

Diabetiker mit MAU: Tipps zur Therapie

Zur Primärprävention der Nephropathie bei Diabetikern sollte laut Empfehlung der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) ein HbA_{1c}-Ziel von 6,5 bis 7,5 Prozent angestrebt werden.²³ Dabei gilt der obere Bereich (7,0-7,5 Prozent) für Patienten mit Makroangiopathien oder Hypoglykämiewahrnehmungsstörungen. Um die Progression einer Nierenschädigung aufzuhalten, sollte der HbA_{1c}-Wert möglichst unter 7,0 Prozent liegen. Empfohlen wird außerdem: Nikotinstopp und Vermeidung einer zu hohen Proteinzufuhr (maximal 0,8 g/kg KG).²³

Bei Diabetikern mit Nephropathie ist das Hypoglykämierisiko erhöht und viele orale Antidiabetika sind kontraindiziert oder können nur in reduzierter Dosis eingesetzt werden. Bei fortgeschrittener Nephropathie bleibt daher oft nur die Insulingabe. Das allgemeine Blutdruckziel ist bei Diabetikern mit Hypertonie <140/80 mmHg. Nach wie vor sind ACE-Hemmer Blutdrucksenker der ersten Wahl bei Diabetikern, alternativ AT₁-Rezeptorblocker. Primäre Kombinationspartner sind Kalziumantagonisten und Diuretika.²³

Zu beachten ist die mögliche Kumulation von Medikamenten bei Niereninsuffizienz und die Anpassung der Dosis an die reduzierte Nierenfunktion, die Vermeidung von Röntgenkontrastmittel und NSAR, Harnwegsinfekte sind stets antibiotisch zu behandeln.²³

Hochdruck und MAU: Tipps zur Therapie

Die arterielle Hypertonie ist der wichtigste Risikofaktor für Mortalität weltweit.²⁴ Studien legen den Schluss nahe, dass der Einfluss einer Mikroalbuminurie (MAU) auf das Risiko bei essenzieller Hypertonie größer als erwartet ist.^{16,17} Es hat sich gezeigt, dass eine MAU mit der Höhe des Blutdrucks und mit einer Hyperinsulinämie korreliert.¹⁶ Zu den weiteren Faktoren, die mit einer MAU assoziiert sind, gehören Salz-Sensitivität, Überaktivität des Renin-Angiotensin-Systems, Entzündung, genetische Veranlagung, Übergewicht und Rauchen.¹⁶ Entsprechend sind bei Hypertonikern mit MAU Raucherentwöhnung, Gewichtsreduktion und kohlsalzarme Ernährung besonders empfehlenswert. Zur Verringerung der Albuminurie ist konsequente Blutdrucksenkung der wichtigste Faktor.¹⁶ Auch für Hypertoniker mit Nephropathie gilt das allgemeine Blutdruckziel mit systolischen Werten <140 mmHg. Bei Patienten mit Nephropathie und Proteinurie (<300 mg/Tag) sollten systolische Blutdruckwerte <130 mmHg erwogen werden, vorausgesetzt, dass die eGFR überwacht wird.¹⁵ Zur Therapie empfohlen werden ACE-Hemmer und Angiotensin-Blocker.¹⁵

Risikogruppen regelmäßig auf Mikroalbuminurie screenen!

Wird eine Niereninsuffizienz im meist asymptomatischen Frühstadium erkannt, kann ein weiteres Fortschreiten durch eine adäquate Therapie in der Regel verhindert werden.¹ Deshalb ist ein regelmäßiges Screening auf eine Mikroalbuminurie mit sensitiven Urintests von hoher Relevanz, insbesondere bei Risikopatienten.

