nach im Median 16 Jahren bekannter Diabetesdauer nachweisbar. Die kürzere Zeitspanne beruht wahrscheinlich auf der Tatsache, dass der Zeitpunkt der Diabetesdiagnose nicht exakt festgelegt werden kann.

Bei Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes kann sich im Stadium der Niereninsuffizienz die Albuminausscheidung im Endstadium wieder zurückbilden, wenn die Zahl der filtrierenden Glomeruli stark absinkt. Bei Patienten mit Typ 2-Diabetes kann es jedoch auch im Rahmen von Durchblutungsstörungen (renale Ischämie) zu einer Abnahme der Albuminausscheidung bei gleichzeitigem Anstieg der Nierenfunktionswerte kommen.

## 1.2. Veränderung der glomerulären Filtrationsrate

Bei Patienten mit Typ 1-Diabetes ist die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und der renale Plasmafluss (RPF) bei Diabetesdiagnose erhöht. Sonographische Untersuchungen der Niere ergaben meist vergrößerte Volumina. Durch Insulintherapie lassen sich diese Parameter im Verlauf von Wochen und Monaten z.T. wieder normalisieren. Bei 25-40 % der Patienten bleibt die GFR jedoch im Vergleich zu nichtdiabetischen Kontrollen erhöht (11). Die vergrößerten Nieren bilden sich unter verbesserter Stoffwechselkontrolle nur teilweise zurück.

Die GFR bleibt während der folgenden Nephropathiestadien konstant. Nach Auftreten einer Makroalbuminurie (z.T. auch schon bei höhergradiger Mikroalbuminurie), beginnt die Nierenfunktion abzufallen. Nach Untersuchungen aus den 60er und 70er Jahren, in denen keine intensivierten Behandlungsmaßnahmen möglich waren, beträgt der mittlere GFR-Verlust im Schnitt 10 ml/Jahr. Die renale und Lebensprognose der Patienten war in der Vergangenheit in diesem Nephropathiestadium sehr schlecht: 6-10 Jahre

nach dem Auftreten einer Makroalbuminurie hatten die Hälfte der Patienten eine terminale Niereninsuffizienz erreicht oder waren verstorben. Die neuen intensivierten Behandlungsmöglichkeiten haben die Prognose in den letzten 2 Jahrzehnten deutlich verbessert (☞ Kap. 8.).

Beim Typ 2-Diabetes ist die GFR im Vergleich zu nichtdiabetischen Kontrollen zum Zeitpunkt der Diabetesdiagnose erhöht (12). Es wird jedoch nur selten eine GFR über 140 ml/min gemessen. Nach Verbesserung der Stoffwechselsituation normalisiert sich die erhöhte GFR innerhalb von Wochen und Monaten auch bei dieser Patientengruppe.

Ähnlich wie bei Typ 1-Diabetes nimmt die GFR nach Auftreten einer höhergradigen Mikroalbuminurie bzw. Makroalbuminurie kontinuierlich ab, wenn nicht entsprechend interveniert wird. Nach früheren Studien betrug die jährliche GFR-Abnahme rund 10-12 ml/min/Jahr und lag damit ähnlich hoch wie beim Typ 1-Diabetes (13). Die Prognose der Patienten in diesem Nephropathiestadium war ebenfalls schlecht: rund die Hälfte erreichten innerhalb von 7 Jahren eine terminale Niereninsuffizienz oder verstarben. Unter der besseren Stoffwechsel- und Blutdrucktherapie hat sich die Prognose in den letzten Jahren hier ebenfalls wesentlich verbessert (☞ Kap. 8.).

## 1.3. Inzidenz/Prävalenz verschiedener Nephropathiestadien

Die Angaben zur Inzidenz und Prävalenz der verschiedenen Nephropathiestadien sind in der Literatur sehr unterschiedlich. Dies ist durch verschiedene Faktoren bedingt: Untersuchte Patientenpopulation (clinical based, primary care supervision, population based), ethnische Einflüsse, verwendete diagnostische Methoden und Kriterien sowie der sozio-ökonomische Status der untersuchten Population. Die meisten Daten zu Inzidenz und Prävalenz liegen aus dem europäischen Raum und den USA vor.

