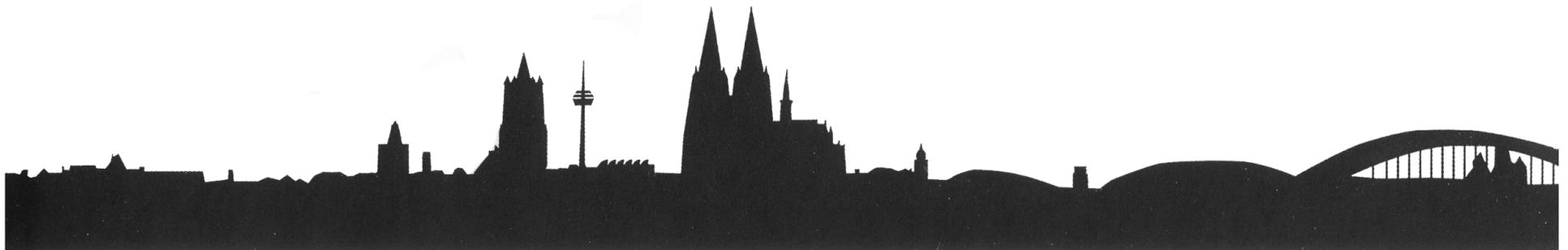


Diabetische Nephropathie

Manfred Pollok

**Klinik IV für Innere Medizin: Nephrologie und
Allgemeine Innere Medizin, Uniklinik Köln**



Maria E., 61 Jahre

61-jährige Frau mit langjähriger Hypertonie und Typ 2 Diabetes mellitus sucht Sie zur Kontrolle auf. Aktuelle Medikation: Amaryl 2 mg, Norvasc 5 mg.

Körperliche Untersuchung: T 37°C, HF 80, BD 165/90, Adipositas, BMI 32, keine Auffälligkeiten, keine Ödeme.

EKG: SR, keine signifikanten ELS, pos. Sokolow-Lyon-Index und diskrete Repolarisationsstörungen links präkordial. V.a. LV-Hypertrophie.

Labor: BB unauffällig, CK n., Krea 1.2 mg/dl, HbA1c 6.9%. Leberwerte und restliches Labor unauffällig.

Proc.: Was ist zu tun? Fehlt Ihnen etwas?

Was sind Ihre Empfehlungen?

Maria E., 61 Jahre

61-jährige Frau mit langjähriger Hypertonie und Typ 2 Diabetes mellitus sucht Sie zur Kontrolle auf. Aktuelle Medikation: Amaryl 2 mg, Norvasc 5 mg.

Körperliche Untersuchung: T 37°C, HF 80, BD 165/90, Adipositas, BMI 32, keine Auffälligkeiten, keine Ödeme.

EKG: SR, keine signifikanten ELS, pos. Sokolow-Lyon-Index und diskrete Repolarisationsstörungen links präkordial. V.a. LV-Hypertrophie.

Labor: BB unauffällig, CK n., Krea 1.2 mg/dl, HbA1c 6.9%. Leberwerte und restliches Labor unauffällig.

Proc.: Was ist zu tun? Fehlt Ihnen etwas?

Diagnosen:

1) arterielle Hypertonie WHO 2 (LV-Hypertrophie, Therapie !)

Maria E., 61 Jahre

61-jährige Frau mit langjähriger Hypertonie und Typ 2 Diabetes mellitus sucht Sie zur Kontrolle auf. Aktuelle Medikation: Amaryl 2 mg, Norvasc 5 mg.

Körperliche Untersuchung: T 37°C, HF 80, BD 165/90, Adipositas, BMI 32, keine Auffälligkeiten, keine Ödeme.

EKG: SR, keine signifikanten ELS, pos. Sokolow-Lyon-Index und diskrete Repolarisationsstörungen links präkordial. V.a. LV-Hypertrophie.

Labor: BB unauffällig, CK n., Krea 1.2 mg/dl, HbA1c 6.9%. Leberwerte und restliches Labor unauffällig.

Proc.: Was ist zu tun? Fehlt Ihnen etwas?

Was wäre Ihr Ziel?

Diagnosen:

1) arterielle Hypertonie WHO 2 (LV-Hypertrophie, Therapie !)

Maria E., 61 Jahre

61-jährige Frau mit langjähriger Hypertonie und Typ 2 Diabetes mellitus sucht Sie zur Kontrolle auf. Aktuelle Medikation: Amaryl 2 mg, Norvasc 5 mg.

Körperliche Untersuchung: T 37°C, HF 80, BD 165/90, Adipositas, BMI 32, keine Auffälligkeiten, keine Ödeme.

EKG: SR, keine signifikanten ELS, pos. Sokolow-Lyon-Index und diskrete Repolarisationsstörungen links präkordial. V.a. LV-Hypertrophie.

Labor: BB unauffällig, CK n. Krea 1.2 mg/dl, HbA1c 6.9%. Leberwerte und restliches Labor unauffällig

Proc.: Was ist zu tun? Fehlt Ihnen etwas?

Diagnosen:

- 1) arterielle Hypertonie WHO 2 (LV-Hypertrophie, Therapieindikation !)
- 2) chronische Nierenerkrankung, CKD 3

Maria E., 61 Jahre

61-jährige Frau mit langjähriger Hypertonie und Typ 2 Diabetes mellitus sucht Sie zur Kontrolle auf. Aktuelle Medikation: Amaryl 2 mg, Norvasc 5 mg.

Körperliche Untersuchung: T 37°C, HF 80, BD 165/90, Adipositas, BMI 32, keine Auffälligkeiten, keine Ödeme.

EKG: SR, keine signifikanten ELS, pos. Sokolow-Lyon-Index und diskrete Repolarisationsstörungen links präkordial. V.a. LV-Hypertrophie.

Labor: BB unauffällig, CK n., Krea 1.2 mg/dl, HbA1c 6.9%. Leberwerte und restliches Labor unauffällig.

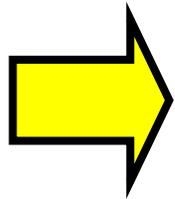
Proc.: Was ist zu tun? Fehlt Ihnen etwas?

**Warum ist es (lebens)wichtig, eine
chronische Nierenerkrankung zu erkennen
(insbesondere beim Diabetiker)?**

Warum ist es (lebens)wichtig, eine chronische Nierenerkrankung zu erkennen (insbesondere beim Diabetiker)?

CKD-Patienten sind durch 2 Gefahren bedroht:
1) Progredienz der Niereninsuffizienz (ESRD)
2) Kardiovaskuläre Komplikationen und Tod

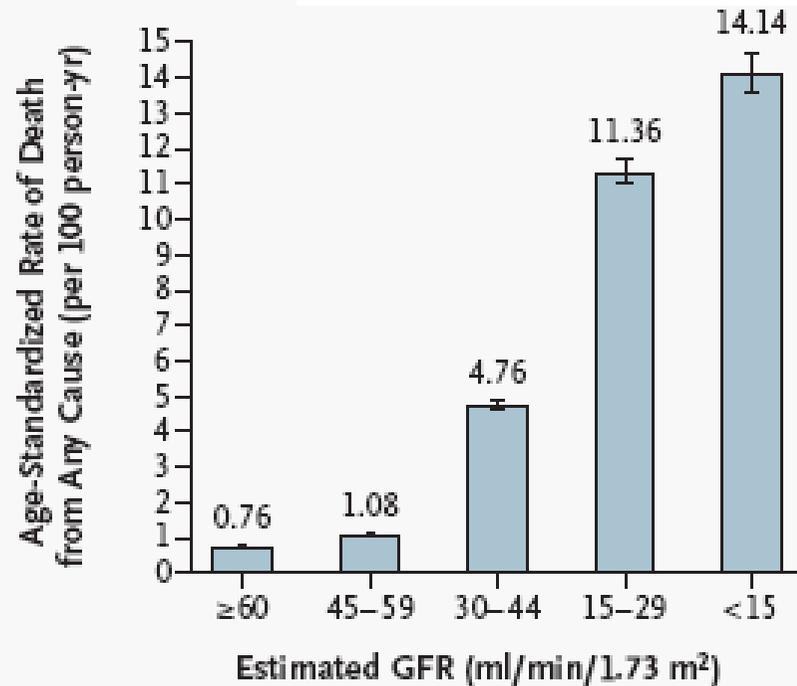
Warum ist es (lebens)wichtig, eine chronische Nierenerkrankung zu erkennen?



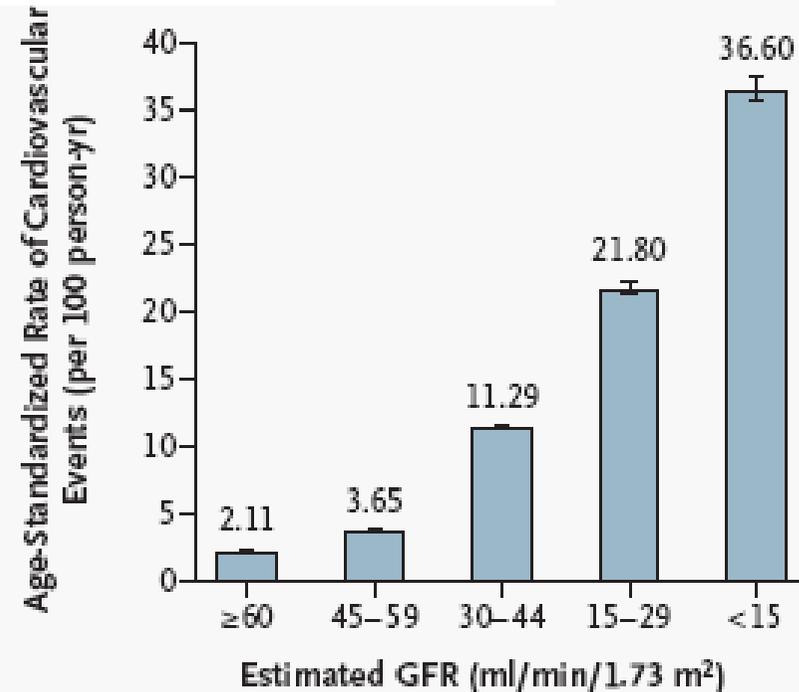
"Chronische Nierenerkrankung (CKD)" gilt heute als potenter, unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor

Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization

Alan S. Go, M.D., Glenn M. Chertow, M.D., M.P.H., Dongjie Fan, M.S.P.H.,
Charles E. McCulloch, Ph.D., and Chi-yuan Hsu, M.D.



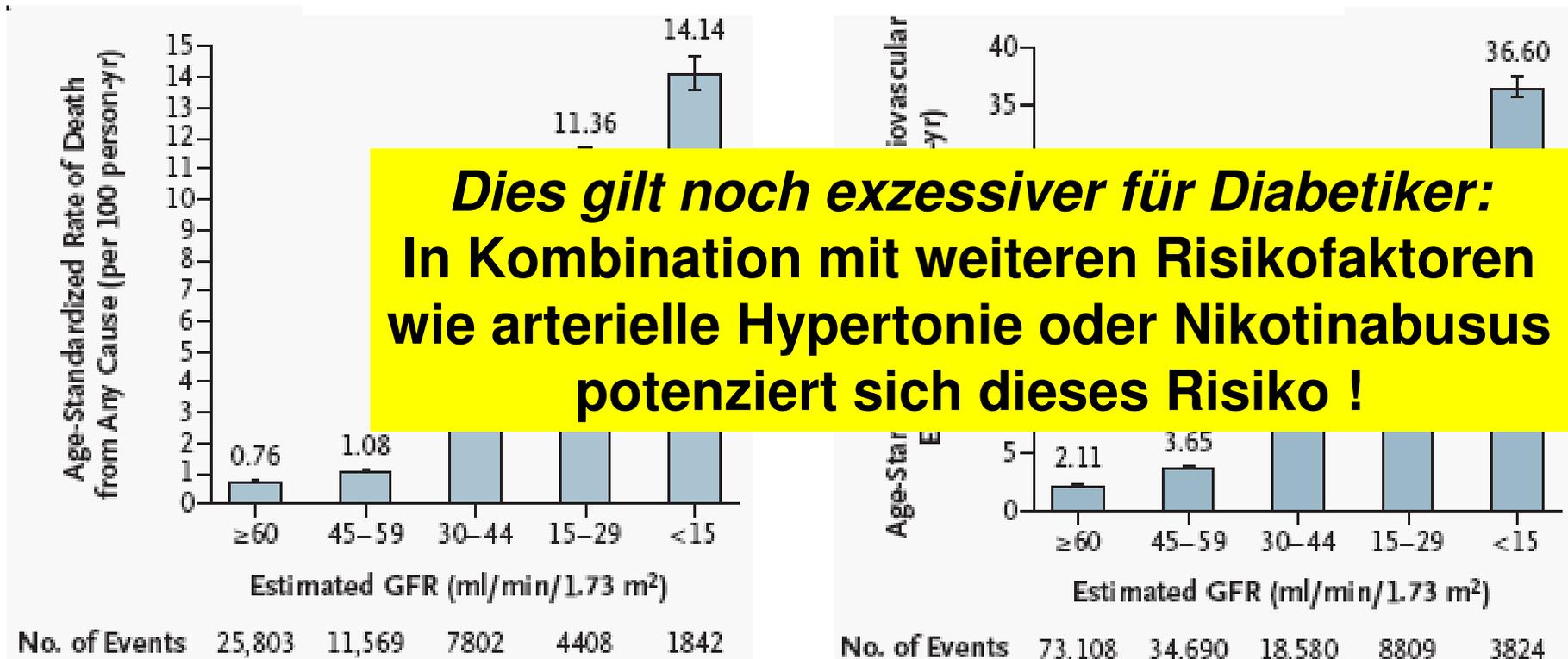
No. of Events 25,803 11,569 7802 4408 1842



No. of Events 73,108 34,690 18,580 8809 3824

Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization

Alan S. Go, M.D., Glenn M. Chertow, M.D., M.P.H., Dongjie Fan, M.S.P.H., Charles E. McCulloch, Ph.D., and Chi-yuan Hsu, M.D.





Das Risiko an einer kardiovaskulären Komplikation bei CKD zu versterben ist viel größer als das Risiko durch die Erkrankung an die Dialyse zu kommen. Die meisten Patienten sterben zuvor ...

Die Chronische Nierenerkrankung ist ein Hochrisiko-Faktor bei Patienten nach Myokardinfarkt

CLINICAL EPIDEMIOLOGY

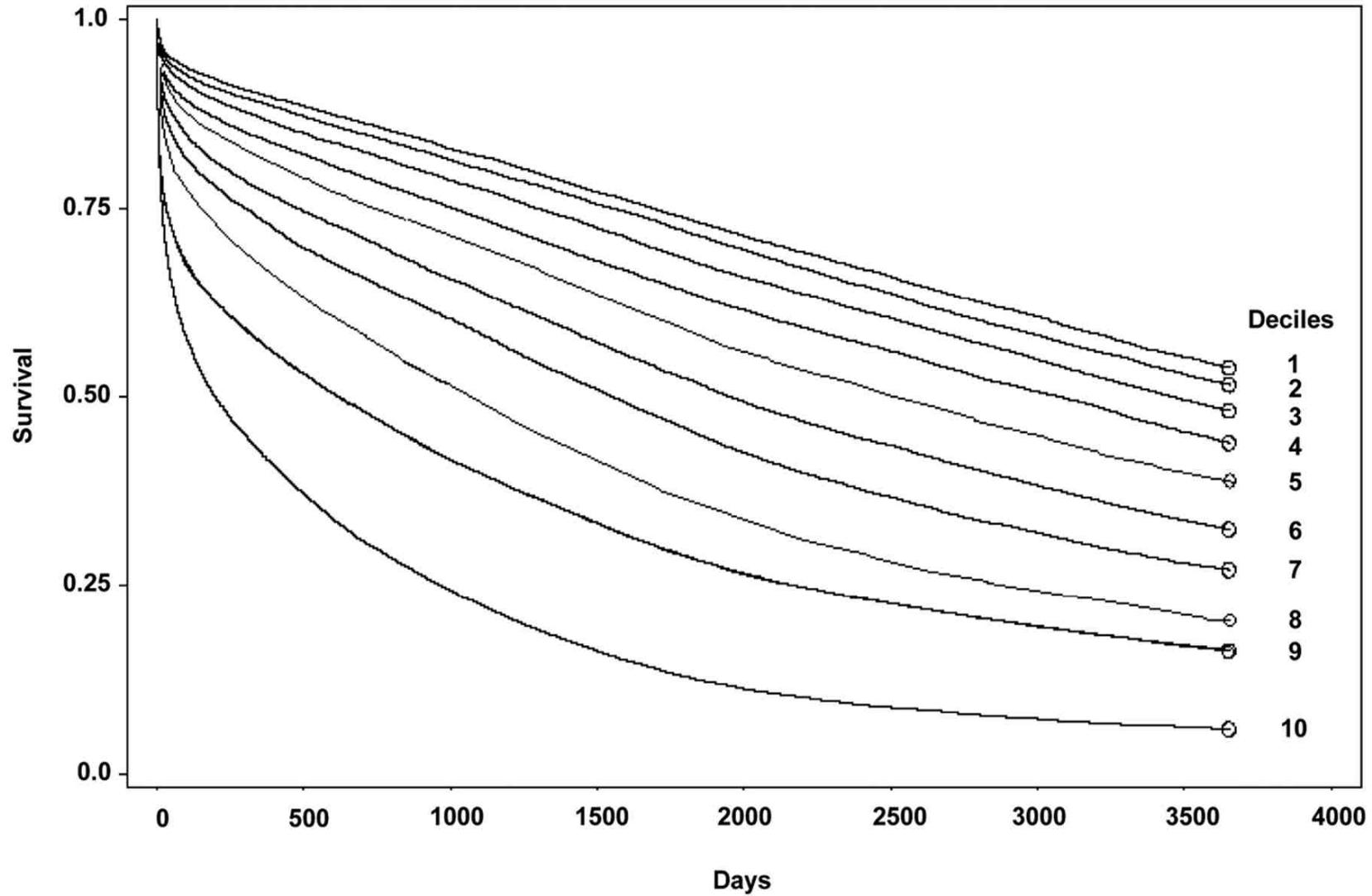
www.jasn.org

Renal Impairment Predicts Long-Term Mortality Risk after Acute Myocardial Infarction

Grace L. Smith,^{*} Frederick A. Masoudi,[†] Michael G. Shlipak,[‡] Harlan M. Krumholz,^{*§} and Chirag R. Parikh^{||}

^{*}Department of Epidemiology and Public Health, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; [†]Division of Cardiology, Denver Health Medical Center, and Division of Cardiology, University of Colorado Health Sciences Center, Denver, and Colorado Foundation for Medical Care, Aurora, Colorado; [‡]General Internal Medicine Section, Medical Service, San Francisco Veterans Affairs Medical Center, and Department of Medicine, University of California, San Francisco, California; [§]Center for Outcomes Research and Evaluation, Yale-New Haven Hospital, Robert Wood Johnson Clinical Scholars Program, and Section of Cardiovascular Medicine, Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut; and ^{||}Section of Nephrology, Department of Internal Medicine, Yale University School of Medicine, New Haven, and Clinical Epidemiology Research Center, Veterans Affairs Medical Center, West Haven, Connecticut

