



Bis vor kurzem gab es unter den Antidiabetika keine erwiesenermaßen renoprotektiven Medikamente. Dies hat sich geändert.

Diabetestherapie aus Nephrologensicht

# Für Herz und Nieren von Diabetespatienten lässt sich was machen

Diabetes Typ 2 ist eine Multiorganerkrankung, was die interdisziplinäre Zusammenarbeit verschiedener Fachärzte erfordert. Anhand eines Patientenbeispiels erläutern eine Diabetologin und ein Nephrologe, was sie im Verlauf von 10 Jahren auf welcher Grundlage zur nächsten Therapieentscheidung gelangen ließ. Zum Glück ist Kardio- und Nephroprotektion durch die neuesten Entwicklungen in der Pharmakotherapie erfolgversprechender geworden.

Eine 66-jährige Diabetespatientin, in der Türkei geboren, lebt seit über 30 Jahren mit ihrer Familie in Deutschland. Beide Eltern und zwei Schwestern haben ebenfalls Typ-2-Diabetes. Ihre drei Schwangerschaften verliefen problemlos. Die Deutschkenntnisse der Patientin sind begrenzt, weshalb die Sprechstunde meist in Begleitung eines ihrer drei Kinder aufgesucht wird. Im Verlauf der Behandlung erhält der älteste Sohn im Alter von 34 Jahren ebenfalls die Diagnose Typ-2-Diabetes (HbA<sub>1c</sub> 11,2%). Nach Diabetesschulung und bei Therapie mit Metformin 2 x 1000 mg und Dapagliflozin 10 mg ist er mit einem HbA<sub>1c</sub> zwischen 6,5% und 6,8% gut eingestellt.

Unsere beschriebene Patientin erhielt die Diagnose Typ-2-Diabetes im Jahr 2000 nach ihren Schwangerschaften. Sieben Jahre später wurde sie extern auf eine 30/70-Mischinsulintherapie, zuletzt 40-0-24 IE, bei 2 x 1000 mg Metformin eingestellt.

**Diabetologinnen-Kommentar (orale Optionen bei ICT):** Metformin, DPP-4-Inhibitoren (DPP-4-I), SGLT-2-Inhibitoren (SGLT-2-I) und GLP-1-Rezeptoragonisten (GLP-1-RA) eignen sich grundsätzlich alle als Begleitsubstanzen bei bestehender Insulintherapie. Der Effekt auf den Insulinbedarf und den Blutzucker (BZ) ist jedoch bei SGLT-2-I und GLP-1-RA meist deutlicher als bei DPP-4-I. In der Bewertung der Therapieoptionen ist vor allem die Einsatzfähigkeit bei eingeschränkter Nierenfunktion sowie die Frage nach dem kardiovaskulären Nutzen von Bedeutung.

Schließlich erfolgt 2012 die Erstvorstellung der Patientin in unserem Diabeteszentrum. Ihr Body-Mass-Index lag bei 29 kg/m<sup>2</sup> und ihr HbA<sub>1c</sub> bei 11,4%. Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren: arterielle Hypertonie und Hypercholesterinämie.

**Nephrologen-Kommentar (Metformin):** Für Metformin konnten neben der BZ-Senkung renoprotektive Effekte wie eine Reduktion des oxidativen Stresses, der Inflammation und Apoptose sowie eine Zunahme der Natriumexkretion bestätigt werden. Für Kliniker maßgeblich sind hier die Ergebnisse der UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) und ihrer Folgeauswertungen wie der UKPDS80 mit einer Reduktion renaler Endpunkte um 16% und der Albuminurie um 24,2 mg/d. Dieser Nutzen erstreckt sich in einer retrospektiven Auswertung von 10.426 Patienten auch über das gesamte CKD-Stadium 3b (eGFR 30–45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) mit einer Reduktion des Auftretens einer terminalen Niereninsuffizienz um 33%. Das Risiko für Laktatazidose durch Metformin wurde – belastet durch den Vorgänger Phenformin in den 1970er Jahren – lange überschätzt. Im Jahr 2016 wurde Metformin in reduzierter Dosis von max. 1.000 mg/d auch für den eGFR-Bereich von 30–45 zugelassen. Bemerkenswert ist, dass in den großen aktuellen SGLT-2-I-Studien wie EMPA-REG OUTCOME oder CANVAS ca. 60% der Teilnehmer mit einer eGFR < 60 als Basistherapie Metformin einnahmen [1].