Etwa 10 Prozent der europäischen Bevölkerung haben eine chronische Nierenerkrankung (CKD).² Besonders häufig betroffen sind Diabetiker, Patienten mit Metabolischem Syndrom und mit Bluthochdruck. Eine chronische Niereninsuffizienz wird häufig erst in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert, weil die Erkrankung im Frühstadium meist keine Schmerzen oder andere Symptome verursacht.³ Nach Daten der NHANES-Studie wussten mehr als die Hälfte der Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in präterminalen Stadien nicht um ihre Nierenerkrankung.⁴

Erhalt der Nierenfunktion möglich

Eine beginnende Nephropathie sollte aber möglichst früh diagnostiziert werden, weil in den Frühstadien noch der Erhalt der Nierenfunktion möglich ist. Dagegen ist in den fortgeschrittenen Nephropathie-Stadien nur noch eine Verlangsamung des Krankheitsverlaufs möglich.¹

Einer der besten Parameter zur Frühdiagnose von chronischen Nie-



Als nachgewiesen gilt eine Mikroalbuminurie, wenn zwei von drei durchgeführten Tests positiv sind.

renerkrankungen ist der Nachweis einer erhöhten Proteinausscheidung im Urin (Mikroalbuminurie: Proteinausscheidung 20-200 mg/l).⁵

Inzwischen wurde in zahlreichen Studien belegt, dass eine Mikroalbuminurie (MAU) nicht nur ein früher Marker einer Nephropathie, sondern ein renaler Marker einer generalisierten endothelialen Dysfunktion ist.⁶ Diese Gefäßschäden wiederum begünstigen die Entwicklung von Atherosklerose und Endorganschäden.

Spezifischer Nachweis der MAU

Laut Daten großer Kohortenstudien und Meta-Analysen nehmen mit steigender Albuminurie sowohl Gesamtmortalität als auch kardiovaskuläre Mortalität zu.^{7,8} Eine umfassende Abklärung der weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren ist bei vorliegender Mikroalbuminurie demnach auch unabhängig von einer spezifischen Krankheit indiziert.⁹

Mit den gängigen Routine-Urinteststreifen kann nur eine Makroalbuminurie (Proteinausscheidung

>200 mg/l), nicht aber eine MAU erfasst werden. Für eine zuverlässige Diagnostik der MAU müssen spezifische Nachweismethoden zum Einsatz kommen.

Mit dem Micral-Test®, einem immunologischen Urinschnelltest, der in der Praxisleitlinie des DDG sogar namentlich empfohlen wird¹⁰, können selbst sehr kleine Albuminkonzentrationen von 20 mg/l nachgewiesen werden. Das Testverfahren ist spezifisch für den Nachweis von humanem Albumin, so dass Kreuzreaktionen mit anderen Humanproteinen wie IgG oder IgA nahezu ausgeschlossen sind. Das visuelle Testergebnis liegt bereits nach einer Minute vor.¹¹

Diabetiker einmal jährlich testen

Eine Mikroalbuminurie kann durch Messung der Albuminmenge im Spontanurin (20-200 mg/l), bevorzugt der erste Morgenurin, oder im 24-Stunden-Sammelurin (30-300 mg/dl) nachgewiesen werden. Für das Screening bei Diabetikern wird einmal jährlich die Bestimmung der

Albuminkonzentration im Urin empfohlen.

Eine Mikroalbuminurie gilt als nachgewiesen, wenn zwei von drei durchgeführten Tests positiv sind⁵; hierbei sind alle drei Tests gemäß EBM und GOÄ abrechenbar. Dies ist umso bedeutsamer, als die Albuminurie starken Schwankungen unterliegt in Abhängigkeit unter anderem von Urinkonzentration, körperlicher Aktivität, Harnwegsinfekten, akuten fieberhaften Erkrankungen, Blutzuckerentgleisung und Blutdruck-erhöhung.⁵ Solche nicht-renalen Ursachen einer Albuminurie sollten ausgeschlossen werden.