Smith et al. *J Am Soc Nephrol* 2008



**CKD ist ein Hochrisikofaktor
für Tod nach Myokardinfarkt !!**

Die Chronische Nierenerkrankung ist ein Hochrisiko- Faktor für Schlaganfälle

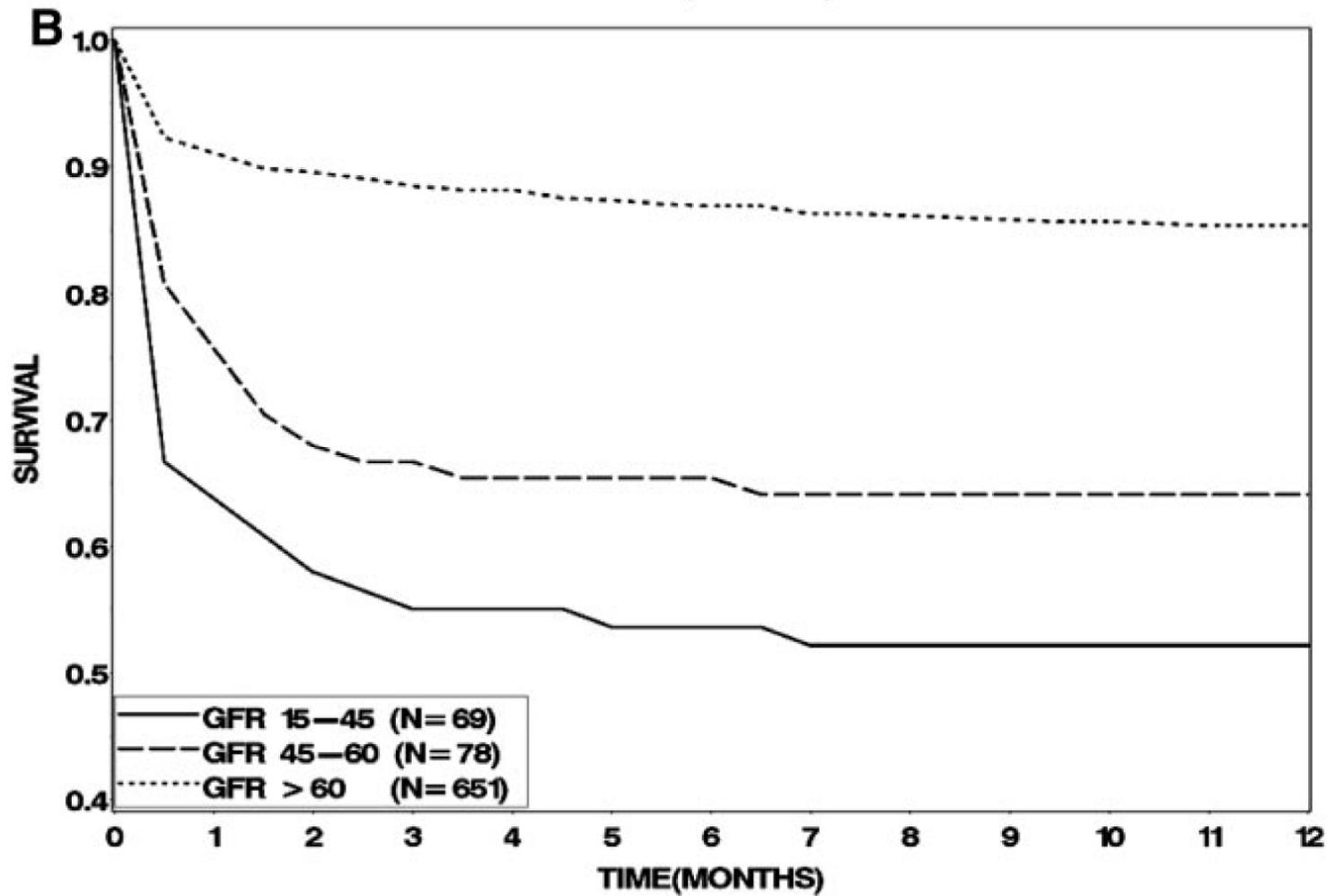
Chronic Kidney Disease and Clinical Outcome in Patients With Acute Stroke

Gilad Yahalom, MD; Roseline Schwartz, MSc; Yvonne Schwammenthal, MD; Oleg Merzeliak, MD;
Maya Toashi, BSc; David Orion, MD; Ben-Ami Sela, PhD; David Tanne, MD

Yahalom et al. (2009) *Stroke*

Mayo clinic, 821 consecutive
patients with acute stroke

Die Chronische Nierenerkrankung ist ein Hochrisiko-Faktor für Schlaganfälle



Wie erkennt man eine CKD im klinischen Alltag?

Erkennen einer chronischen Nierenerkrankung:

- Einschränkung der Nierenfunktion und/oder
- Mikroalbuminurie/Proteinurie

Quantifizierung der Nierenfunktion

Kreatinin i.S. alleine ist nicht gut geeignet für die Abschätzung der Nierenfunktion.

Deshalb: Schätzung der GFR mit Formeln.

ABER: Formeln nur im steady-state korrekt.

Quantifizierung der Nierenfunktion

Cockcroft-Gault Formel zur Abschätzung der GFR:

Berechnung der Glomerulären Filtrationsrate:

Normale GFR: 125 ml/min (auf jeden Fall >90 ml/min)

$$\frac{140 - \text{Lebensalter}}{\text{Serum Kreatinin}} \times \frac{\text{Gewicht}}{72\text{Kg}} \quad (\times 0,85)$$

↑
Für Frauen

Quantifizierung der Nierenfunktion

Cockcroft-Gault Formel zur Abschätzung der GFR:

Berechnung der Glomerulären Filtrationsrate:

Normale GFR: 125 ml/min (auf jeden Fall >90 ml/min)

Bei unserer Patientin (Kreatinin 1.2 mg/dl) ergibt die Berechnung eine GFR von **46 ml/min** und somit eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion.

Quantifizierung der Nierenfunktion

Cockcroft-Gault Formel zur Abschätzung der GFR:

Berechnung der Glomerulären Filtrationsrate:

Normale GFR: 125 ml/min (auf jeden Fall >90 ml/min)

Bei unserer Patientin (Kreatinin 1.2 mg/dl) ergibt die Berechnung eine GFR von **46 ml/min** und somit eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion.

Damit gehört unsere Patientin in eine Hochrisiko-Gruppe für ein kardiovaskuläres Ereignis !!

Quantifizierung der Nierenfunktion

65-jährige Diabetikerin (BMI 28):

Nov. 2007: Krea 0.7 *okay*

Quantifizierung der Nierenfunktion

65-jährige Diabetikerin (BMI 28):

Nov. 2007: Krea 0.7 *okay*

Nov. 2008: Krea 1.1 *okay ?*

Quantifizierung der Nierenfunktion

65-jährige Diabetikerin (BMI 28):

Nov. 2007: Krea 0.7

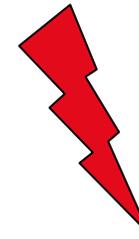
okay

eGFR 93

Nov. 2008: Krea 1.1

okay ?

eGFR 50



Die Patientin hat in einem Jahr 50% ihrer Nierenfunktion verloren durch eine progrediente Nephropathie.

Quantifizierung der Nierenfunktion

Genauere Formeln zur Abschätzung der GFR sind online verfügbar (modifizierte MDRD-Formel)*:

MDRD GFR Calculator - (With SI Units)
by Stephen Z. Fadem, M.D., FACP, FASN

Serum creatinine
 mg/dL $\mu\text{mol/L}$

Creatinine methods recalibrated to be traceable to IDMS.

Age years

Race African American All other races*

Gender Male Female

GFR Value: 49 mL/min/1.73 m²
(Age, Race, Gender, Plasma creatinine)

<http://mdrd.com>

* in jedem Labor verfügbar

Quantifizierung der Nierenfunktion

Einschränkungen der modifizierten MDRD-Formel:

- 1) MDRD nicht geeignet zur Abschätzung einer normalen Nierenfunktion
- 2) Nur für bestimmte Altersgruppen validiert:
Validierung gilt nicht für Kinder und Menschen >75 J
- 3) eGFR-Methoden bei amputierten Patienten schwierig
- 4) weniger gute Performance bei sehr adipösen Patienten

Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung (CKD)

CKD Stadium	GFR (ml/min pro 1.73 m ²)
CKD 1	≥ 90 (Mikroalbuminurie, Proteinurie)
CKD 2	60-89
CKD 3	30-59
CKD 4	15-29
CKD 5	< 15

Stadieneinteilung der chronischen Nierenerkrankung (CKD)

CKD Stadium	GFR (ml/min pro 1.73 m ²)
CKD 1	≥ 90 (Mikroalbuminurie, Proteinurie)
CKD 2	60-89
CKD 3	30-59
CKD 4	15-29
CKD 5	< 15

unserer Patientin:
MDRD 49 ml/min
→ CKD 3

Diagnosen:

- 1) arterielle Hypertonie WHO 2 (LV-Hypertrophie, Therapieindikation !)
- 2) chronische Nierenerkrankung, CKD 3

Maria E., 61 Jahre

61-jährige Frau mit langjähriger Hypertonie und Typ 2 Diabetes mellitus sucht Sie zur Kontrolle auf. Aktuelle Medikation: Amaryl 2 mg, Norvasc 5 mg.

Körperliche Untersuchung: T 37°C, HF 80, RD 165/90

Adipositas

EKG: S

und dis

Hypertro

Labor:

Leberw

Proc.: Was ist zu tun? Fehlt Ihnen etwas?

Wichtigste Botschaft für heute:

Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (zumindest ab CKD 2-3) müssen spezifisch behandelt werden und dürfen nicht unbehandelt bleiben.

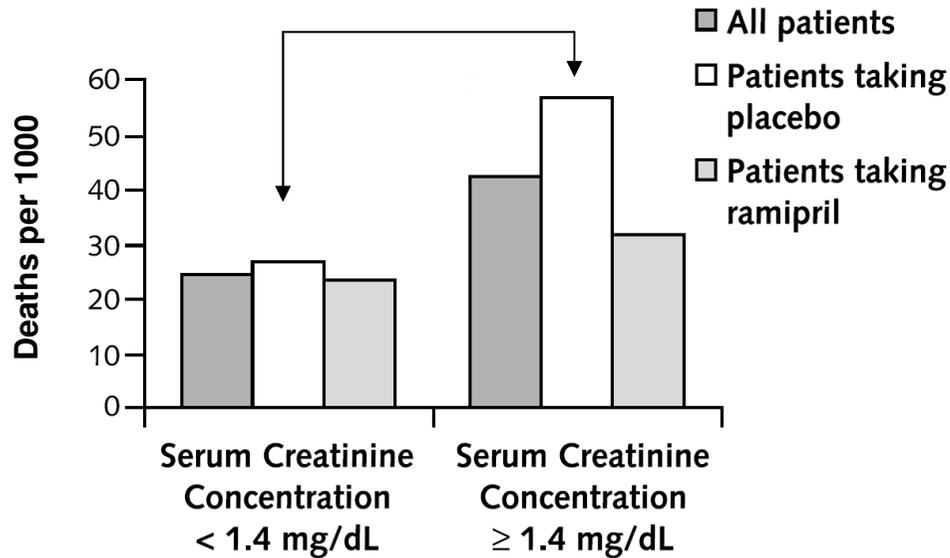
Dies gilt insbesondere für Diabetiker.

Dies trifft aber auch bereits ab CKD 1 beim (Typ 1 und Typ 2) Diabetiker zu (isolierte Mikroalbuminurie):

Patienten mit Mikroalbuminurie haben ...

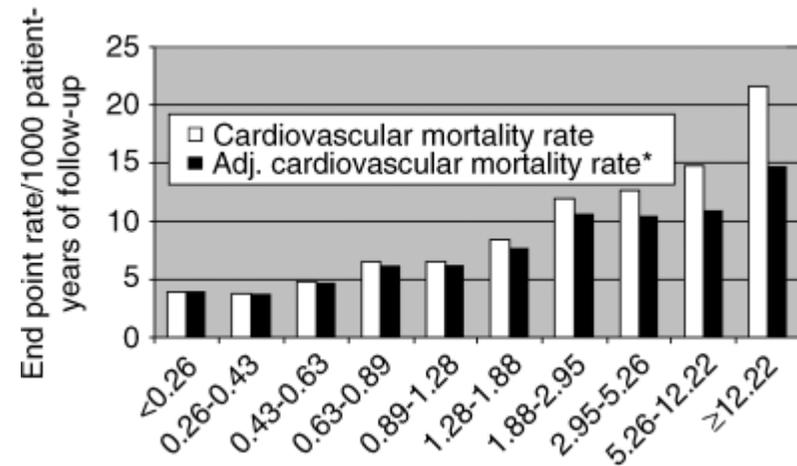
- ... ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko.
- ... ein stark erhöhtes Risiko, nach einem Myokardinfarkt zu versterben.
- ... ein deutlich erhöhtes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis und eine KHK.

Mikroalbuminurie ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Myokardinfarkt, Herztod und Schlaganfall bei Diabetikern und Non-Diabetikern



HOPE Trial

Gerstein et al. (2001) *JAMA*



LIFE Trial

Wachtell et al. (2003) *Ann Int Med*

Eine diabetische Nephropathie manifestiert sich in der Regel durch das Auftreten von Eiweiß im Urin ...

Aber wie soll die Proteinurie detektiert werden?

Diagnosen:

- 1) arterielle Hypertonie WHO 2 (LV-Hypertrophie, Therapieindikation !)
- 2) chronische Nierenerkrankung, CKD 3

Maria E., 61 Jahre

61-jährige Frau mit langjähriger Hypertonie und Typ 2 Diabetes mellitus sucht Sie zur Kontrolle auf. Aktuelle Medikation: Amaryl 2 mg, Norvasc 5 mg.

Körperliche Untersuchung: T 37°C, HF 80, BD 165/90, Adipositas, BMI 32, keine Auffälligkeiten, keine Ödeme.

EKG: SR, keine signifikanten ELS, pos. Sokolow-Lyon-Index und diskrete Repolarisationsstörungen links präkordial. V.a. LV-Hypertrophie.

Labor: BB unauffällig, CK n., Krea 1.2 mg/dl, HbA1c 6.9%. Leberwerte und restliches Labor unauffällig.

Proc.: Was ist zu tun? Fehlt Ihnen etwas?

**Albuminurie,
Proteinurie ?**

**Zur korrekten Abklärung gehört auch
die quantitative Bestimmung der Proteinurie !!**

**Wie quantifizieren wir
die Eiweißausscheidung?**

Quantifizierung der Proteinurie?

- 1) 24 h-Sammelurin (nicht unproblematisch wegen häufiger Sammelfehler). Immer Qualitätskontrolle.

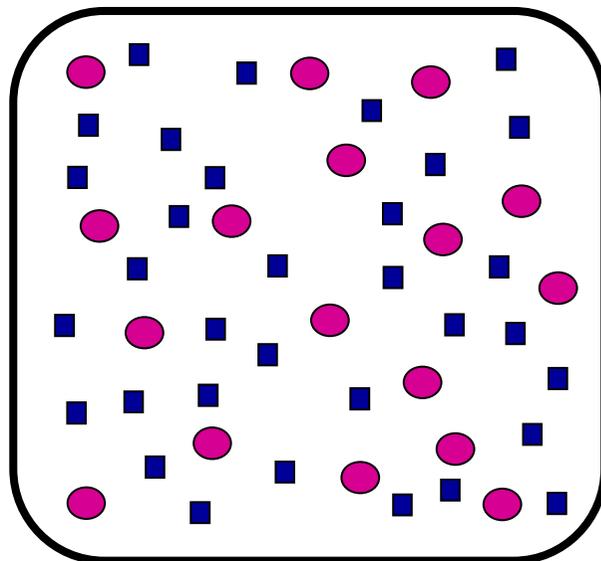
24 h-Sammelurin ist im Praxis-Alltag unhandlich und bedeutet viel Rechnerei !

Immer Plausibilitätskontrolle:

- 1) **Kreatinin-Ausscheidung pro Tag:**
Krea-Soll Mann: $28 - 0.2 \times \text{Alter}$ (mg/kg/24h)
Krea-Soll Frau: $23.8 - 0.17 \times \text{Alter}$ (mg/kg/24h)
- 2) **Krea-Clearance mit Cockcroft-Gault oder MDRD-Formel vergleichen**
- 3) **Korrektur der Proteinurie auf die Kreatinin-Ausscheidung, Proteinurie nach 24h-SU x Krea-Soll/Krea-Ist**

Quantifizierung der Proteinurie?

- 1) 24 h-Sammelurin (nicht unproblematisch wegen häufiger Sammelfehler). Immer Qualitätskontrolle.
- 2) In der Praxis weit praktikabler und vollkommen ausreichend: **Eiweiß-Kreatinin-Quotient im Spot-Urin**

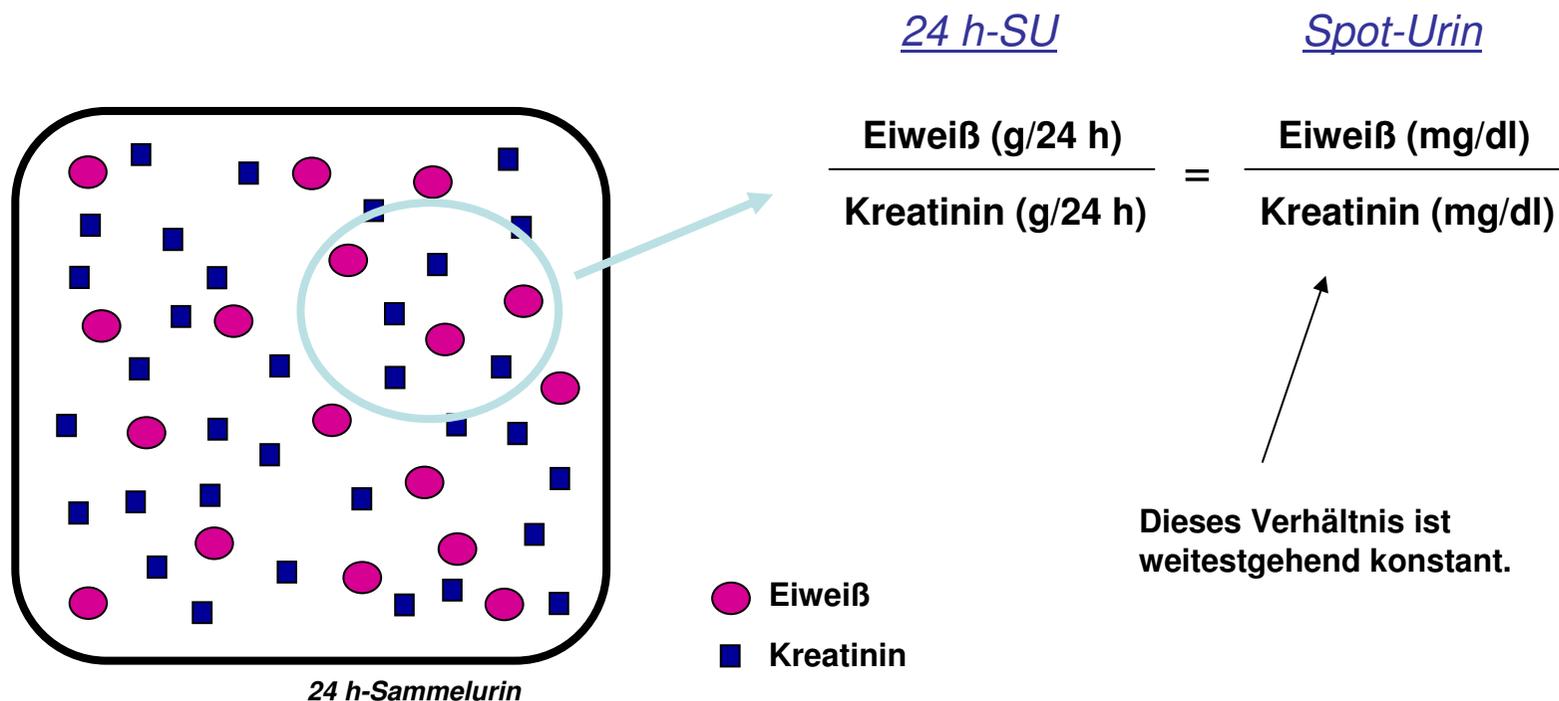


24 h-Sammelurin



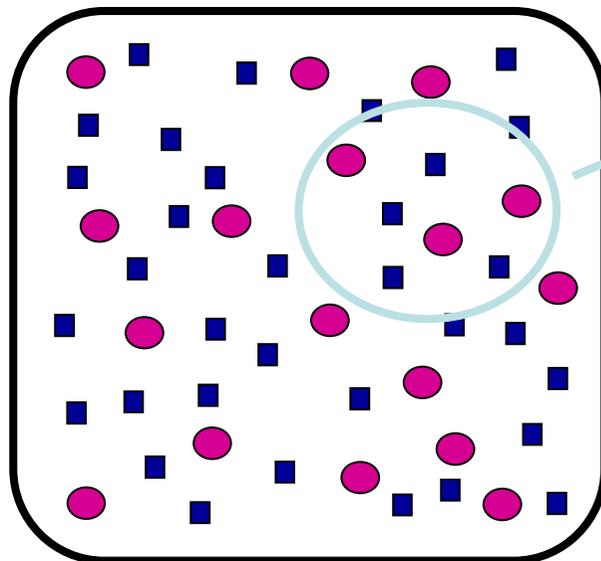
Quantifizierung der Proteinurie?