Nach Umstellung auf eine intensiviertere konventionelle Insulintherapie (ICT) und intensiver – von einem Dolmetscher begleitet – Schulung, verbessert sich die Diabeteseinstellung der Patientin kontinuierlich. Das HbA<sub>1c</sub> liegt ein Jahr später bei 8,8%. Dennoch bleiben BZ-Dokumentation und Metformin-Einnahme der Patientin lückenhaft und unzuverlässig. Die regelmäßige Inspektion der Spritzstellen zeigt Lipohypertrophien. Nach Türkei-Urlaube kommt es regelmäßig zu HbA<sub>1c</sub>-Anstiegen bis 9,6%.

**Nephrologen-Kommentar (Insulintherapie):** Die mit Abstand valideste Untersuchung zum Effekt einer Insulintherapie auf die Prävention einer diabetischen Nierenkrankheit (DNK) ist der Di-

abetes Control and Complications Trial (DCCT) von 1993 mit 1.441 Teilnehmern über eine prospektive Studiendauer von 6,5 Jahren, und zwar zusammen mit der nachfolgenden EDIC-Beobachtungsstudie, die seit 1994 bis heute (!) läuft. Das für die Nephrologie entscheidende Ergebnis des DCCT war eine Reduktion des DNK-Endpunktes um 36 % durch eine ICT (HbA<sub>1c</sub>: 7 vs. 9 %). Zum ersten Mal konnte prospektiv gezeigt werden, dass die Hyperglykämie der Auslöser mikrovaskulärer Endpunkte ist. Über 200 Langzeitauswertungen der EDIC-Folgestudie führten zur Prägung des Begriffes eines „metabolischen Gedächtnisses“. Trotz Konvergenz der HbA<sub>1c</sub>-Werte von DCCT-Kontroll- und Interventionsgruppe nach Abschluss der Studie auf einen Mittelwert von 8,0/7,9 % profitierten die Teilnehmer mit ICT nachhaltig in Bezug auf die Manifestation einer DNK (z. B. 50%ige 10-Jahres-Risikoreduktion für eine eGFR < 60 [2]).

In den Jahren 2012 bis 2015 kommt es bei unserer Patientin zu einer langsamen Verschlechterung der Nierenfunktion. Die eGFR liegt 2015 erstmals um 60. Zu dieser Zeit wird auch eine nichtproliferative diabetische Retinopathie diagnostiziert, im Verlauf erhält sie wegen eines Makulaödems erstmals anti-VEGF intravitreal. Im Hinblick auf die eGFR werden 2017 schließlich 10 mg/d Dapagliflozin in das Therapiekonzept aufgenommen, das HbA<sub>1c</sub> sinkt damit langsam auf 7,3 %.

**Nephrologen-Kommentar (SGLT-2-I):** Die evidente Studienlage zum renoprotektiven Nutzen der SGLT-2-I bei diabetischer (DECLARE-TIMI 58, EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, CREDENCE) und nichtdiabetischer CKD (DAPA-CKD) hat bereits breiten Eingang in die ambulante Versorgungsmedizin gefunden. Verweisen möchte ich auf die multimodalen Mechanismen der Nephroprotektion. Neben direkten Effekten wie der SGLT-I-vermittelten osmotischen Diurese durch die häufige intravasale Hypervolämie bei Adipositas und einer Reduktion des oxidativen Stresses und der Inflammation profitieren die Patienten auch indirekt von Blutdruck- und BMI-Senkung. Vielfach diskutiert wird zusätzlich eine reflektorische Vasokonstriktion des glomerulären Vas afferens, die über die Konzentration von Natriumchlorid im distalen Tubulus und über die Macula densa vermittelt wird und eine eGFR-Drosselung und ein vermindertes glomeruläres Barotrauma mit sich bringt [3].