### 1.3.1. Mikroalbuminurie

Bei Typ 1-Diabetikern wurde in der EURO-DIAB-Studie und in einer "population based" Studie aus Wisconsin eine Mikroalbuminurieprävalenz von 21 % gefunden (14, 15). Niedrigere Prävalenzen werden aus Norwegen und Großbritannien gemel-

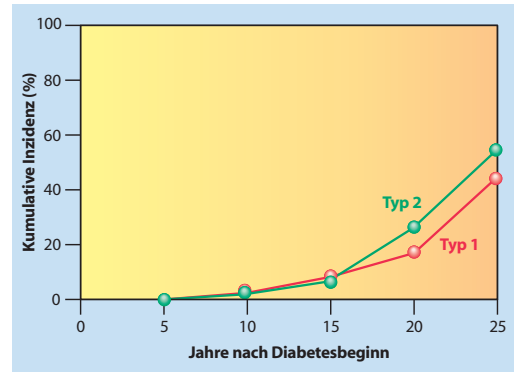
det: 12,5 % und 6,7 % (16, 17). Für den Typ 2-Diabetes sind ähnliche Prävalenzdaten in der europäischen Bevölkerung bekannt. In speziellen ethnischen Gruppen, wie z.B. den Pima-Indianern liegt die Prävalenz wesentlich höher. Die Inzidenz der Mikroalbuminurie wurde in 2 Studien an Typ 1-Diabetikern untersucht. Sie ergab ein jährliches Auftreten einer persistierenden Albuminurie von 1,6-2 % (18, 19). In der DCCT-Studie betrug die Progressionsinzidenz in der Primärpräventionsgruppe (= Patienten ohne Retinopathie und einer Diabetesdauer < 5 Jahre) 0,9 %/Jahre unter konventioneller und 0,4 %/Jahre unter intensiver Therapie. Die entsprechenden Zahlen für die sog. Sekundärpräventionsgruppe (= Patienten mit Retinopathie und Diabetesdauer unter 15 Jahren) lagen höher: 2,53 bzw. 1,1 % (20). Das Auftreten einer Mikroalbuminurie ist nicht zwangsläufig mit einer Progredienz zur Makroalbuminurie verknüpft. Beobachtungsstudien über sechs bis zehn Jahre an mikroalbuminurischen Typ1-Diabetikern ergaben eine kumulative Regressionsrate von 58 % bzw. 16 % (20a, 20b). Prädiktoren einer Normalisierung der erhöhten Albuminexkretionsrate waren gute Stoffwechsel und Blutdruckeinstellung sowie eine nur geringgradig erhöhte Albuminausscheidungsrate. Bei Patienten mit Typ-2 Diabetes und Mikroalbuminurie wurden ähnliche Befunde erhoben (20c).

### 1.3.2. Makroalbuminurie

Die Angaben zur Prävalenz einer Makroalbuminurie schwanken bei Typ 1- und Typ 2-Diabetikern zwischen 5 und 30 %. Meist wurden in diesen Studien nur eine Spontan-Urin-Probe untersucht, die eine hohe Rate falsch positiver besitzt. Daher gibt die kumulative Inzidenz die klinische Bedeutung der klinisch manifesten Nephropathie besser wieder.

Für Patienten mit Typ 1-Diabetes ergaben Studien in Europa und USA eine kumulative Inzidenz von rund 20 % nach 20-jähriger Diabetesdauer (13, 21). Für Patienten mit Typ 2-Diabetes liegen ähnliche Ergebnisse vor: In einer amerikanischen Studie an 1.131 Patienten lag sie nach 20-jähriger Diabetesdauer bei 24,6 %, in einer deutschen Untersuchung bei 27 % (22, 23). Die Entwicklung der diabetischen Nephropathie ist damit bei Typ 2-Diabetikern sehr ähnlich wie bei Typ 1-Diabetikern, zumindest in den westlichen Bevölkerungs-

gruppen (Abb. 1.2). Bei einigen ethnischen Gruppen wurde jedoch z.T. wesentlich höhere kumulative Inzidenzen beschrieben, wie z.B. bei den Pima-Indianern (50 % nach 20-jähriger Diabetesdauer).

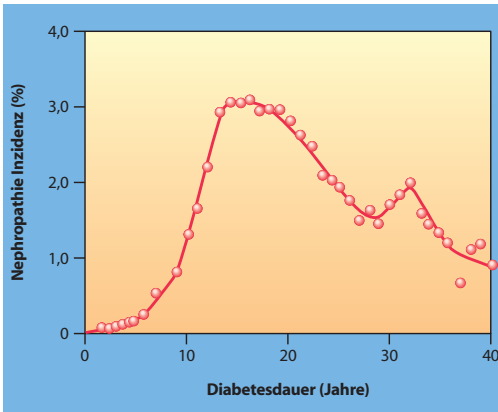


**Abb. 1.2:** Kumulative Inzidenz einer persistierenden Proteinurie bei Typ 1- und Typ 2-Diabetikern einer Klinik-Cohorte (nach [13]).

