

Aus der Medizinischen Klinik
mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistischer Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité–Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

Untersuchungen zum Stellenwert der Albuminurie in der Diagnostik und Prognose der Nephropathie beim niereninsuffizienten Typ 2 Diabetiker

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Diplom-Mediziner Til Leimbach

aus Leipzig

Datum der Promotion:05.12.2014

Vorwort

Im Allgemeinen ist es unüblich, private Anmerkungen medizinischen Dissertationen voranzustellen. Für mich persönlich ist es aber wichtig, meine Intention zur vorgelegten Arbeit zu erläutern. Seit nunmehr 20 Jahren bin ich als Arzt vorrangig nephrologisch tätig und bemüht für meine Patienten, eine den individuellen Bedürfnissen angepasste und wissenschaftlich fundierte Behandlung anzubieten. Wie jeder praktische tätige Mediziner weiß, bedarf es hierfür mehr als eine allein leitliniengerechte Therapie. Ärztliches Handeln entsteht vielmehr als Kondensat aus wissenschaftlichem Sachverstand, persönlichen Erfahrungen und Können. Es muss den individuellen Bedingungen der Patienten und immer wieder auch den sich entwickelnden Erkenntnissen angepasst werden. Die in der vorliegenden Arbeit ausgewerteten Daten beschreiben Patienten, deren behandelnder Arzt ich für eine lange Zeit war oder bin. Auf dem Weg zu einer bestmöglichen Behandlung wird man als Arzt oft um einen persönlichen Rat gebeten, den man umso besser geben kann, je genauer die medizinische Datenlage bekannt und beschrieben ist. Also widme ich diese Arbeit allen Patienten, die mich fragten und fragen, als Ausdruck meines Bemühens um sachlich fundiertes, patientengerechtes Handeln.

4.2 Albuminurie bei niereninsuffizienten Typ 2 Diabetikern mit einer eGFR unter 60 ml/min und begleitende Morbidität zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung	41
4.3 Albuminurie und Raucherstatus	44
4.4 Renale und kardiovaskuläre Prognose bei niereninsuffizienten Diabetikern mit und ohne Albuminurie	46
4.4.1 Renale Prognose	49
4.4.2 Kardiovaskuläre Prognose.....	58
4.5 Änderung der Albuminausscheidung im Urin und der Nierenfunktion im Verlauf der Untersuchung	65
5 Diskussion	68
5.1 Versorgungsqualität	68
5.2 Häufigkeit einer Albuminurie beim niereninsuffizienten Typ 2 Diabetiker und ihre diagnostische Bedeutung	70
5.3 Prognostische Bedeutung von Albuminurie und Niereninsuffizienz beim Typ 2 Diabetiker	73
5.3.2 Kardiovaskuläre Prognose.....	76
5.4 Konsequenzen für Klinik und Praxis.....	79
6 Zusammenfassung	83
Literaturverzeichnis.....	86
Erklärung.....	100
Danksagung	102
Lebenslauf.....	103
Publikationsliste	105
Anhang	107

Verzeichnis der Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
ACE	Angiotensin Converting Enzym
ADA	Amerikanische Diabetes-Gesellschaft
AGEs	Advanced Glycation Endproducts
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	Body-Mass-Index Körpergewicht in kg/ Körperlänge (in m) ²
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
DDG	Deutschen Diabetes-Gesellschaft
DNP	diabetische Nephropathie
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
eGFR	Glomeruläre Filtrationsrate berechnet nach MDRD-Formel
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HDL	High-density lipoprotein
HLA	Human Leukocyte Antigen
ICD 10 GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10, German modification (Dimdi, 2010)
IDDM	insulinabhängiger Diabetes mellitus
i.S.	im Serum

kD	Kilodalton
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LADA	latent autoimmune diabetes in adults
MDRD	M odification of D iet in R enal D isease S tudy (Levey et al., 1999)
MG	Molekulargewicht
MODY	Maturity Onset Diabetes of the Young
NKF	National Kidney Foundation
NIDDM	nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus
NVL	nationalen Versorgungsleitlinien
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RENAAL	R eduction of E ndpoints in NIDDM (non-insulin-dependent diabetes mellitus) W ith the A ngiotensin II A ntagonist L osartan (RENAAL) Study (Bakris et al., 2003)
RI	Resistance-Index (Schwerk et al., 1993)
Tc-DTPA	Technetium-Diethylen-Triamin-Pentaacetat
UKPDS	U nited K ingdom P rospective D iabetes S tudy (Adler et al., 2000)
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Abstrakt deutsch

Untersuchungen zum Stellenwert der Albuminurie in der Diagnostik und Prognose der Nephropathie beim niereninsuffizienten Typ 2 Diabetiker

In der nephrologischen Praxis werden oft Typ 2 Diabetiker mit chronisch eingeschränkter Nierenfunktion behandelt. Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag leisten in der Bewertung der prognostischen Bedeutung einer Albuminurie von <20 mg/l bei Typ 2 Diabetikern mit einer eGFR unter 60 ml/min.