Diese erstmals halbwegs akzeptable DiabetesEinstellung der Patientin hält leider nicht lange. Nach HbA<sub>1c</sub>-Anstieg auf 9,8 % und Manifestation eines Hinterwandinfarktes bei 2-Gefäß-KHK (subtotaler Verschluss des kleinen Ramus interventricularis posterior (RIVP) sowie 50%ige Stenose des Ramus intermedius) mit Ballonangioplastie im RIVP (kleines Gefäßkaliber) entscheiden wir uns mit Semaglutid für die Hinzunahme eines GLP-1-RA. Hierunter sinkt der Insulinbedarf um 10 E/Tag, das Gewicht um 6 kg und das HbA<sub>1c</sub> nachhaltig auf Werte um 7,5 %.

**Nephrologen-Kommentar (GLP-1-RA):** Praktisch alle GLP-1-RA-Studien belegen konsistent einen Nutzen für makrovaskuläre kombinierte Endpunkte (MACE), weshalb mit Semaglutid auch bei unserer Patientin ein solcher hinzugenommen wurde. Die Analyse des renalen Nutzens umfasste in praktisch allen GLP-1-RA-Studien einen kombinierten Endpunkt aus Neumanifestation einer Makroalbuminurie, S-Kreatinin-Verdopplung, eGFR-Verlust (meist 40 %), terminaler Niereninsuffizienz und renalem Tod. GLP-1-RA senken dabei über diverse Metaanalysen betrachtet das renale Risiko um 18 %. Im Gegensatz zu SGLT-2-I bleibt der Effekt der GLP-1-RA auf den eGFR-Erhalt jedoch umstritten. Eliminiert man die Makroalbuminurie aus der Gesamtbetrachtung, resultiert eine nur mehr 8%ige Senkung der verbliebenen vier Endpunkte mit Verlust der Signifikanz. Dennoch ist die Niere primär ein Gefäßorgan und jegliche gefäßprotektive Therapie unabhängig vom Design der Studien auch von Nutzen für die Niere. Dies besonders dann, wenn man den Wirkstoff wie hier den GLP-1-RA auch noch in fortgeschrittenen CKD-Stadien bis hin zur Prä dialyse einsetzen kann, was bei den meisten anderen oralen Antidiabetika nicht oder nur eingeschränkt möglich ist [4].

Im Januar 2021 erkrankt die Patientin an COVID-19, welche ambulant auskuriert werden kann. Aktuell besteht eine exzellente Einstellung aller Komorbiditäten (Hypertonie, Hypercholesterinämie, sekundärer Hyperparathyreoidismus, renale Azidose) bei einer seit 2020 stabilen eGFR von 49 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, einer Albuminurie von 31 mg/gKrea und einem HbA<sub>1c</sub> von 7,5 %.

#### Literatur

1. Kawanami D, Takashi Y, Tanabe M. Significance of Metformin Use in Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 14. Juni 2020;21(12):E4239.
2. Nathan DM. Realising the long-term promise of insulin therapy: the DCCT/EDIC study. *Diabetologia.* Mai 2021;64(5):1049-58
3. Elnaem MH, Mansour NO, Nahas AF et al. Renal Outcomes Associated with the Use of Non-Insulin Antidiabetic Pharmacotherapy: A Review of Current Evidence and Recommendations. *Int J Gen Med.* 2020;13:1395-409
4. Ferrari F, Scheffel RS, Martins VM et al. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists in Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Disease: The Past, Present, and Future. *Am J Cardiovasc Drugs.* 27. Dezember 2021; doi: 10.1007/s40256-021-00515-4



Dr. med. Veronika Hollenrieder

Ambulantes Diabeteszentrum  
Hauptstraße 14  
82008 Unterhaching  
veronika@praxis-hollenrieder.de



Professor Dr. med. Peter Weyrich

Ärztlicher Leiter KfH-Nierenzentrum  
Nephrologische Gemeinschaftspraxis Dr. Link  
| Prof. Dr. Weyrich  
Hauptstraße 2, 82008 Unterhaching  
peter.weyrich@kfh-dialyse.de

#### Fabula docet

Bei jedem insulinbehandelten Patienten sollte zur Verbesserung des HbA<sub>1c</sub> bzw. der Time in Range an die Zugabe eines SGLT-2-I sowie GLP-1-RA gedacht werden. Auch bei guter DiabetesEinstellung können diese Substanzen in Betracht gezogen werden – dann jedoch unter Reduktion der Insulindosis. In beiden Fällen bewirkt dies eine Kardio- und Nephroprotektion.