Ist die Albuminkonzentration im Urin persistierend erhöht, sollte zur Diagnose der diabetischen Nephropathie die Bestimmung der Kreatinin-Clearance, die Sonographie der Nieren sowie die Beurteilung des Urinsediments herangezogen werden.¹⁰

Hinweis: Positive Familienanamnese

Das Serumkreatinin sowie die Abschätzung der glomerulären Filtrationsraten mittels Clearance-Formeln ist selten zur Frühdiagnostik geeignet.³ Denn es kommt in der Regel erst zu einem deutlichen Anstieg des Kreatinins, wenn bereits 50 Prozent der Nierenfunktion verloren sind. Aufgrund der geringen Symptomatik liefern auch anamnestic Angaben selten Hinweise für eine frühe Nierenerkrankung.³ Eine positive Familienanamnese kann aber auf eine familiäre Häufung solcher Erkrankungen und eventuell genetische Ursachen hinweisen.

Fazit: Zur Erzielung einer hohen Sicherheit bei der Früherkennung von Nephropathien und kardiovaskulären Ereignissen insbesondere für diabetische und hypertensive Hochrisikopatienten empfiehlt sich eine regelmäßige, leitliniengerechte Diagnostik der Mikroalbuminurie.

Diabetes und Hypertonie besondere Risiken

Patienten mit Diabetes und mit Hypertonie sind häufig von Nierenerkrankungen betroffen. Aber auch bei Nicht-Diabetikern ohne Hypertonie beträgt die Prävalenz der Mikroalbuminurie in Europa knapp sieben Prozent.¹²

Fast jeder zehnte Deutsche hat Diabetes mellitus¹³, fast jeder dritte Erwachsene hat Bluthochdruck¹⁴. Beide Gruppen sollten entsprechend der Leitlinien der Fachgesellschaften regelmäßig auf eine Mikroalbuminurie gescreent werden. Die Deutsche Diabetes-Gesellschaft (DDG) empfiehlt bei nierengesunden Diabetikern einmal jährlich die Bestimmung der

Mikroalbuminurie (MAU).¹⁰ Bei Diabetikern mit manifester Nephropathie sollte die Albuminausscheidung zwei- bis viermal jährlich kontrolliert werden.¹⁰

Die europäische kardiologische Fachgesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie (DGK) und die Deutsche Hochdruckliga empfehlen bei Hypertonikern alle zwei Jahre die Messung der Mikroalbuminurie im Rahmen der Abklärung von Endorganschäden.¹⁵

20 bis 40 Prozent aller Diabetiker entwickeln im Laufe der Jahre eine diabetische Nephropathie⁵, bei Hypertonikern ohne Diabetes beträgt die Prävalenz der MAU in Europa rund 10 bis 12 Prozent in Allgemeinpraxen, bis zu 30 Prozent bei Patienten in Hypertoniekliniken.¹⁶ Die Früherkennung einer Nierenschädigung ist nicht nur von großer Bedeutung, um eine manifeste Niereninsuf-

fizienz aufzuhalten, sondern auch bei der kardiovaskulären Risikoabklärung relevant.⁴ Diabetiker und Hypertoniker mit MAU haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, weshalb kardiovaskuläre Risikofaktoren sorgfältig kontrolliert werden sollten.^{17,18,19}

Das hohe kardiovaskuläre Risiko verdeutlicht eine deutsche Studie bei mehr als 11 000 Hypertonikern (ohne Diabetes). Bei 32 Prozent der Männer und 28 Prozent der Frauen war eine MAU nachgewiesen worden. 31 Prozent von ihnen hatten eine KHK (vs. 22 Prozent ohne MAU), 24 Prozent eine linksventrikuläre Hypertrophie (vs. 14 Prozent), 6 Prozent einen Schlaganfall (vs. 4 Prozent) und 7 Prozent eine pAVK (vs. 5 Prozent). Gehäuft betroffen waren ältere Studienteilnehmer, Patienten mit schwerer oder lange bestehender Hypertonie sowie Patienten mit Hyperlipidämie.¹⁷

In der Botnia-Studie bei rund 3600

Patienten mit Metabolischem Syndrom (MS) oder Diabetes hatte die MAU von allen Komponenten des MS den höchsten Einfluss auf die kardiovaskuläre Mortalität. Sie war im Vergleich zu Teilnehmern mit Normalbuminurie fast dreifach erhöht.¹⁸