- 1) 24 h-Sammelurin (nicht unproblematisch wegen häufiger Sammelfehler). Immer Qualitätskontrolle.
- 2) In der Praxis weit praktikabler und vollkommen ausreichend: **Eiweiß-Kreatinin-Quotient im Spot-Urin**



Quantifizierung der Proteinurie?

- 1) 24 h-Sammelurin (nicht unproblematisch wegen häufiger Sammelfehler). Immer Qualitätskontrolle.
- 2) In der Praxis weit praktikabler und vollkommen ausreichend: **Eiweiß-Kreatinin-Quotient im Spot-Urin**



24 h-Sammelurin

● Eiweiß
■ Kreatinin

$$\frac{\text{Eiweiß (g/24 h)}}{\text{Kreatinin (g/24 h)}} = \frac{\text{Eiweiß (mg/dl)}}{\text{Kreatinin (mg/dl)}}$$

$$\frac{\text{Eiweiß (g/24 h)}}{1 \text{ g/24h}} = \frac{\text{Eiweiß (mg/dl)}}{\text{Kreatinin (mg/dl)}}$$

Quantifizierung der Proteinurie?

- 1) 24 h-Sammelurin (nicht unproblematisch wegen häufiger Sammelfehler). Immer Qualitätskontrolle.
- 2) In der Praxis weit praktikabler und vollkommen ausreichend: **Eiweiß-Kreatinin-Quotient im Spot-Urin**

Take-home message:

Der Eiweiß-Kreatinin-Quotient (beides in mg/dl) im Spot-Urin beschreibt sehr gut die 24 h-Eiweißausscheidung.

Quantifizierung der Proteinurie?

- 1) 24 h-Sammelurin (nicht unproblematisch wegen häufiger Sammelfehler). Immer Qualitätskontrolle.
- 2) In der Praxis weit praktikabler und vollkommen ausreichend: **Eiweiß-Kreatinin-Quotient im Spot-Urin**

Take-home message:

**Das gleiche gilt für die Mikroalbuminurie beim Diabetiker.
Pathologisch: > 0.03 (d.h. > 30 mg/24 h).**

**Uneingeschränkt bestes Screeningverfahren
(Eknoyan et al., AJKD 2003, Zelmanovitz et al., Diabetes care 1997) !**

Quantifizierung der Proteinurie?

- 1) 24 h-Sammelurin (nicht unproblematisch wegen häufiger Sammelfehler). Immer Qualitätskontrolle.
- 2) In der Praxis weit praktikabler und vollkommen ausreichend: **Eiweiß-Kreatinin-Quotient im Spot-Urin**

Patientin: Krea i.U. 42 mg/dl, Eiweiß. i.U. 61,2 mg/dl
Albumin/Krea-Quotient = 0,085 g/g Krea

**entsprechend etwa 1.45 g/g Krea
= Proteinurie von etwa 1.5 g/Tag**

Zur Basisabklärung des Diabetikers sollte immer eine quantitative Bestimmung der Proteinurie gehören (mind. 1x/Jahr sinnvollerweise als Screening im Spot-Urin, Eiweiß, Albumin, Krea).

- 1) **Arterielle Hypertonie**
- 2) **Chronische Nierenerkrankung CKD 3**
- 3) **Proteinurie bei V.a. diabetische Nephropathie**

Maria E., 61 Jahre

61-jährige Frau mit langjähriger Hypertonie und Typ 2 Diabetes mellitus sucht Sie zur Kontrolle auf. Aktuelle Medikation: Amaryl 2 mg, Norvasc 5 mg.

Körperliche Untersuchung: T 37°C, HF 80, BD 165/90, Adipositas, BMI 32, keine Auffälligkeiten, keine Ödeme.

EKG: SR, keine signifikanten ELS, pos. Sokolow-Lyon-Index und diskrete Repolarisationsstörungen links präkordial. V.a. LV-Hypertrophie.

Labor: BB unauffällig, CK n., Krea 1.2 mg/dl, HbA1c 6.9%. Leberwerte und restliches Labor unauffällig.

Proc.: Was ist zu tun? Fehlt Ihnen etwas?

- 1) Arterielle Hypertonie**
- 2) Chronische Nierenerkrankung CKD 3**
- 3) Proteinurie bei V.a. diabetische Nephropathie**

häufigste Differentialdiagnose:

vaskuläre Nephropathie im Sinne einer Nephrosklerose bei langjährigem Hypertonus oder der ischämischen Nephropathie bei NAST

Was ich mit Ihnen besprechen möchte ...



Ein paar Worte zur Pathogenese der diabetischen Nephropathie (für den Alltag)



Was machen wir mit unserer Patientin?

Pathogenese der diabetischen Nephropathie

- o 20-40% aller Diabetiker entwickeln im Laufe ihres Lebens eine diabetische Nephropathie.
- o Die diabetische Nephropathie ist die Hauptursache für die Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz.
Mauerer, S.M. ; J Clin Invest (1984) 74:1143
- o Die Mortalität im ersten Jahr nach Dialysebeginn ist bei Diabetikern um 21% höher als bei Nicht-Diabetikern. Nach fünf Jahren immer noch um 15%.
Remuzzi, G.; N Engl J Med (2002) 246:1145
- o Nach 2 Jahren sind 50% der Diabetiker an Dialyse verstorben. Dabei könnte das Nierenversagen häufig vermieden werden.

Diabetische Nephropathie

Risikofaktoren

- genetische Prädisposition
- Diabetesdauer
- schlechte Blutzuckerkontrolle
- erhöhte glomeruläre Filtrationsrate
- schlechte Blutdruckeinstellung
- erhöhte Lipidspiegel
- Nikotinabusus

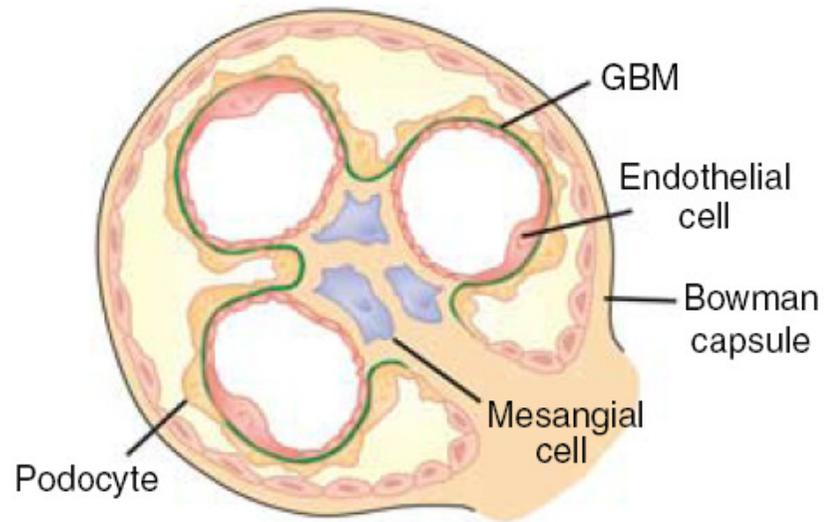
Diabetische Nephropathie

Differentialdiagnosen bei isolierter Proteinurie

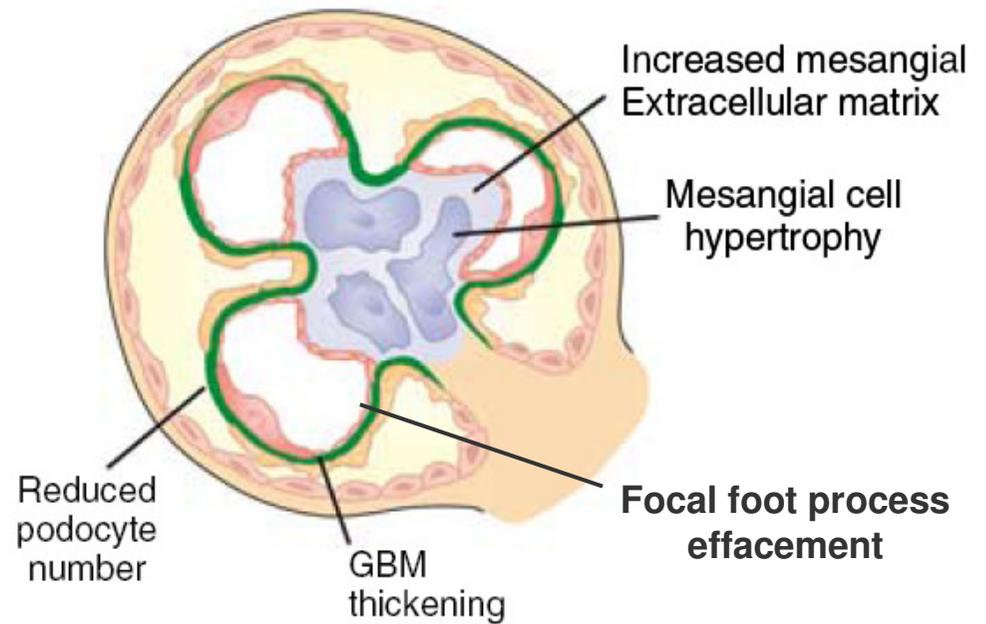
- schwere arterielle Hypertonie
- körperliche Aktivität
- kurzfristige schwere Hyperglykämie
- (Rechts-)Herzinsuffizienz
- Fieber

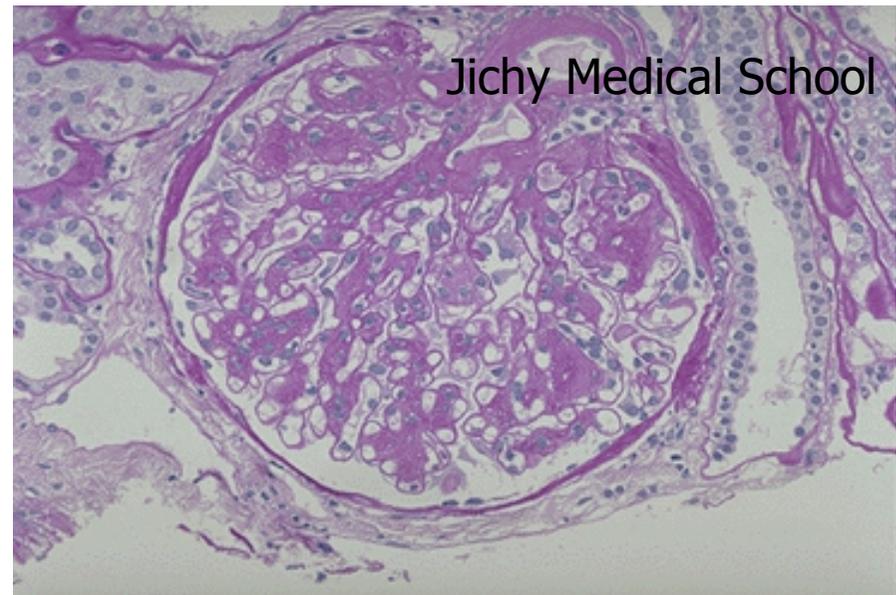
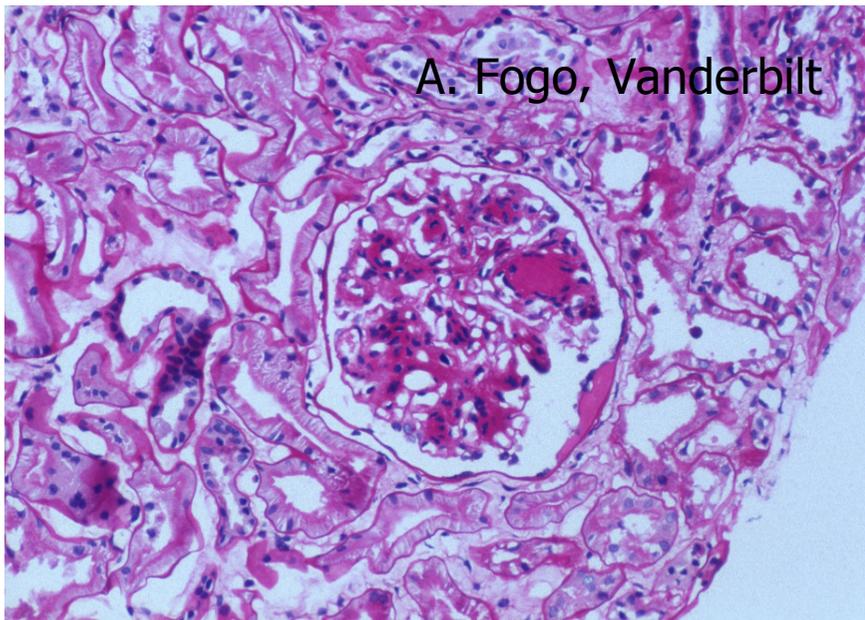
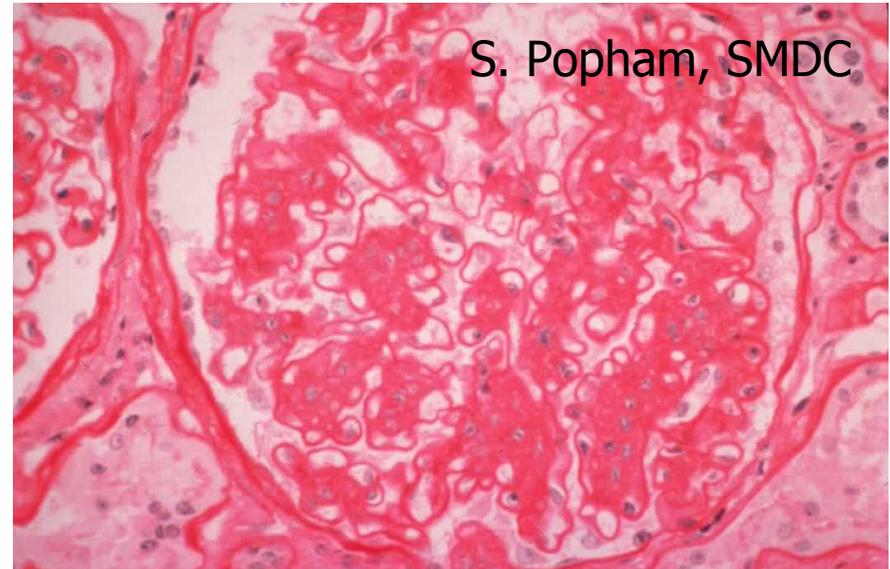
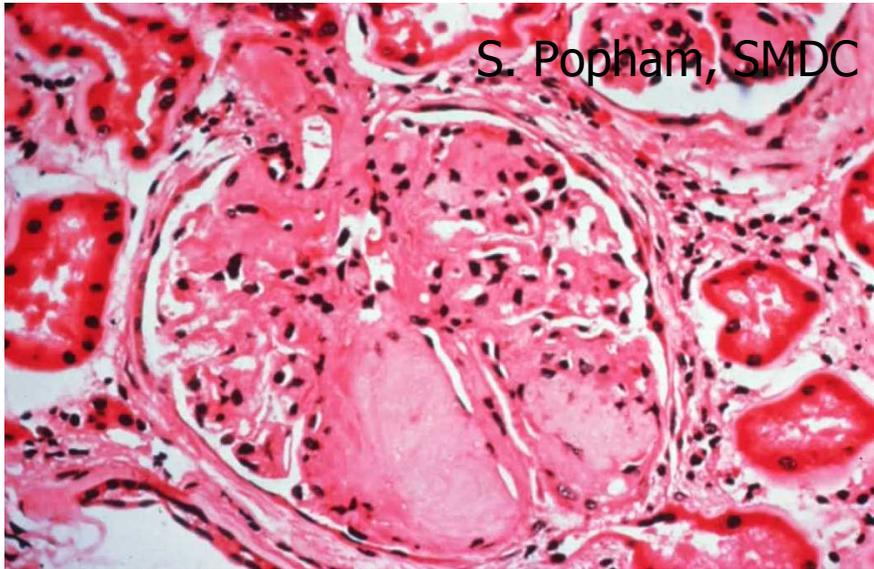
- Amyloidose
- Minimal-Change-Nephropathie