Die jährliche Progressionsrate von der Mikro- zur Makroalbuminurie zeigt Tab. 1.2. Die großen Schwankungen in den einzelnen Untersuchungen sind durch ethnische Faktoren, unterschiedliche Diabetesdauer und vor allem die durchgeführte Therapie zu erklären. Im Schnitt entwickelten 7,5 % der mikroalbuminurischen Typ 1- und 5,9 % der mikroalbuminurischen Typ 2-Diabetiker pro Jahr eine Makroalbuminurie (23). Wie in Abb. 1.3 dargestellt, werden 2 Inzidenz-Peaks beschrieben, einen nach 16 Jahren Diabetesdauer und einen kleineren nach 32 Jahren (21). Nach dieser Zeit ist das Risiko für die Neuentwicklung einer klinisch manifesten Nephropathie offenbar gering.

Autor	Jahr	n	Beobachtungsdauer/ Jahre	Patienten mit Makro- albuminurie (%/Jahre)
<b>Typ 1-Diabetes</b>				
Viberti et al	1994	46	2	13
Laffel et al	1995	70	2	9,3
Crepaldi et al	1998	34	3	6,9
Euclid Study Group	1997	34	2	10,2
Mathiesen et al	1991	23	4	7,5
Prima Study Group	2001	18	2	0
Atlantis Study Group	2000	46	2	5,5
<b>Type 2-Diabetes</b>				
Mogensen et al	1984	59	9	24
Nelson et al	1996	50	4	9,3
Ravid et al	1996	49	5	8,4
Gaede et al	1999	80	4	5,8
Ahmad et al	1997	51	5	4,8
Estacio et al	2000	150	5	4,0
HOPE Study Group	2000	1140	4,5	4,5
Parving et al	2001	201	2	7,5
Parving et al	2001	86	5	7,0

**Tab. 1.2:** Progression von Mikro- zur Makroalbuminurie (nach 23).



**Abb. 1.3:** Jährliche Inzidenz der diabetischen Nephropathie in Abhängigkeit von der Diabetesdauer bei Typ 1-Diabetikern (nach [21]).

Neuere Untersuchungen zeigen, dass die Inzidenz der Nephropathie bei Typ 1-Diabetikern abnimmt. In einer schwedischen Untersuchung entwickelten Patienten, die zwischen 1961 und 1965 an einem Typ 1-Diabetes erkrankten, in 38 % eine persistierende Proteinurie nach 20 Jahren. Bei Patienten, die zwischen 1971 und 1975 erkrankten lag dieser Prozentsatz bei nur 9 % (24). Ähnliche Befunde werden auch aus anderen Ländern gemel-

det (25, 26). Dieser positive Trend wird allgemein als Konsequenz der besseren Typ 1-Diabetes-therapie angesehen. Entsprechende Befunde für den Typ 2-Diabetes sind noch spärlich (26a).

### 1.3.3. Terminale Niereninsuffizienz

Die Befunde zur Inzidenz der Niereninsuffizienz bei Typ 1-Diabetikern schwanken erheblich, was vor allem durch die unterschiedliche Definition einer Niereninsuffizienz und der unterschiedlichen Zeitperioden bedingt ist: 8 % nach 25-jähriger Diabetesdauer in der Populationsbasierten Studie aus Rochester (27), 21 % nach 35-jähriger Diabetesdauer in einer klinikbasierten Kohortenstudie (28), 18 % in einer schwedischen Kohorte nach 15-jähriger Diabetesdauer (29).

Für den Typ 2-Diabetes gibt es heute zahlreiche Hinweise, dass das Risiko der Niereninsuffizienz bzw. einer Nierenersatztherapie ähnlich ist wie beim Typ 1-Diabetes. Abb. 1.4 zeigt die kumulative Prävalenz einer Niereninsuffizienz von Patienten mit Typ 1- und Typ 2-Diabetes nach Auftreten einer Proteinurie: der Verlauf ist absolut identisch. Ähnliche Befunde liegen auch von einer Populationsstudie aus Rochester vor (27).