

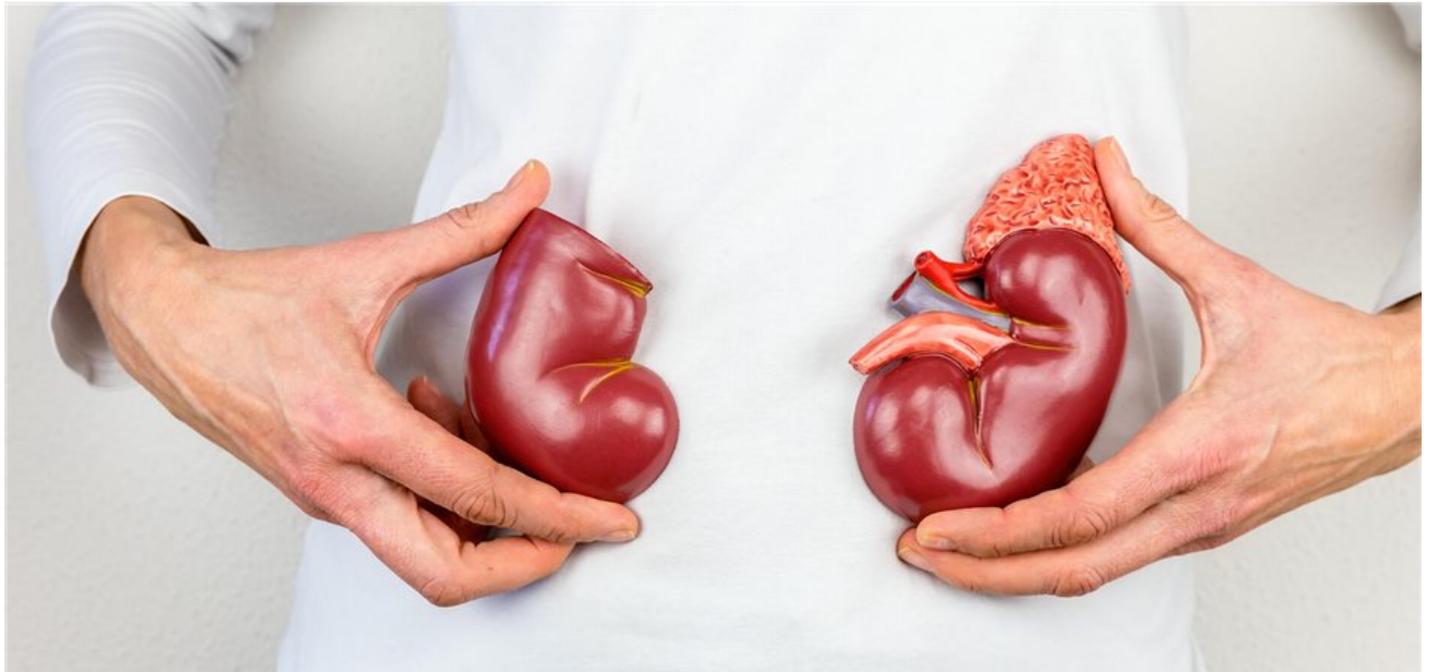
Bei Diabetes die Nieren im Blick behalten!

Für Menschen mit diabetischer Nephropathie kann man inzwischen viel tun. Die Therapie macht einen Wandel durch, der sich wahrscheinlich in den kommenden Jahren weiter fortsetzen wird. Eine Momentaufnahme.



Von Dr. Thomas Meißner (/Nachrichten/Dr-Thomas-Meissner-au21.html)

Veröffentlicht: 15.02.2024, 04:10 Uhr



Es lohnt sich, bei Diabetes auf die Nierengesundheit zu achten! Hoher Blutzucker schädigt die Filtrationsleistung. Neue Therapien können aber die Prognose verbessern.

© benschonewille / stock.adobe.com

Einhundertachtzig Gramm Glukose – das ist in etwa die Menge, die gesunde Nieren pro Tag filtrieren. Dies entspricht ungefähr einem Mol. Davon werden normalerweise nur drei Millimol über den Urin ausgeschieden. Außer für die Glukose-Reabsorption sind die Nieren für einen Großteil der Natrium-Reabsorption zuständig. Ein erhöhter Blutzucker bei Diabetes schädigt aber mehr und mehr die Filtrationsleistung mit den bekannten Auswirkungen auf den gesamten Körper.