Normal glomerulus



Diabetic kidney disease



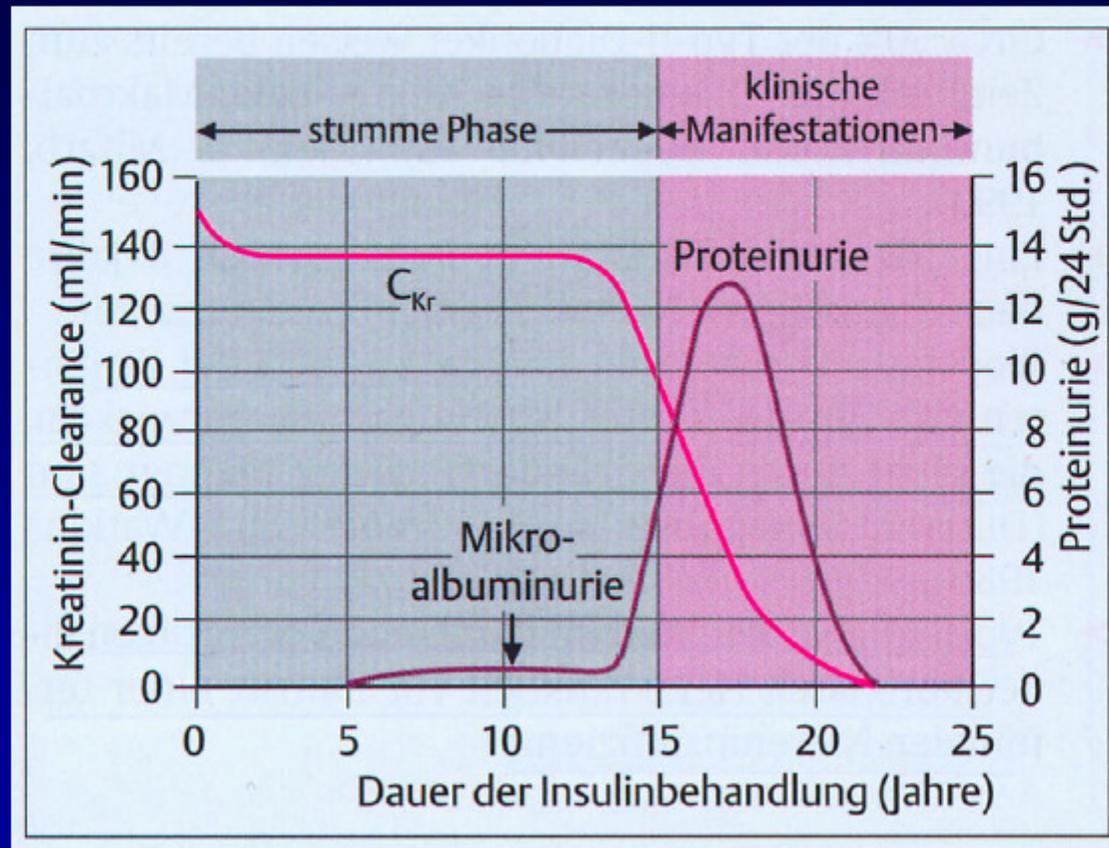


Noduläre Glomerulosklerose

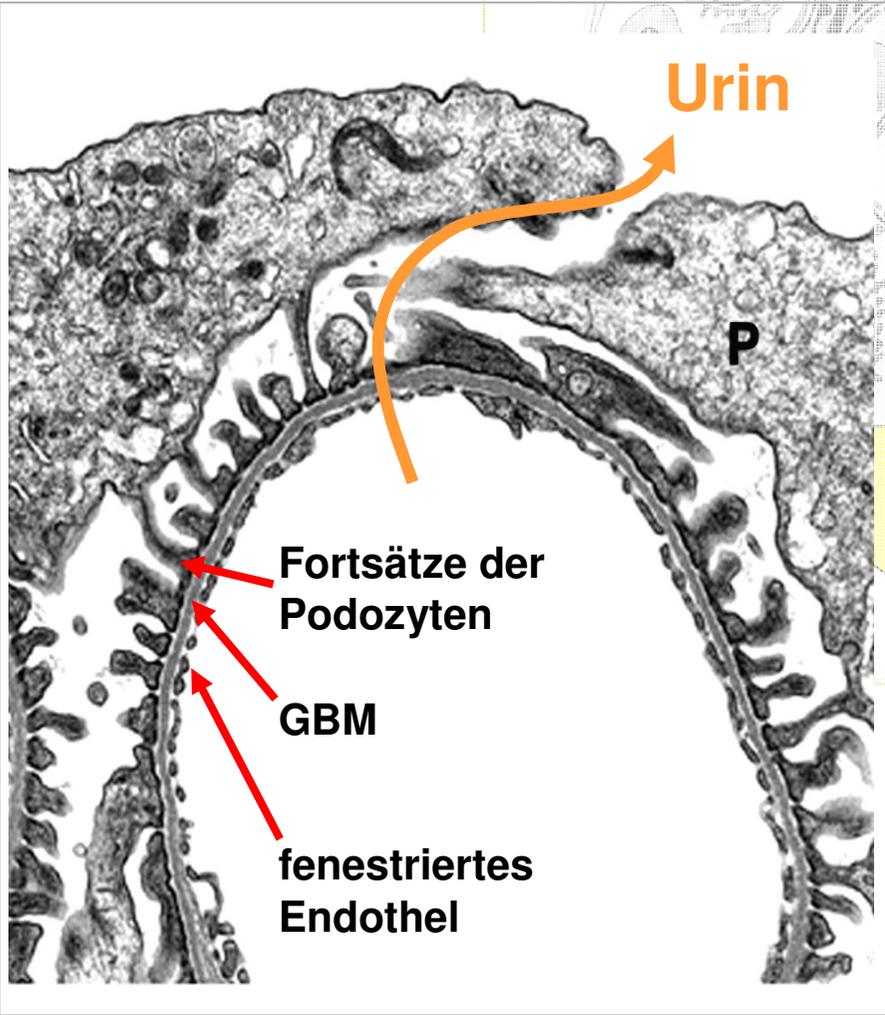
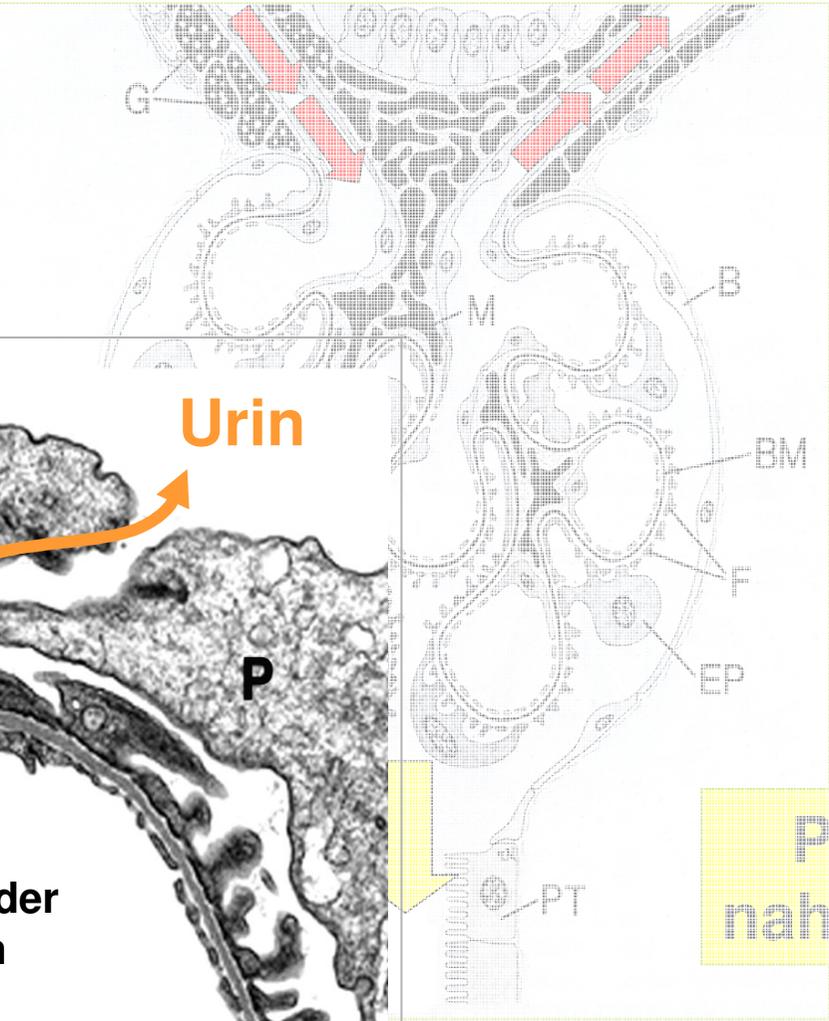
Diffuse Glomerulosklerose

**Die (Mikro-) Albuminurie und Proteinurie
gehören zur diabetischen Nephropathie ...**

Verlauf einer diabetischen Nephropathie

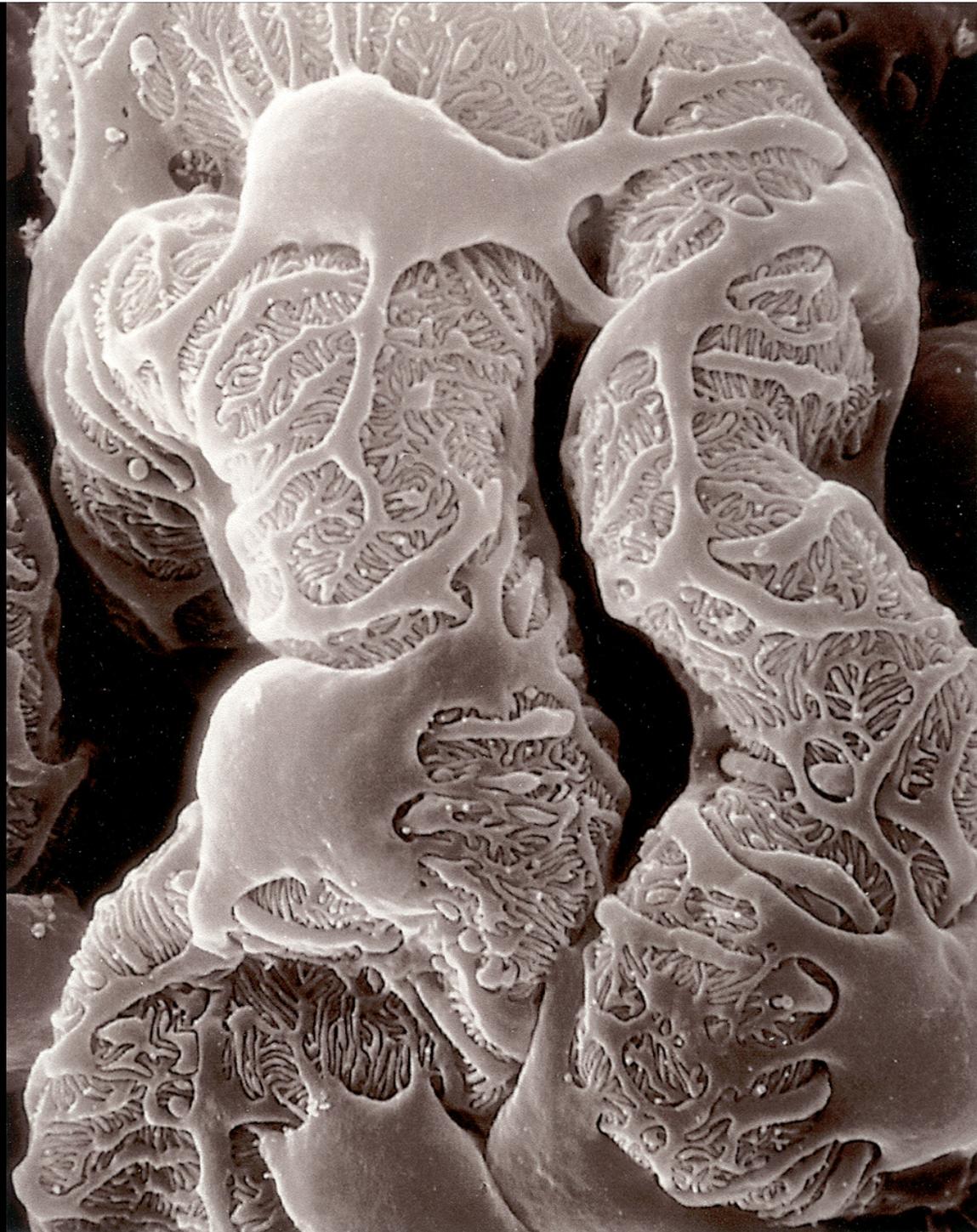


(nach Friedman und Beyer)



Primärharn ist nahezu eiweißfrei !

1/100 mm



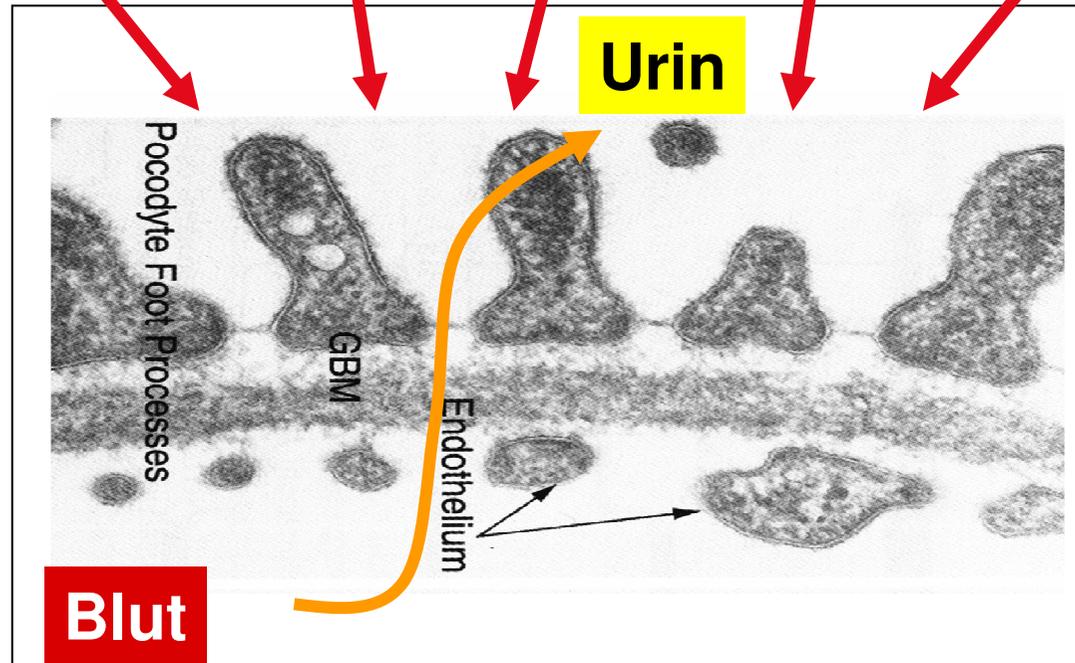
Glykosylierung

Stress
Signaling

Druck

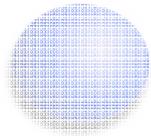
ROS

Inflammation



**Alle drei Schichten des Filters
werden durch den Diabetes geschädigt.**

Was ich mit Ihnen besprechen möchte ...



Ein paar Worte zur Pathogenese der diabetischen Nephropathie (für den Alltag)



Was machen wir mit unserer Patientin?

Zielgerechte Therapie der chronischen Nierenerkrankung



- 1) Erkennen und Graduierung der
chronischen Nierenerkrankung CKD

Zielgerechte Therapie der chronischen Nierenerkrankung



- 1) Erkennen und Graduierung der chronischen Nierenerkrankung CKD
- 2) Ausschluss und Behandlung anderer Ursachen

... hier sind einige Beispiele aus dem Alltag des Nephrologen ...

58-j. Diabetiker

Koronarangiographie vor 6 Wochen,
progredienter Krea-Anstieg



Cholesterinembolie-Syndrom

Hypokomplementämie, Eosinophilie 12%



Zielgerechte Therapie der chronischen Nierenerkrankung



- 1) Erkennen und Graduierung der chronischen Nierenerkrankung CKD
- 2) Ausschluss und Behandlung anderer Ursachen

Beispiele:

Glomerulonephritis (nephritisches Sediment)

Cholesterinembolien (Eosinophilie, Hautzeichen, ...)

interstitielle Nephritis (Sediment, Dynamik, ...)

vaskuläre Nierenerkrankung

Leichtketten-Erkrankung

postrenale obstruktive Ursachen

seltenerer Ursachen wie M.Fabry etc.

→ Kontaktaufnahme mit Nephrologen, NBx?, Duplex?

Zielgerechte Therapie der chronischen Nierenerkrankung



- 1) Erkennen und Graduierung der chronischen Nierenerkrankung CKD
- 2) Ausschluss und Behandlung anderer Ursachen
- 3) Progressionshemmung

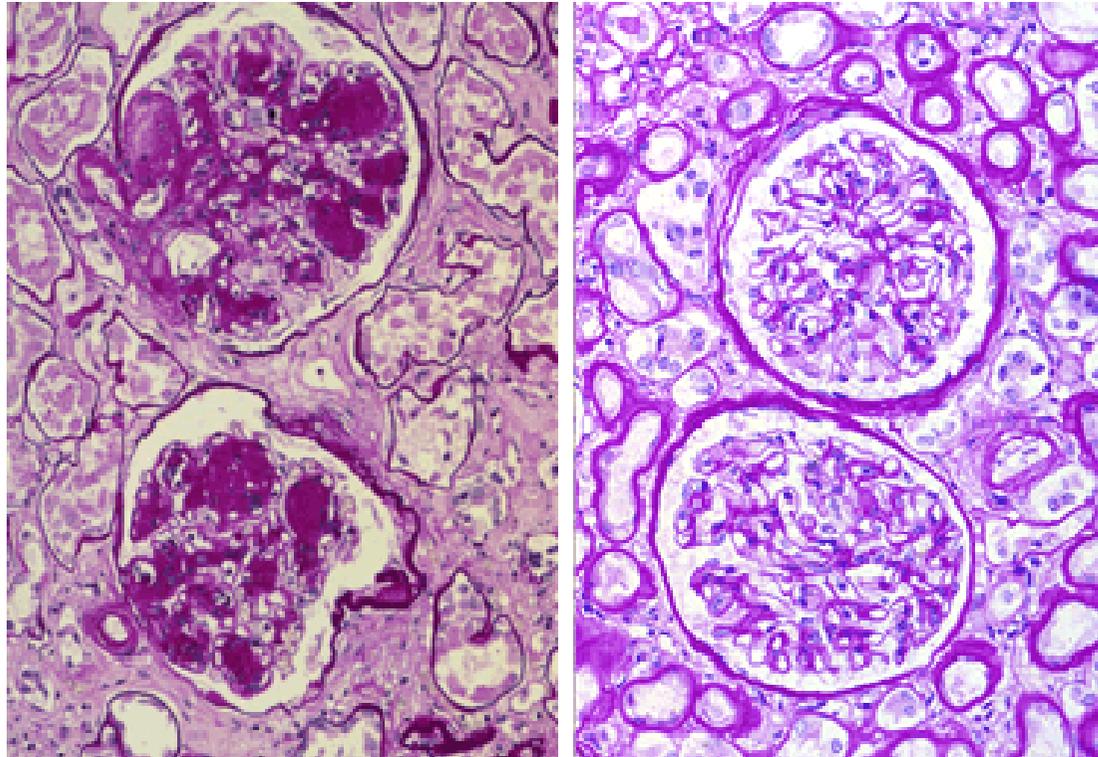
Wie stoppen wir die Progression der DN?