Darüber hinaus tritt die MAU bei 6,6 Prozent der europäischen Normalbevölkerung ohne Diabetes oder Hypertonie auf und ist auch bei dieser Bevölkerungsgruppe ein wichtiger Indikator für künftige kardiovaskuläre Ereignisse und erhöhte Mortalität. Lifestyle-Faktoren wie hoher BMI¹², Rauchen und hoher Fleisch- oder Kohlsalzkonsum können eine solche MAU ohne Vorliegen einer spezifischen Krankheit begünstigen.^{16,20,21} Zudem korrelierte in einer großen Fall-Kontrollstudie bei Frauen auch die Einnahme oraler Kontrazeptiva und postmenopausaler Hormonersatzpräparate mit einer MAU.²²

LITERATUR: (1) Masche U, Pharma-kritik, 2/2001; (2) Bruck K et al., J Am Soc Nephrol 2015, published online December 23, doi:10.1681/ASN.2015050542; (3) Schulze-Lohoff E et al., Der Internist 2005, 46: 378-388; (4) Nickolas TL et al., Am J Kidney Dis 2004, 44: 185-197; (5) Nationale Versorgungsleitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter - Langfassung, Version 1.1, 30. September 2010, zuletzt geändert September 2015, www.versorgungsleitlinien.de; (6) Remuzzi G, Weening J, Lancet 2005, 365: 556-557; (7) Coresh J et al., Lancet 2010, 375: 2073-2081; (8) Warnock DG et al., Am J Kidney Dis 2010, 56: 861-871; (9) B. Hess, Mikroalbuminurie bei Diabetikern und Nicht-Diabetikern 06/2011, Der Informierte Arzt; (10) Praxisempfehlungen der Deutschen Diabetesgesellschaft, aktualisierte Version 2012, http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/fileadmin/Redakteur/Leitlinien/Praxisleitlinien/2012/DuS_S2-12_Praxisempfehlungen_Kerner-Brueckel_S84-87.pdf; (11) Roche Diagnostics GmbH, Packungsbeilage Micral-Test®, 2016; (12) Hillige HL et al., J Intern Med 2001, 249: 519-526; (13) Deutscher Gesundheitsbericht Diabetes 2017, http://www.diabetesde.org/system/files/documents/gesundheitsbericht_2017.pdf; (14) Epidemiologische Bulletin 5/2015, Robert-Koch-Institut, http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2015/05/Tabellen.html; (15) ESC Pocket Guidelines „Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie“, 2014; https://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/2014_Pocket-Leitlinien_Arterielle_Hypertonie.pdf; (16) Redon J et al., European Society Hypertension Scientific Newsletter 2008, 9: No. 36; (17) Agrawal B et al., J Hypertens 1996, 14, 2: 223-228; (18) Isomaa B et al., Diabetes Care 2001, 24, 4: 683-689; (19) Deckert T, Yokoyama H, Mathiesen E et al., Br Med J 1996, 312: 871-874; (20) Daviglus ML et al., Am J Kidney Dis 2005, 45: 256-266; (21) Pinto-Sietsma SJ et al., Ann Intern Med 2000, 133: 585-591; (22) Monster TBM et al., Arch Intern Med 2001, 161: 2000-2005; (23) DDG-Praxisempfehlung „Diabetische Nephropathie“, letzte Aktualisierung 10/2016, http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/praxisempfehlungen.html; (24) Kintscher U et al., Kardiologie 2014, 8: 223-230

IMPRESSUM
Springer Medizin Verlag GmbH, Corporate Publishing,
 Heidelberger Platz 3, 14197 Berlin | Geschäftsführer: Joachim Krieger
 > Fabian Kaufmann | Verantwortlich: Ulrike Hafner
 > Bericht: Roland Fath, Hamburg | Redaktion: Dr. Monika Prinoth
 © Springer Medizin Verlag GmbH | Die Springer Medizin Verlag GmbH ist Teil der Fachverlagsgruppe Springer Nature
 Druck: ColdsetInnovation Fulda GmbH & Co. KG, Eichenzell
 Mit freundlicher Unterstützung der Roche Diagnostics GmbH, Mannheim