Bei den bis zu 30 Prozent der Menschen mit Diabetes, die im Verlauf ihrer Erkrankung eine diabetische Nephropathie entwickeln, beschränkte sich die Therapie bis in die jüngere Vergangenheit vor allem darauf, kardiovaskuläre Risiken wie Fettstoffwechselstörung, Bluthochdruck und den Blutzucker zu beeinflussen. Mit neueren Therapieansätzen wird inzwischen versucht, zusätzlich die persistierenden Entzündungsvorgänge zu unterdrücken und Fibrosemediatoren zu modulieren, wie Dr. Ronnie Morgenroth und Kollegen von der Universitätsklinik Magdeburg erläutern ([Diabetologie 2023; 19: 271–280 \(https://link.springer.com/article/10.1007/s11428-023-01003-w\)](https://link.springer.com/article/10.1007/s11428-023-01003-w)). Fünf Therapieprinzipien lassen sich derzeit bei diabetischer Nephropathie unterscheiden:

- Kontrolle des Glukosestoffwechsels und des Blutdrucks,
- Hemmung des Natrium-GlukoseKotransporters 2 (SGLT-2),
- Aktivierung von GLP-1-Rezeptoren,
- Antagonisierung von Mineralokortikoid-Rezeptoren sowie künftig
- Progressionshemmung, zum Beispiel mit Endothelinrezeptor-Hemmern oder Guanylatzyklase-Aktivatoren.

Prinzipien der Basistherapie

Die Basis der Behandlung bei Patienten mit diabetisch bedingter Nierenerkrankung sind nicht-medikamentöse Maßnahmen. Dazu gehören die protein- (<0,8 g/kg Körpergewicht) und salzreduzierte (<5 g/Tag) Ernährung, die moderate körperliche Aktivität (≥150 Minuten pro Woche), bei Übergewicht die Gewichtsreduktion sowie bei Rauchern die Entwöhnungstherapie. Je nach Hypoglykämierisiko und Komorbiditäten wird ein HbA_{1c} zwischen <6,5 und 8,0 Prozent angestrebt.

Das Ziel für die Einstellung des arteriellen Blutdrucks, bevorzugt per Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron (RAAS)-Systems, liegt bei unter 65-Jährigen bei unter 130/80 mmHg – eine Verschärfung im Vergleich zu früher, vor allem mit Blick auf die verbesserte Schlaganfallprävention. Was die Lipidsenkung angeht, empfiehlt die European Society of Cardiology (ESC) ein LDL von 70 mg/dl (1,8 mmol/l), dafür ist gegebenenfalls eine Kombinationstherapie aus Statin und Ezetimib und/oder PCSK9-Inhibitor erforderlich.

Therapie mit SGLT-2-Hemmern (Gliflozine)

Der SGLT-2-Transportmechanismus ist maßgeblich verantwortlich für die eingangs erwähnten Reabsorptionsleistungen der Niere. Wird er medikamentös gehemmt, verlässt vermehrt Glukose den Körper.

Hinzu komme innerhalb der ersten 48 bis 72 Stunden eine negative Salz- und Wasserbilanz, erläutern Morgenroth und Koautoren. Damit sinkt der Blutdruck um bis zu 5/2 mmHg. Darüber hinaus lässt sich eine reduzierte Fibrose feststellen, was damit erklärt wird, dass der Energieverbrauch für Transportprozesse über den SGLT-2-Rezeptor sinkt, Hypoxien vermieden und der mTOR (mechanistic target of rapamycin)-Signalweg im proximalen Tubulus gehemmt wird.

Insgesamt bedeutet das eine Nierenprotektion, die chronische Niereninsuffizienz schreitet nicht mehr so rasch fort. All dies sind Gründe, warum etwa die American Diabetes Association (ADA) für Patienten mit Typ-2-Diabetes die frühe Kombinationstherapie mit SGLT-2-Inhibitoren empfiehlt. Für Typ-1-Diabetes wurde die primäre Zulassung der SGLT-2-Inhibitoren widerrufen, da das Risiko für eine diabetische Ketoazidose unter dieser Behandlung steigt.