Das Grundprinzip:

1. Blutdruck-Kontrolle
2. Blockade des RAS
3. Kontrolle der Proteinurie
4. Blutzucker-Kontrolle



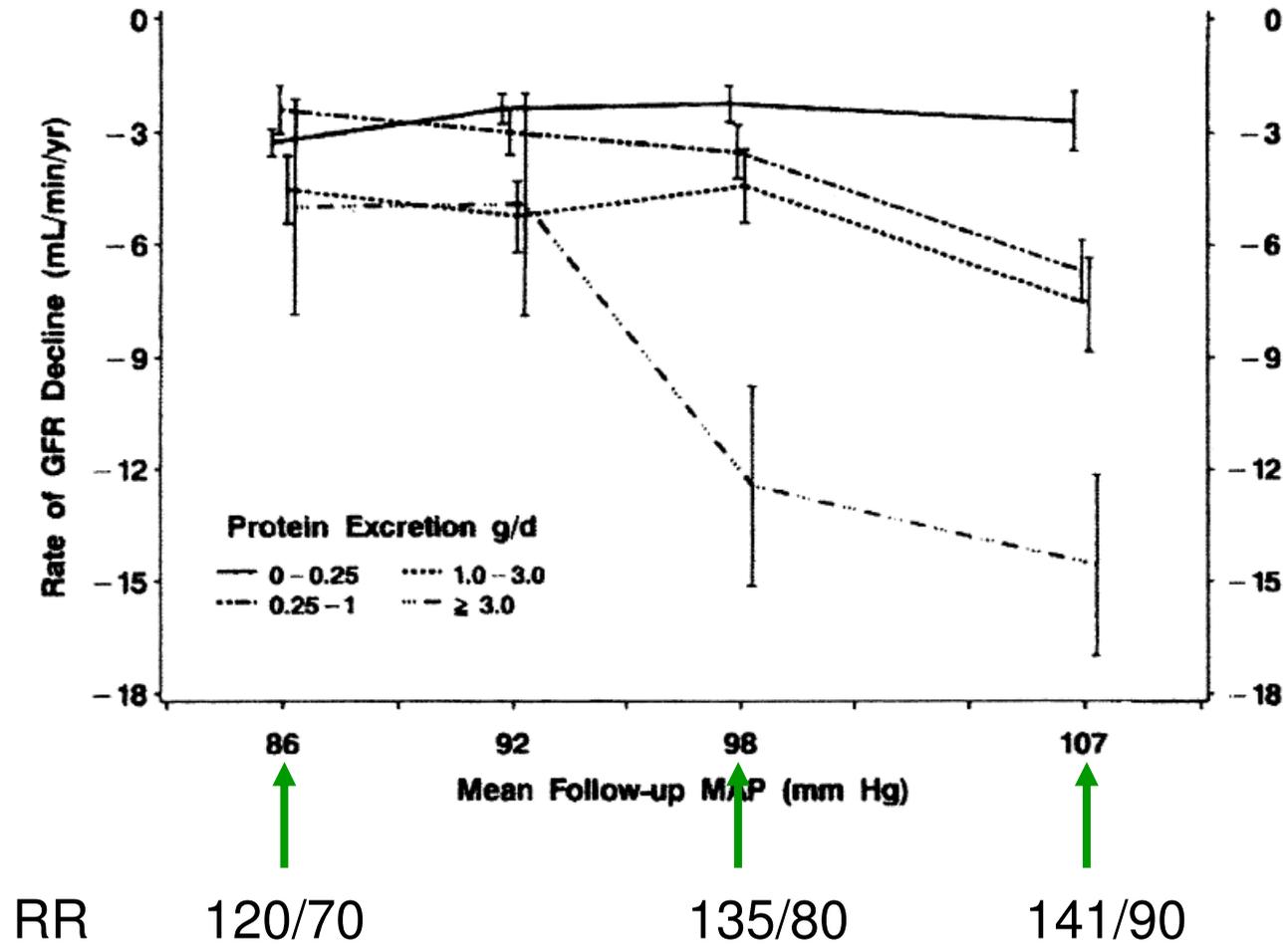


Sektionsergebnis bei Pat. mit langjährigem Dm II:

Links: diabetische Nephropathie

Rechts: eine hochgradige NAST hat die Entwicklung der DNP verhindert

CKD – 1. Therapieprinzip: Blutdruck-Kontrolle



Spezifische Blutdruckzielwerte

DN/CKD + Proteinurie < 1g

< 130 / 80 mmHg

DN/CKD + Proteinurie > 1g

< 125 / 75 mmHg

**CKD – 2. Therapieprinzip:
Blockade des Renin-Angiotensin-Systems**

Progressionsverzögerung chronischer Nierenerkrankungen durch RAS-Blockade

Studie	Jahr	Patienten	Vergleich	n*
Captopril Studie	1993	n = 409 DM Typ 1 und Proteinurie		
AIPRI	1996	n = 583 Chronische Nephropathie, zumeist		
REIN Stratum 2	1997	n = 117 nicht-diab. Nephropathie		
REIN Stratum 1	1999	n = 186 nicht-diab. Neph		56% (b)
AASK Interimsanalyse	2001	n = 653 Schwarze und	Amlodipin	48%
IDNT	2001		Irbesartan - Plazebo	20%
			Losartan - Plazebo	23%
RENAAL			Losartan - Plazebo	16%

* Risiko für Niereninsuffizienz, Tod, Verdoppelung des Serumkreatinins > 50%

(b) Vergleich mit Plazebo

AIPRI: ACE Inhibitor in Progressive Renal Insufficiency
 REIN: Renin Inhibitor in Nephropathy
 AASK: African American Study of Kidney Disease and Hypertension
 ISNT: Insulin-Sensitive Nephropathy Trial
 RENAAAL: Renin-Angiotensin System of Endpoints in Non-insulin-dependent diabetes mellitus with Angiotensin II Antagonist Losartan

Reduktion der Proteinurie
Reduktion der Progression

Prevention of microalbuminuria in type-2 diabetics: BENEDICT study

170 million type-2 diabetics



1/3 develop microalbuminuria



20-40% proteinuria



10-50% ESRD

Bei Typ 1- und Typ 2-Diabetikern kann die Progression durch RAS-Blockade (ACEI/ARB) signifikant verzögert werden, unabhängig vom RR-Effekt.

Besteht eine Mikroalbuminurie, dann sterben in den nächsten Jahren etwa 50% der Patienten an kardiovaskulären Erkrankungen

(3-fache Rate im Vgl. zu Pat. mit Typ 2 Diabetes ohne Mikroalb.)

Prevention of microalbuminuria in type-2 diabetics: BENEDICT study

170 million type-2 diabetics



1/3 develop microalbuminuria



20-40% proteinuria

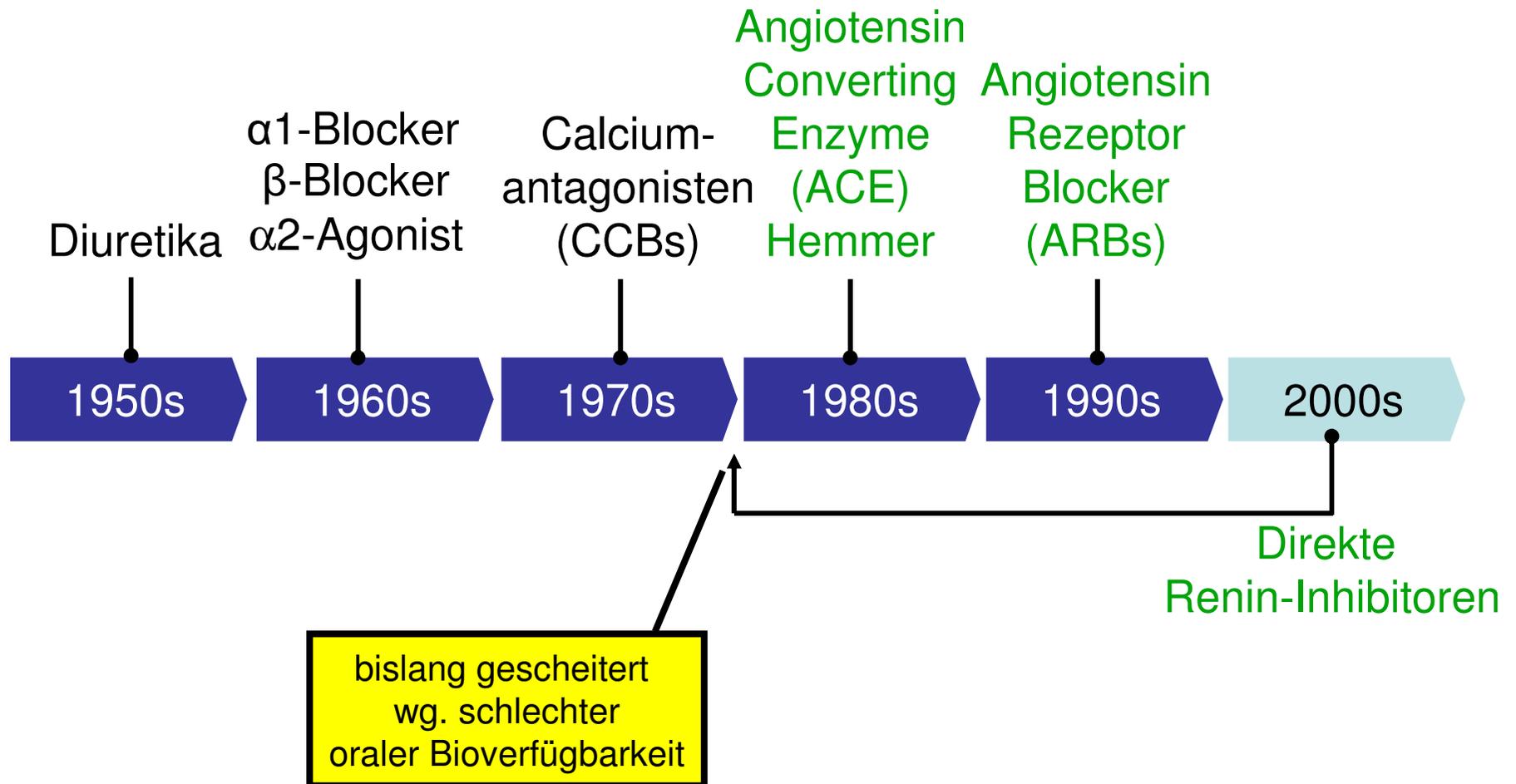


10-50% ESRD

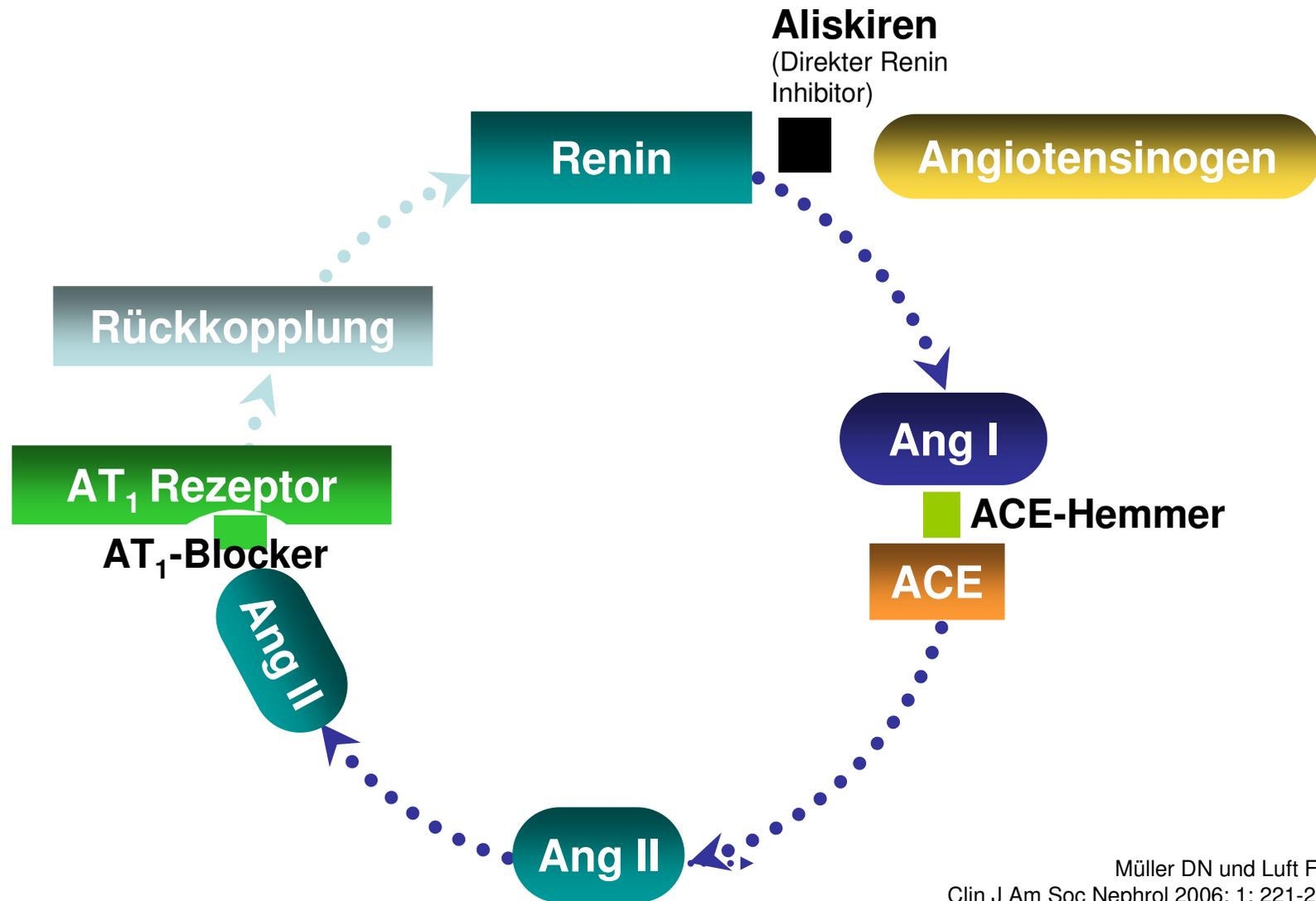
Also: RAS-Blockade
bereits bei
Mikroalbuminurie ...

(sicher für Typ 2 Diabetes)

Entwicklung der einzelnen Substanzklassen



insbesondere in der
Kombination sinnvoll ...



Verwirrung um die duale RAS-Blockade

... die Verwirrung betrifft nicht
Diabetiker und nicht Patienten
mit Proteinurie größer 1 g pro Tag ...

CKD – 2. Therapieprinzip: Effektive RAS-Blockade

NW der ACEI/AT1-Blocker-Therapie?

- 1) Hyperkaliämie bei Niereninsuffizienz
Diät + Schleifendiuretika
evtl. AT1-Blocker günstiger ?
- 2) Krea-Anstieg, in der Regel kein Problem. Dosis sollte unter Vermeidung deutlicher Hypotonien langsam gesteigert werden. Krea-Anstieg um 15-20% absolut akzeptabel.
Bei >30% oder > +0.5 mg/dl Abbruch (evtl. Duplex, ...).

CKD – 2. Therapieprinzip: Effektive RAS-Blockade

ACE-Hemmer oder AT1-Blocker auch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz?

Gibt es ein Krea-Limit für den ACE-Hemmer?

CKD – 2. Therapieprinzip: Effektive RAS-Blockade

ACE-Hemmer oder AT1-Blocker auch bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz?

Gibt es ein Krea-Limit für den ACE-Hemmer?

REIN Trial (Lancet 1998, JASN 2001):

Nein, es gibt kein Krea-Limit.

Selbst Patienten mit Peritonealdialyse scheinen bzgl. ihrer Restnierenfunktion zu profitieren.

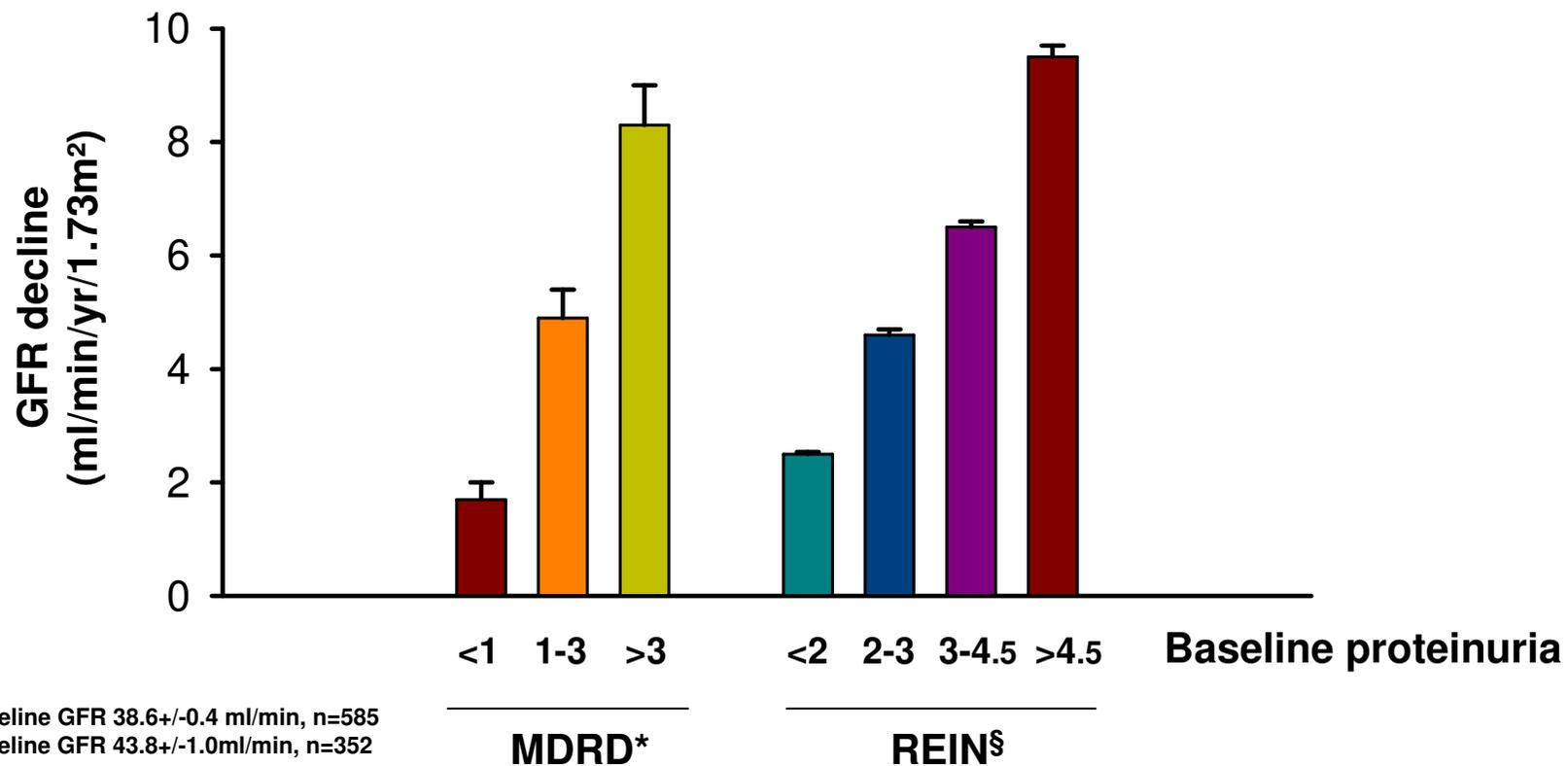
Aber: engmaschige Krea-/Kaliumkontrolle in Initialphase (Kontrolle 2-5 Tage nach Beginn der Therapie).

Beginn mit niedriger Dosis: 1.25 mg/d Ramipril (REIN Trial).

CKD – 3. Therapieprinzip: antiproteinurische Therapie

CKD – 3. Therapieprinzip: antiproteinurische Therapie

Warum antiproteinurische Therapie ?



CKD – 3. Therapieprinzip: antiproteinurische Therapie

Modalitäten:

- 1) ACE-Hemmer und/oder AT1-Blocker
unabhängig davon, ob eine Hypertonie vorliegt

CKD – 3. Therapieprinzip: antiproteinurische Therapie

Modalitäten:

- 1) ACE-Hemmer und/oder AT1-Blocker
unabhängig davon, ob eine Hypertonie vorliegt
- 2) Konsequente RR-Kontrolle
va. Diuretika und Betablocker.
(Dihydropyridine können zur Zunahme der Proteinurie
führen durch präferentielle Vasodilat. des Vas afferens)

CKD – 3. Therapieprinzip: antiproteinurische Therapie

Modalitäten:

- 1) ACE-Hemmer und/oder AT1-Blocker
unabhängig davon, ob eine Hypertonie vorliegt
- 2) Konsequente RR-Kontrolle
va. Diuretika und Betablocker.
(Dihydropyridine können zur Zunahme der Proteinurie
führen durch präferentielle Vasodilat. des Vas afferens)
- 3) Kochsalzrestriktion (< 5 g NaCl/d)
Hohe Salzzufuhr mindert den antiproteinurischen
Effekt der ACE-Hemmer !!

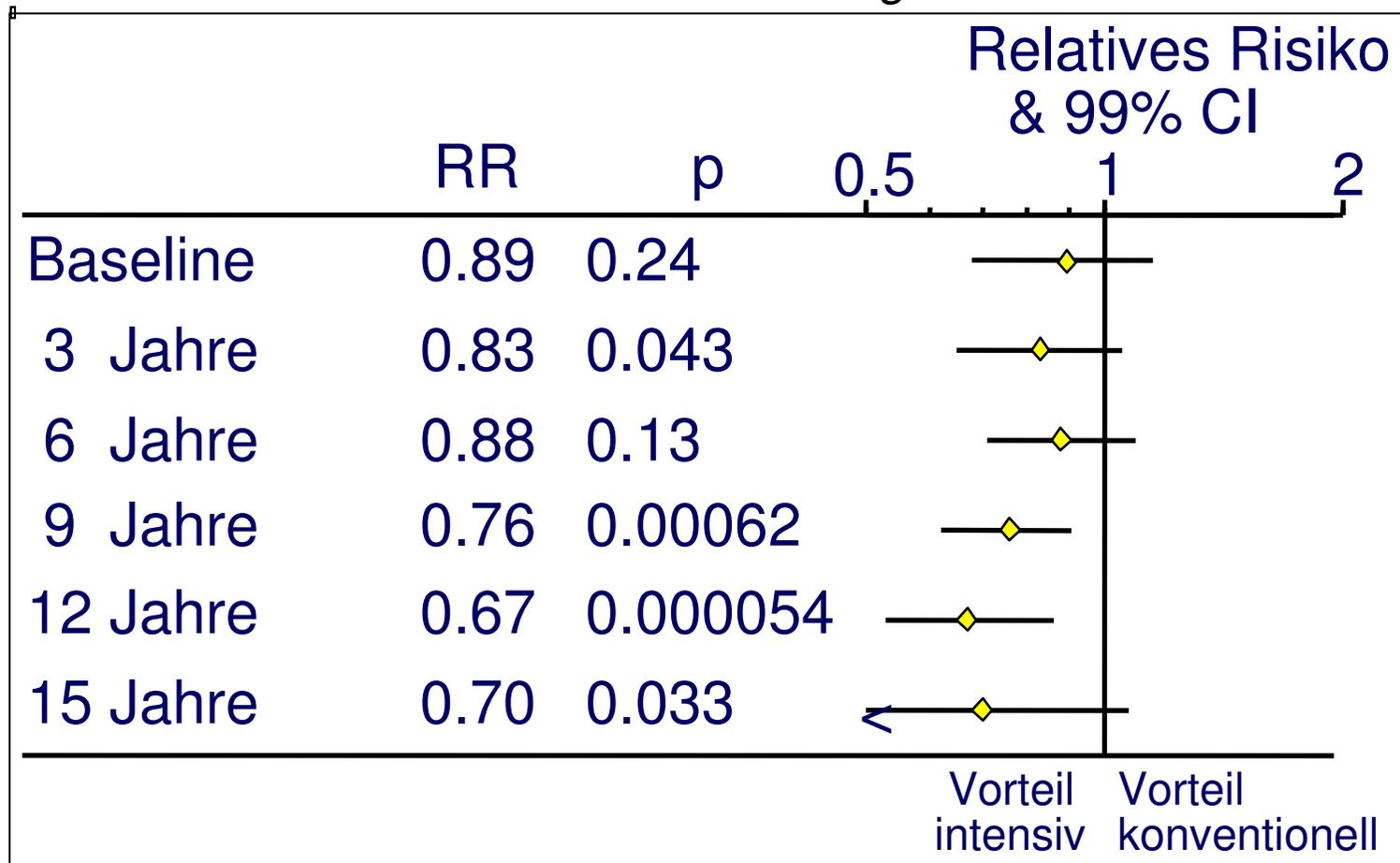
CKD – 3. Therapieprinzip: antiproteinurische Therapie

Modalitäten:

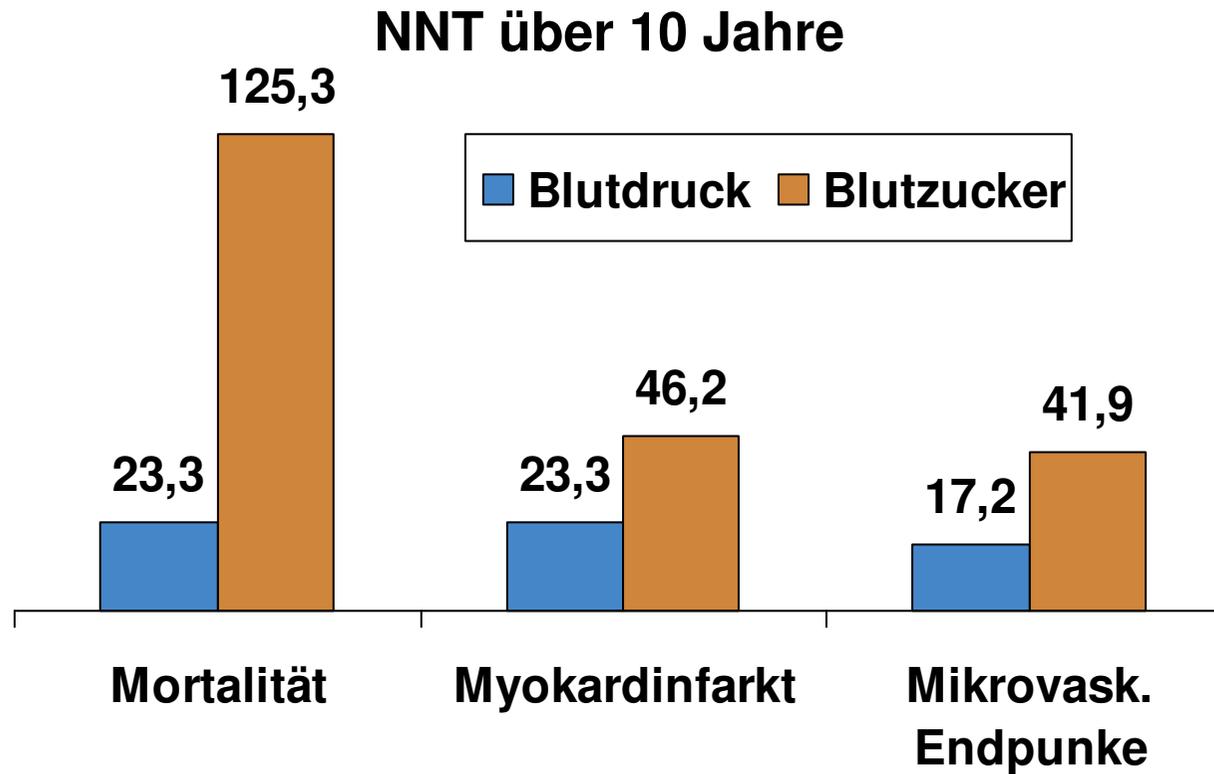
- 1) ACE-Hemmer und/oder AT1-Blocker
unabhängig davon, ob eine Hypertonie vorliegt
- 2) Konsequente RR-Kontrolle
va. Diuretika und Betablocker.
(Dihydropyridine können zur Zunahme der Proteinurie
führen durch präferentielle Vasodilat. des Vas afferens)
- 3) Kochsalzrestriktion (< 5 g NaCl/d)
Hohe Salzzufuhr mindert den antiproteinurischen
Effekt der ACE-Hemmer !!
- 4) Einstellen des Nikotinkonsums wirkt antiproteinurisch !

UKPDS - Mikroalbuminurie

Urinalbumin >50 mg/L



Vergleich der Effektivität einer blutdrucksenkenden versus einer blutzuckersenkenden Therapie in der UKPDS



nach: Vijan et al. Ann Int Med (2003) 138:593

Ist es wirklich sinnvoll, eine
normnahe Blutzuckereinstellung zu
erzwingen ?

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

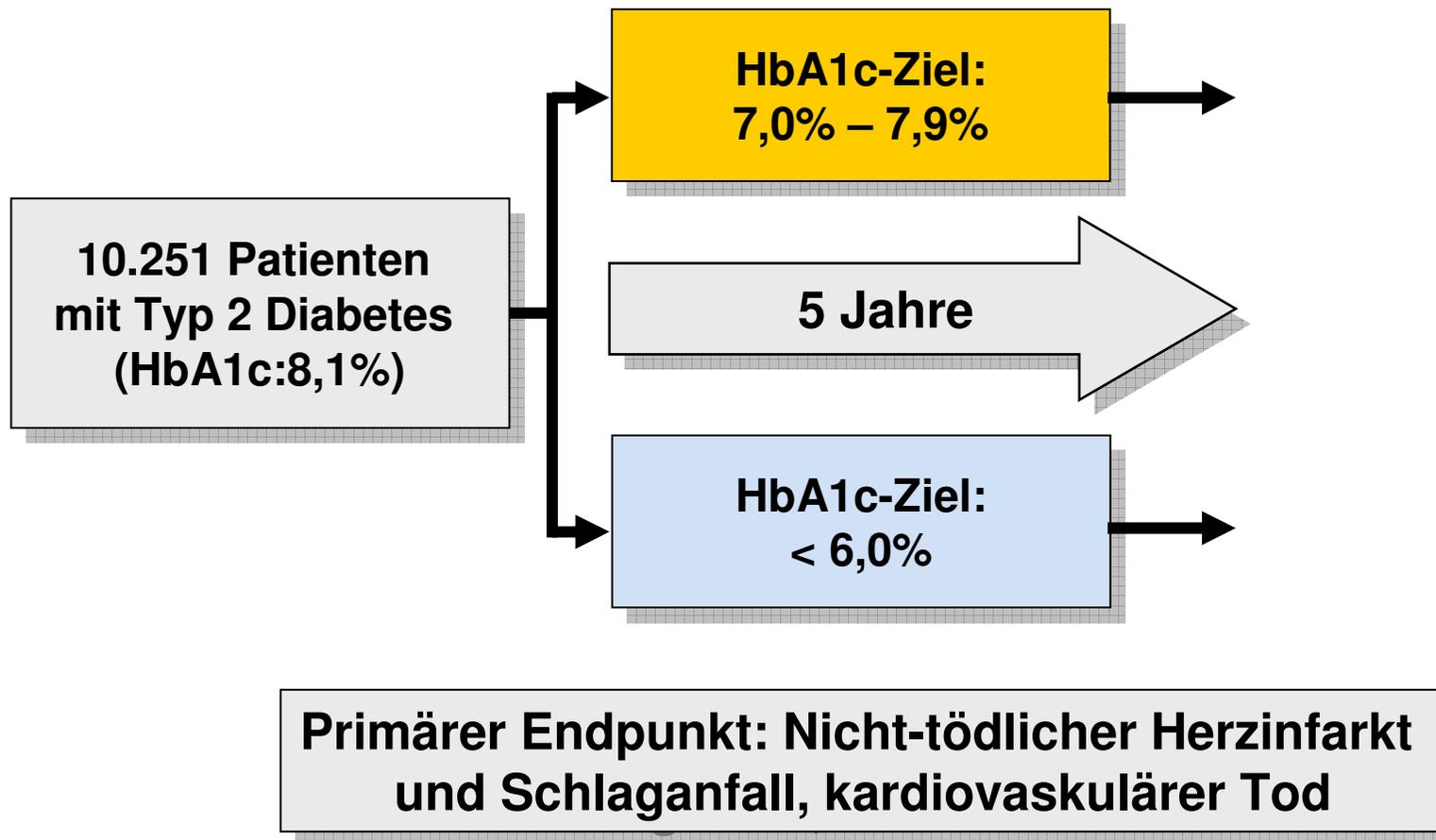
EDITORIALS



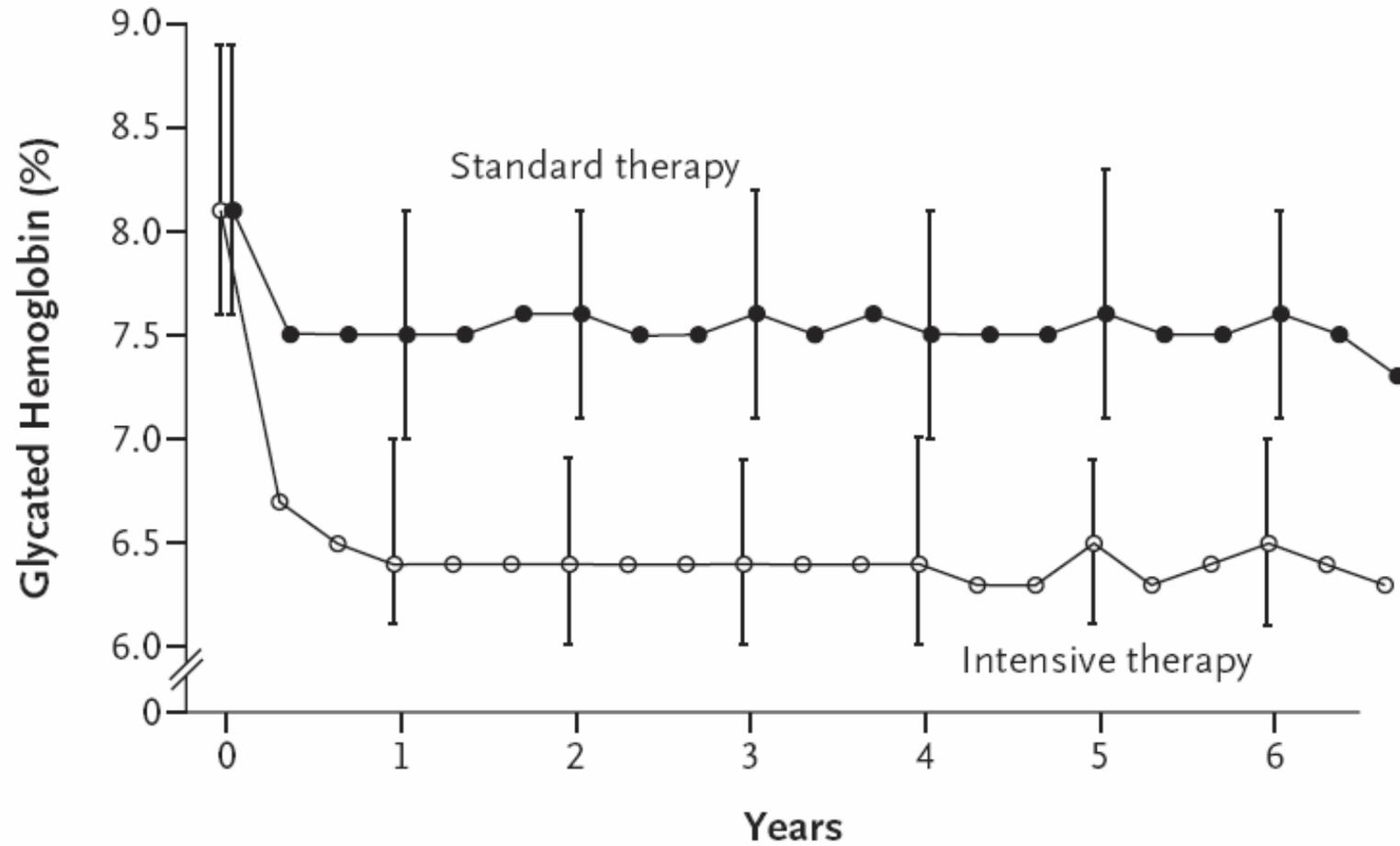
**Intensive Glycemic Control in the ACCORD
and ADVANCE Trials**

Robert G. Dluhy, M.D., and Graham T. McMahon, M.D., M.M.Sc.