Therapie mit GLP-1-Rezeptoragonisten (Glutide)

Die Insulinsekretion wird von diesen Medikamenten stimuliert, die Glukagonausschüttung gesenkt und außerdem die Magenentleerung verzögert, wodurch sich ein im Vergleich längeres Sättigungsgefühl nach Nahrungsaufnahme einstellt. Letzteres hat signifikant gewichtsreduzierende Effekte zur Folge. Warum sowohl nephrologische (KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes) als auch diabetologische Fachgesellschaften außerdem GLP-1-Rezeptoragonisten bei Typ-2-Diabetes und chronischer Niereninsuffizienz empfehlen, hat folgende Hintergründe: GLP-1-Rezeptoren finden sich in den proximalen Tubuluszellen und in den präglomerulären glatten Gefäßmuskelzellen.

Weil der Natrium-Wasserstoff-Austausch vermindert und daher die Natriurese gefördert wird, sinkt der Blutdruck. Mit In-vivo-Modellen ließ sich darüber hinaus nachweisen, dass weniger proinflammatorische Moleküle und freie Sauerstoffradikale entstehen, die Leukozyten-Infiltration nimmt ab. Klinisch ergeben sich daraus signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse als in den Vergleichsgruppen bei reduzierter kardiovaskulärer Mortalität, wie aus großen Studien hervorgeht. Als sicher gilt die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten bis zu einer glomerulären Filtrationsrate (GFR) von 15 ml/min/1,73 m².

Therapie mit Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten

Mineralokortikoid-Rezeptoren sind bei Diabetes mellitus überexprimiert und bieten daher eine weitere Zielstruktur für die medikamentöse Therapie. In den Nieren sind sie beteiligt an der Natrium-Reabsorption und Sekretion von Kalium, und in verschiedenen Nierenzellen werden Entzündungsprozesse und Fibrose gefördert. Die Blockade des Rezeptors hat dementsprechend antifibrotische und antiinflammatorische Effekte, wodurch sich die Progression der diabetischen Nephropathie verzögert. Die steroidalen Wirkstoffe Spironolacton und Eplerenon reduzieren bei diabetischer Nephropathie die Albuminurie, klinische Endpunktstudien liegen nicht vor.

Das nichtsteroidale Finerenon wirke selektiv am Rezeptor, wie Morgenroth und Kollegen erläutern, und habe potentere antiinflammatorische und antifibrotische Wirkungen, unabhängig vom blutdrucksenkenden Effekt. Über sämtliche Stadien der diabetischen Nephropathie hinweg senkt Finerenon das kardiovaskuläre Risiko und hemmt das Fortschreiten der Nierenerkrankung. Zu beachten ist die Neigung zur Hyperkaliämie, die in Studien jedoch nur selten Anlass gab, das Medikament abzusetzen. Insgesamt scheint dieses Problem geringer ausgeprägt zu sein als unter Spironolacton. Eine Zulassung für Finerenon besteht seit 2022. Morgenroth und Kollegen machen auf eine derzeit laufende Studie zur Kombination mit dem SGLT-2-Hemmer Empagliflozin aufmerksam.

Progressionshemmung mit neuen Wirkstoffen

Weitere Pathomechanismen, die die Inflammation und Fibrose fördern, könnten künftig medikamentös adressiert werden. Die Magdeburger Internisten machen in ihrem Beitrag zum einen auf Antagonisten von Rezeptoren des Endothelin-Systems aufmerksam, auf den Hemmer eines Apoptosesignal-regulierenden Enzyms sowie auf indirekt gefäßerweiternde und antientzündliche Stimulatoren und Aktivatoren der löslichen Guanylatzyklase (sGC). Letztere wirken über eine Steigerung der Stickstoffmonoxid (NO)-Aktivität und die cGMP (zyklisches Guanosinmonophosphat)-Signalgebung, wodurch Zellschäden, Proteinurie, glomeruläre Zellproliferation und Apoptose

vermindert werden. Der Endothelinrezeptor ETR-1A ist an der Vermittlung von Vasokonstriktion, Inflammation und Fibrose beteiligt, weshalb man sich von dessen selektiver Hemmung günstige Effekte verspricht. Die klinischen Studien zu diesen neuen Wirkstoffen sind noch nicht abgeschlossen.

Die strukturellen Veränderungen bei diabetischer Nephropathie gehen mit verringerter Lebensqualität und Lebenserwartung einher. Experimentelle und klinische Studien der vergangenen Jahre haben gezeigt, wie wichtig die langfristig gute Glukosestoffwechseleinstellung, aber auch allgemeininternistische Versorgung für die Nierenfunktion ist, dass aber auch bei beginnender Niereninsuffizienz noch progressionsverzögernde Maßnahmen möglich sind. Ein Grund mehr, die Nierenfunktion bei langjährigem Diabetes im Blick zu behalten.