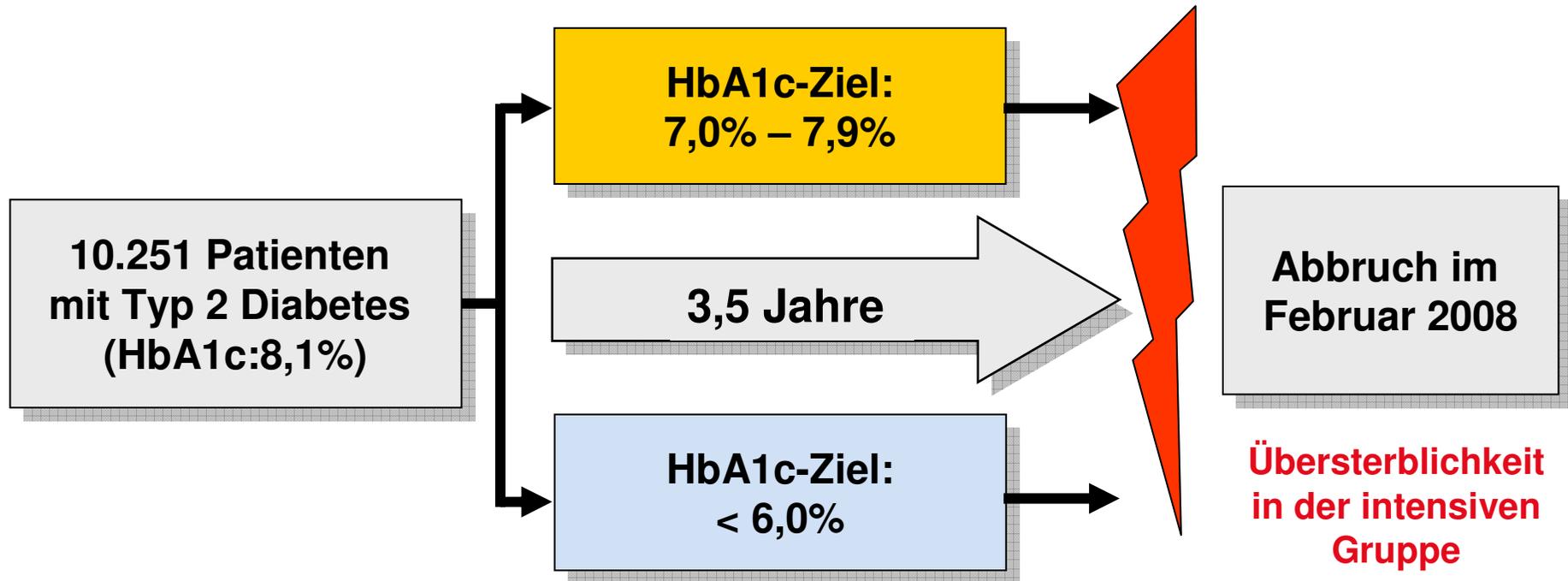
ACCORD Design



HbA1c-Verlauf in ACCORD

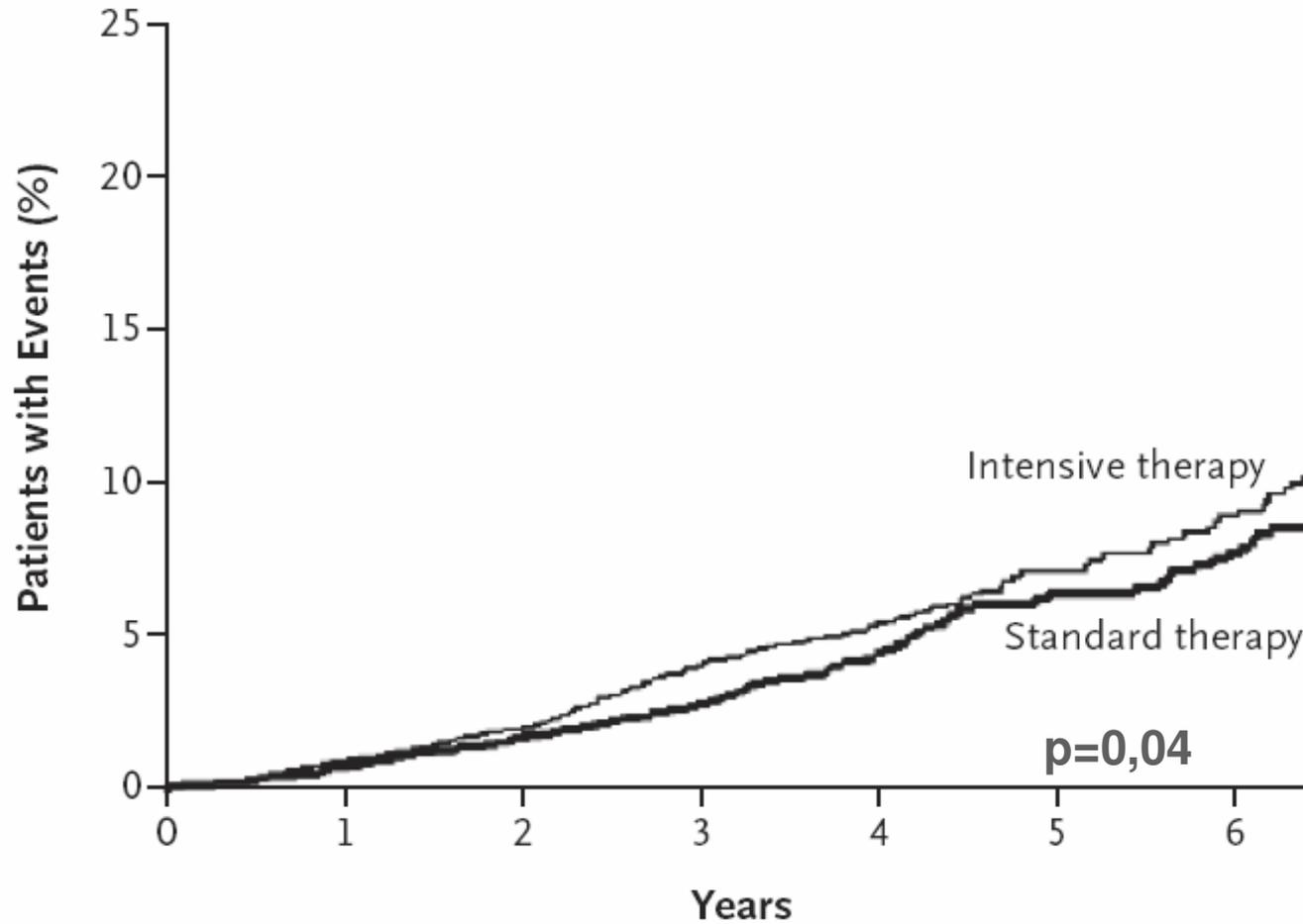


ACCORD Design



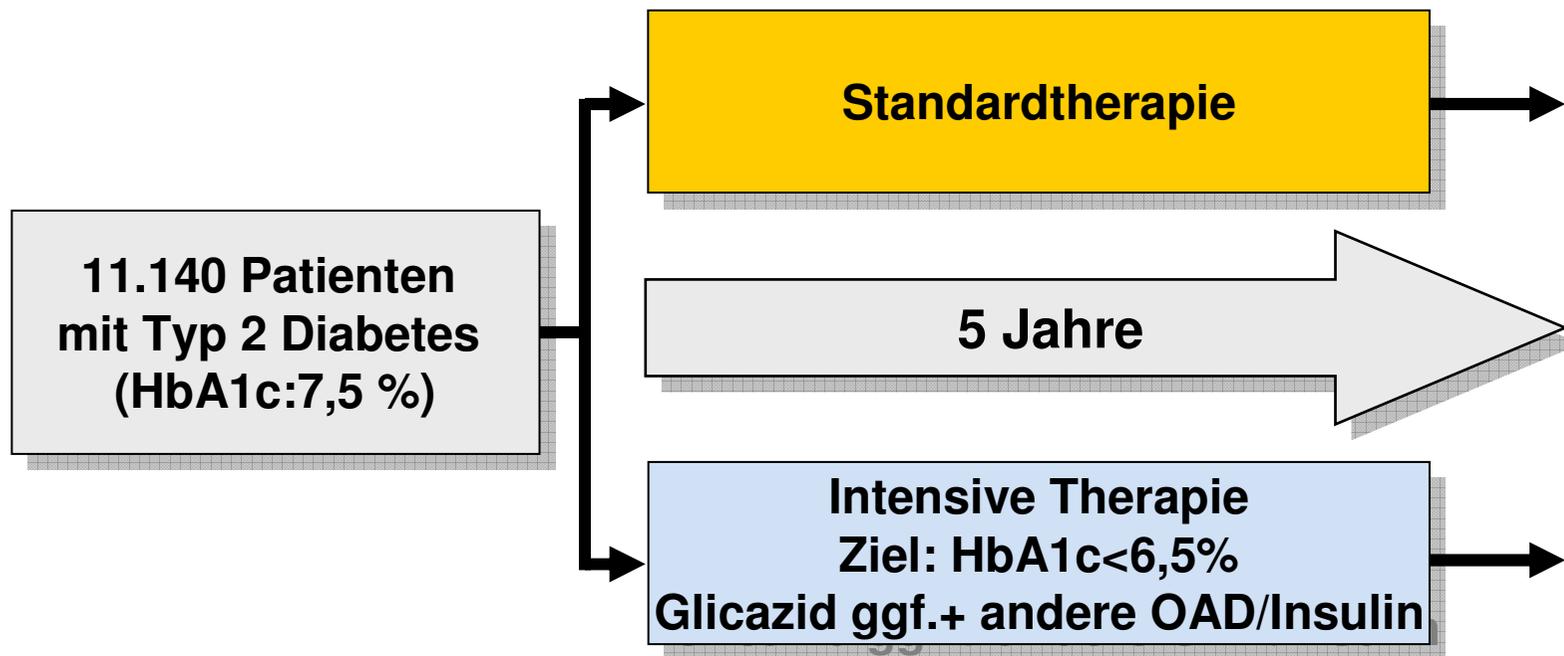
Primärer Endpunkt: Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod

Mortalität in der ACCORD Studie



Ist es wirklich sinnvoll, eine
normnahe
Blutzuckereinstellung zu
erzwingen ?

ADVANCE Design

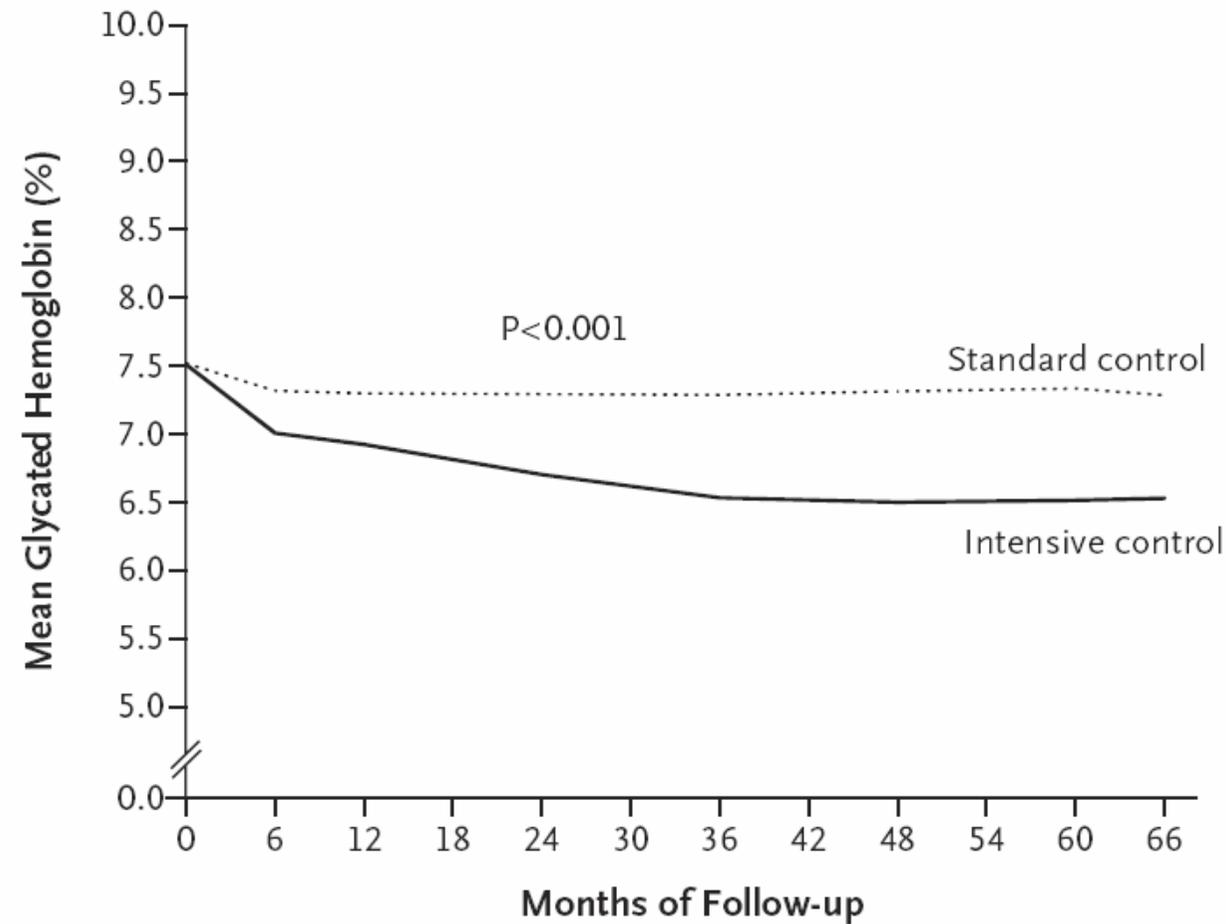


Primärer Endpunkt:

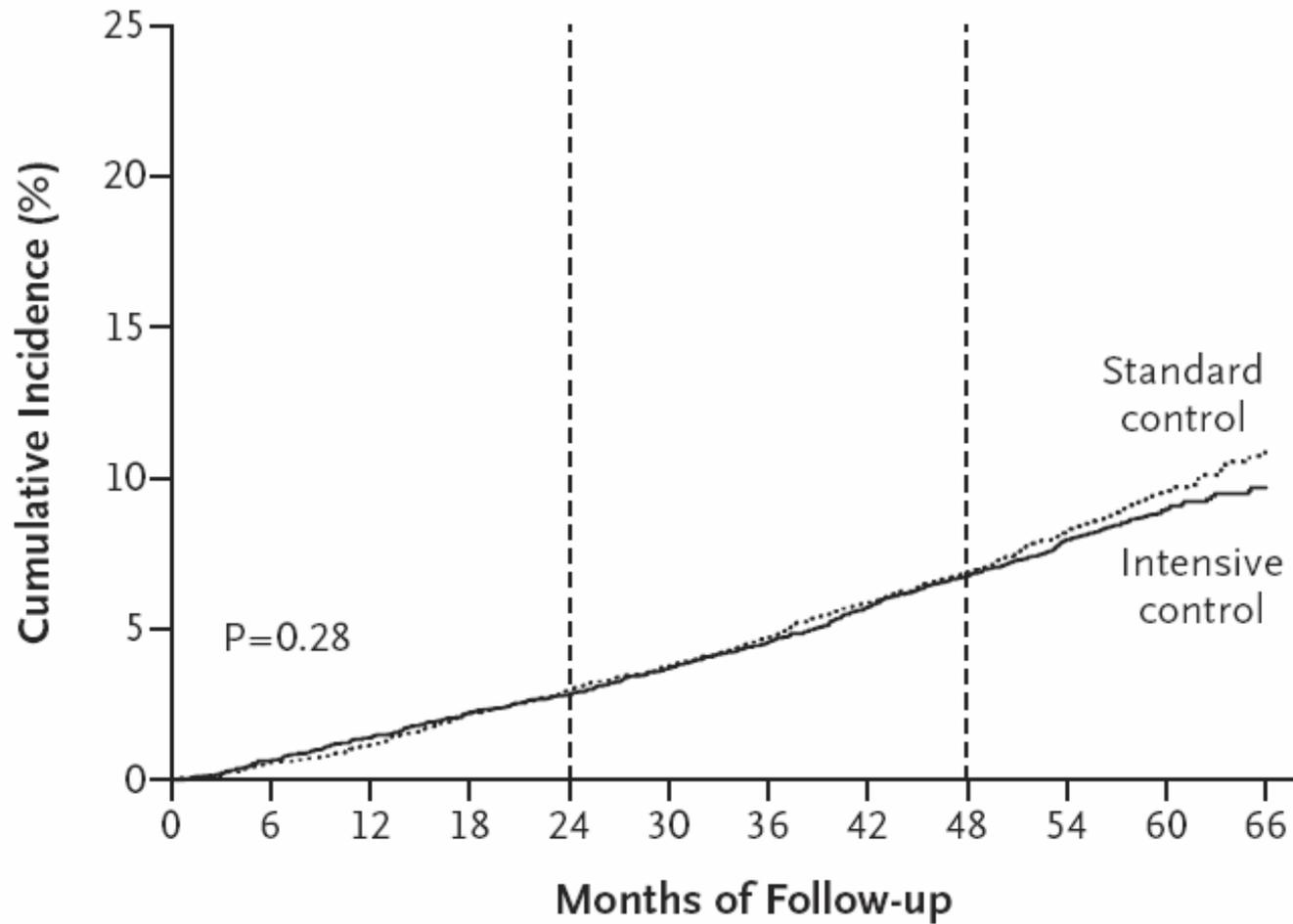
Makrovaskulär: Nicht-tödlicher Herzinfarkt und Schlaganfall, kardiovaskulärer Tod

Mikrovaskulär: Nephropathie, Retinopathie,

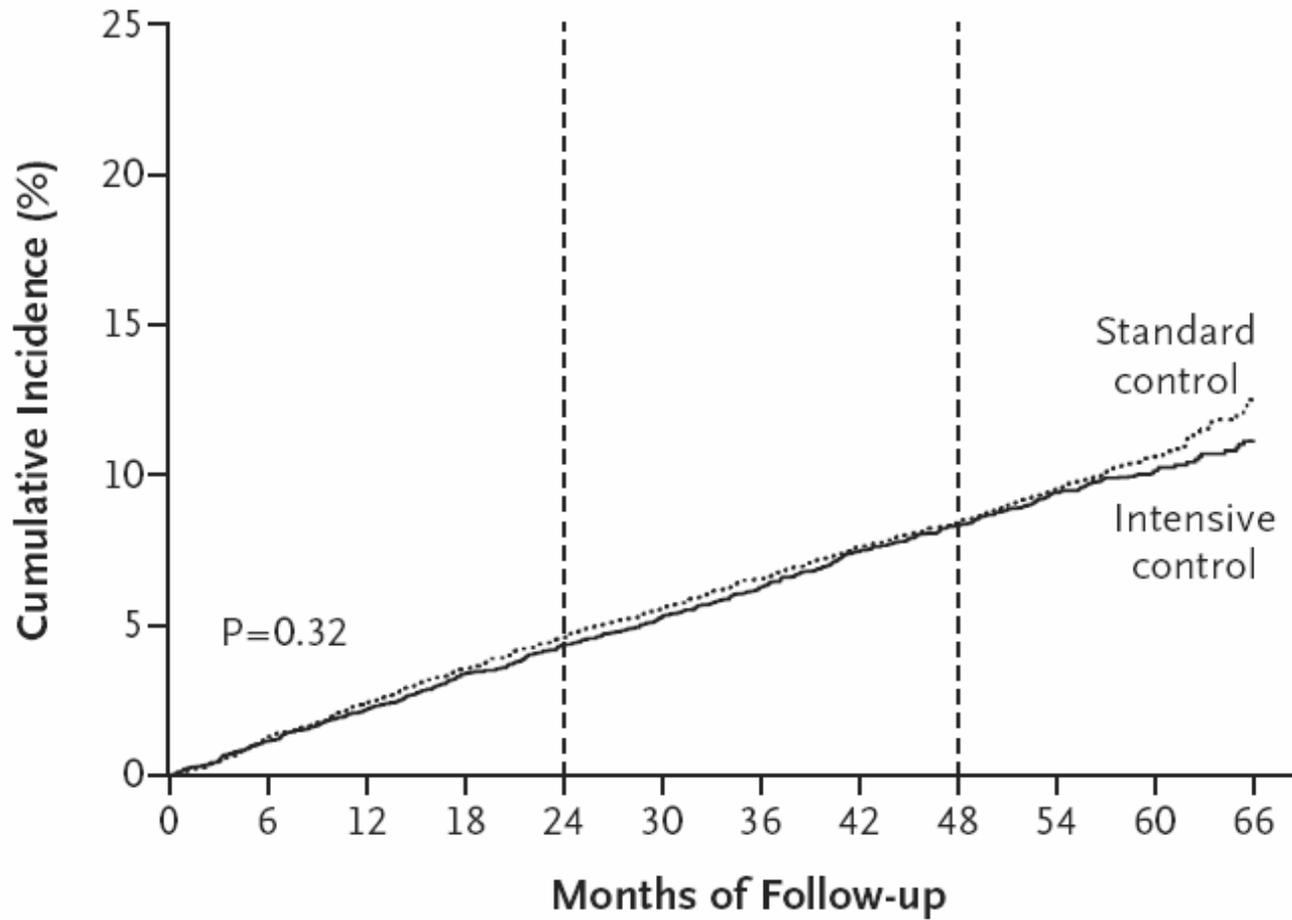
HbA1c Verlauf in ADVANCE



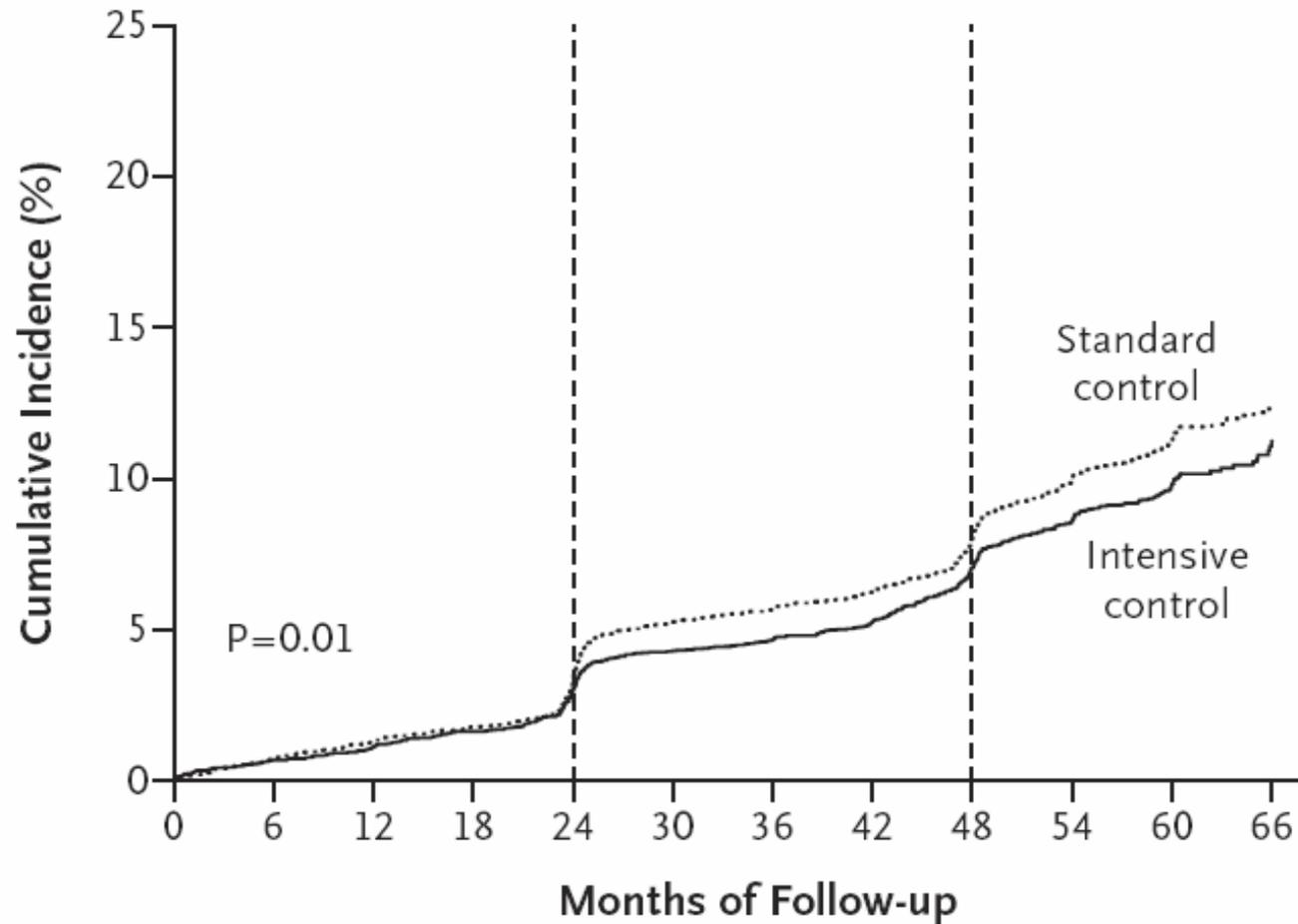
Mortality in ADVANCE



Makrovaskulärer Endpunkt ADVANCE



Mikrovaskulärer Endpunkt ADVANCE



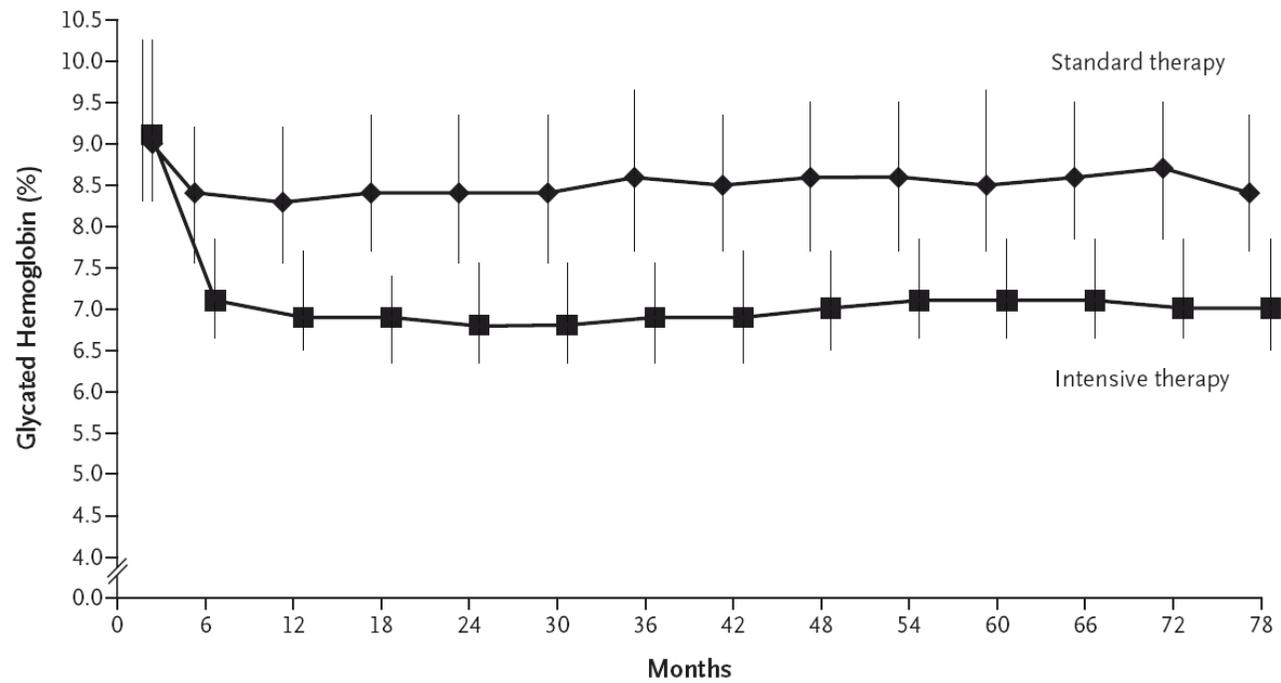
Ergebnis ADVANCE

	Intensive Control (N=5571) <i>number of patients (percent)</i>	Standard Control (N=5569) <i>number of patients (percent)</i>	Hazard Ratio (95% CI)	Relative Risk Reduction (95% CI) <i>percent</i>
Primary End Points				
Combined major macrovascular and microvascular events	1009 (18.1)	1116 (20.0)		10 (2 to 18)
Major macrovascular events	557 (10.0)	590 (10.6)		6 (-6 to 16)
Nonfatal MI	153 (2.7)	156 (2.8)		2 (-23 to 22)
Nonfatal stroke	214 (3.8)	209 (3.8)		-2 (-24 to 15)
Death from cardiovascular causes	253 (4.5)	289 (5.2)		12 (-4 to 26)
Major microvascular events	526 (9.4)	605 (10.9)		14 (3 to 23)
New or worsening nephropathy	230 (4.1)	292 (5.2)		21 (7 to 34)
New or worsening retinopathy	332 (6.0)	349 (6.3)		5 (-10 to 18)

ORIGINAL ARTICLE

Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes

William Duckworth, M.D., Carlos Abraira, M.D., Thomas Moritz, M.S.,
Domenic Reda, Ph.D., Nicholas Emanuele, M.D., Peter D. Reaven, M.D.,
Franklin J. Zieve, M.D., Ph.D., Jennifer Marks, M.D., Stephen N. Davis, M.D.,
Rodney Hayward, M.D., Stuart R. Warren, J.D., Pharm.D., Steven Goldman, M.D.,
Madeline McCarren, Ph.D., M.P.H., Mary Ellen Vitek, William G. Henderson, Ph.D.,
and Grant D. Huang, M.P.H., Ph.D., for the VADT Investigators*



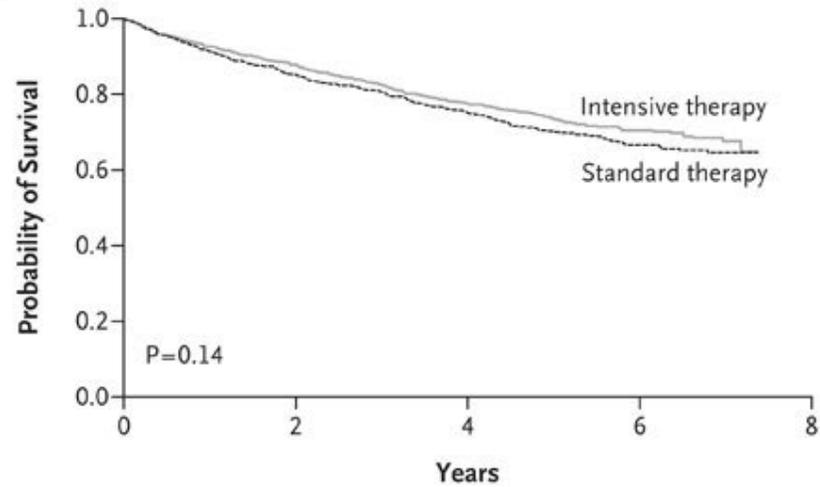
No. at Risk

Standard therapy	899	811	812	759	760	727	727	707	688	667	644	472	329	225
Intensive therapy	892	801	805	763	754	729	706	692	668	661	639	489	340	223

Figure 2. Changes in Median Glycated Hemoglobin Levels from Baseline through 78 Months.

The vertical bars represent interquartile ranges.

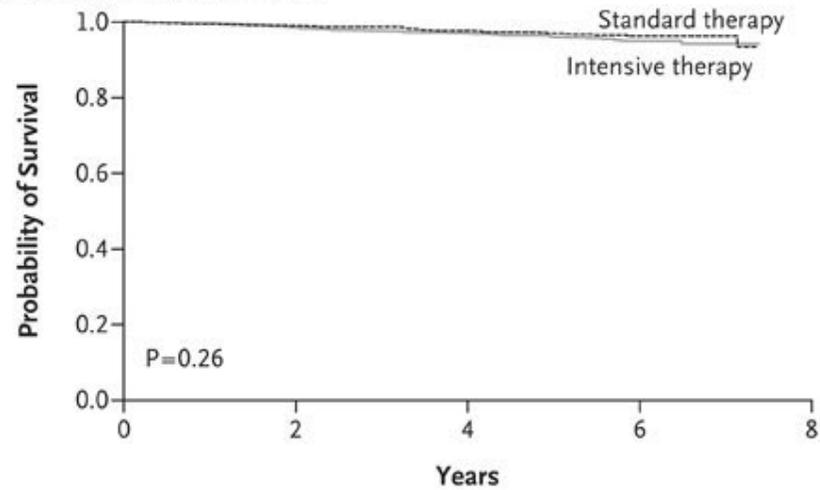
A Primary Outcome



No. at Risk

Standard therapy	899	770	693	637	570	471	240	55	0
Intensive therapy	892	774	707	639	582	510	252	62	0

B Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

Standard therapy	899	833	797	767	724	635	320	75	0
Intensive therapy	892	828	786	746	713	646	337	85	0

**kein Benefit
einer intensiven
BZ-Einstellung**

Das Grundprinzip:

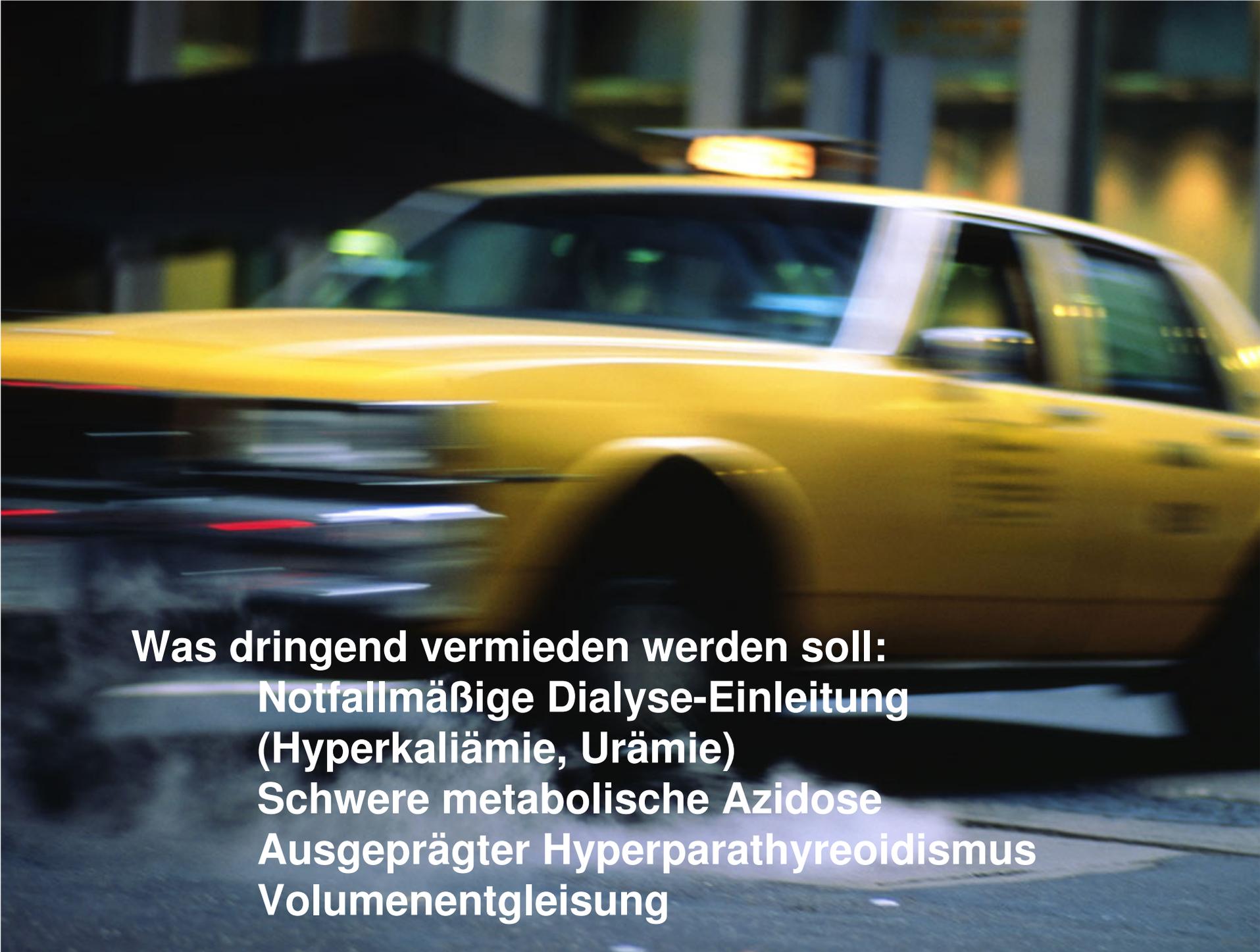
1. Blutdruck-Kontrolle
2. Blockade des RAS
3. Kontrolle der Proteinurie
4. Blutzucker-Kontrolle



Zielgerechte Therapie der chronischen Nierenerkrankung



- 1) Erkennen und Graduierung der chronischen Nierenerkrankung CKD
- 2) Ausschluss und Behandlung anderer Ursachen
- 3) Progressionshemmung
aggressive Blutdrucktherapie
effektive Hemmung des RAS
antiproteinurische Therapie
- 4) Frühe Erkennung und Therapie von Komplikationen der CKD



Was dringend vermieden werden soll:
Notfallmäßige Dialyse-Einleitung
(Hyperkaliämie, Urämie)
Schwere metabolische Azidose
Ausgeprägter Hyperparathyreoidismus
Volumenentgleisung



Deshalb frühe Kontaktaufnahme zur Mitbetreuung durch Nephrologen (spätestens bei CKD 3, GFR < 60).

Zielgerechte Therapie der chronischen Nierenerkrankung

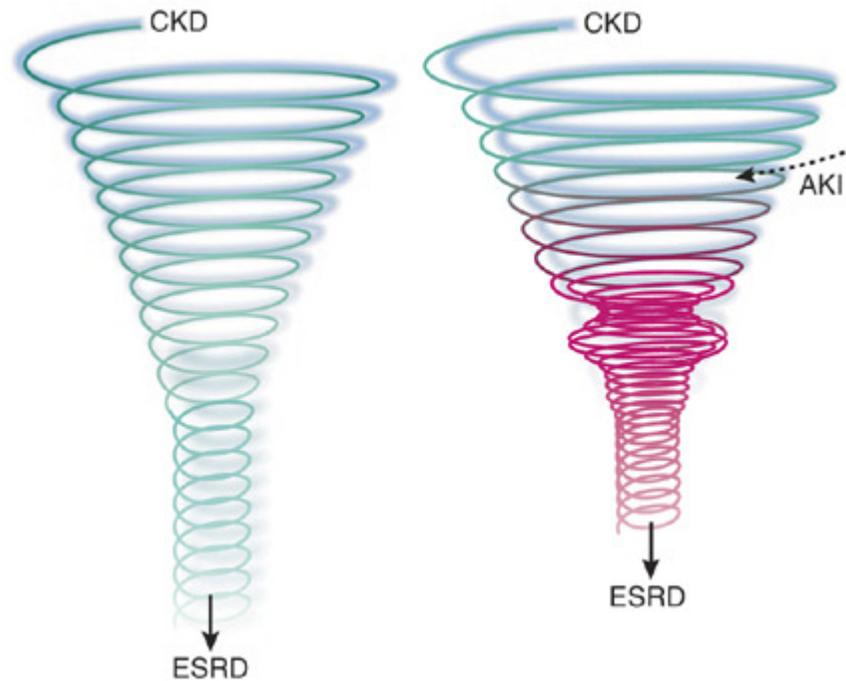


- 1) Erkennen und Graduierung der chronischen Nierenerkrankung CKD
- 2) Ausschluss und Behandlung anderer Ursachen
- 3) Progressionshemmung
aggressive Blutdrucktherapie
effektive Hemmung des RAS
antiproteinurische Therapie
- 4) Frühe Erkennung und Therapie von Komplikationen der CKD
- 5) Vermeidung von Noxen



**Vermeidung von NSAID
und Cox2-Inhibitoren.**

Die wichtige Bedeutung von akuten Schäden für eine Niere mit diabetischer Nephropathie



Dear, Yuen (2008) *Kidney Int*

Zielgerechte Therapie der chronischen Nierenerkrankung



- 1) Erkennen und Graduierung der chronischen Nierenerkrankung CKD
- 2) Ausschluss und Behandlung anderer Ursachen
- 3) Progressionshemmung
aggressive Blutdrucktherapie
effektive Hemmung des RAS
antiproteinurische Therapie
- 4) Frühe Erkennung und Therapie von Komplikationen der CKD
- 5) Vermeidung von Noxen
- 6) Rechtzeitige Einleitung einer Nierenersatztherapie

Wann sollte die Dialysetherapie gestartet werden?

Welches Dialyseverfahren soll gewählt werden?

**Können Patienten mit diabetischer Nephropathie
nierentransplantiert werden?**

Dialyse bei diabetischer Nephropathie

- **Die Prognose des Diabetikers an Dialyse ist nach wie vor schlecht: 40% verstorben im ersten Jahr, 75% nach 5 Jahren.**
- **Prognose bei NTx deutlich besser (wenn möglich)**

Dialyse bei diabetischer Nephropathie

- Die Prognose des Diabetikers an Dialyse ist nach wie vor schlecht: 40% verstorben im ersten Jahr, 75% nach 5 Jahren.
- Prognose bei NTx deutlich besser (wenn möglich)
- **HD vs. PD: kein klarer Vorteil für ein Verfahren (obwohl PD initial als besser vermutet). PD hat einige Vorteile va. auch beim vaskulären Zugang.**
- **Wenn Dialyse, dann möglichst intensiv und beim Diabetiker nicht zu spät (GFR-Grenze 10-15 ml/min als Faustregel).**

Dialyse bei diabetischer Nephropathie

- Die Prognose des Diabetikers an Dialyse ist nach wie vor schlecht: 40% verstorben im ersten Jahr, 75% nach 5 Jahren.
- Prognose bei NTx deutlich besser (wenn möglich)
- HD vs. PD: kein klarer Vorteil für ein Verfahren (obwohl PD initial als besser vermutet). PD hat einige Vorteile va. auch beim vaskulären Zugang.
- Wenn Dialyse, dann möglichst intensiv und beim Diabetiker nicht zu spät (GFR-Grenze 10-15 ml/min als Faustregel).
- **Bei PD beachten: Dialysat-Lösung ist voll Glukose (1.5% entspricht 1500 mg/dl Glukose).**
- **Bei Typ 1 Diabetes ist die kombinierte Nieren-Pankreas-Transplantation immer anzustreben.**