Im Rahmen einer regionalen offenen Kohortenbeobachtungsstudie wurden 332 Typ 2 Diabetiker konsekutiv untersucht, die von ihren Hausärzten im Zeitraum von März 1998 bis März 2007 erstmalig zur nephrologischen Mitbehandlung einer Niereninsuffizienz in das Nierenzentrum Berlin-Köpenick überwiesen wurden. 39 Patienten, die nicht mit einem ACE-Hemmer oder einem ATRB (Angiotensin Rezeptor Blocker) vorbehandelt waren, wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen; ebenso 16 Patienten, bei denen eine Nierenarterienstenose diagnostiziert wurde. Von den verbleibenden 277 Patienten hatten 95 eine nur leichte Einschränkung der Nierenfunktion (Stadium 2) mit einer eGFR zwischen 60 und 90 ml/min und wurden überwiegend hausärztlich weiterbetreut. Bei 182 Patienten lag eine Niereninsuffizienz mit einer eGFR unter 60 ml/min vor. Von diesen 182 Patienten konnten 164 über einen medianen Zeitraum von 35 Monaten hinsichtlich des Auftretens von renalen und kardiovaskulären Komplikationen nachbeobachtet werden.

Bei den 164 Typ 2 Diabetikern mit einer eGFR unter 60 ml/min, bestand bei 107 Patienten eine Mikro- oder Makroalbuminurie (Mikroalbuminurie von 0,02 bis $<0,2$ g/l: 50 Patienten, Albuminurie von 0,2 bis 1,0 g/l: 32 Patienten, Albuminurie > 1 g/l: 25 Patienten). Bei 57 Patienten fand sich eine Albuminurie <20 mg/l.

Im Verlauf der Nachbeobachtung erreichten 19 der 164 Patienten (12 %) den renalen, 47 Patienten (29 %) einen kardiovaskulären Endpunkt und 28 Patienten verstarben (17 %). Von den 107 Diabetikern mit Albuminurie verstarben 17 (16 %), davon 9 (53 %) an kardiovaskulären Komplikationen. Von den 57 Diabetikern mit Albuminurie <20 mg/l verstarben 11 (19 %), davon 9 (82 %) an kardiovaskulären Komplikationen. Sie erreichten den kardiovaskulären Endpunkt signifikant öfter und schneller. Niereninsuffiziente Diabetiker mit Albuminurie <20 mg/l waren somit in unserem Kollektiv hinsichtlich kardiovaskulärer Komplikationen als Hochrisikopatienten mindestens ebenso gefährdet wie Patienten mit Albuminurie ≥ 20 mg/l.

Den renalen Endpunkt erreichte einer von 57 Patienten (2 %) mit Albuminurie <20 mg/l gegenüber 18 von 107 Patienten (17 %) mit Albuminurie ≥ 20 mg/l.

Die schlechteste Gesamtprognose hatten die 25 Diabetiker mit einer Albuminurie über 1 g/l. Jeder Dritte von ihnen verstarb, 42 % erreichten den renalen und 28 % den kardiovaskulären Endpunkt.

Somit konnte gezeigt werden, dass bei Patienten mit einer Albuminurie <20 mg/l einerseits die renale Prognose im Untersuchungszeitraum gut war, andererseits aber ein überdurchschnittliches kardiovaskuläres Risiko bestand.

Abstract english

Evaluation of the value of albuminuria in the diagnosis and prognosis of nephropathy in type 2 diabetics with renal insufficiency

Type 2 diabetics with chronically reduced renal function often receive nephrological care. This work endeavours to contribute to the evaluation of the prognostic significance of albuminuria <20 mg/L in type 2 diabetics with an eGFR below 60 mL/min.

As part of a regional open observational study, 332 type 2 diabetics were examined consecutively, who had been referred for the first time by their family physicians for nephrological treatment of their renal insufficiency to the KfH Kidney Centre Berlin-Köpenick between March 1998 and March 2007. 39 patients not pre-treated with an ACE inhibitor or an ATRB (angiotensin receptor blocker) were excluded from further evaluation, as were 16 patients, in whom a renal artery stenosis was diagnosed. Of the remaining 277 patients, 95 had only mild impairment of renal function (stage 2) with an eGFR between 60 and 90 mL/min and predominantly received continuing care by their family physicians. 182 patients had renal insufficiency with an eGFR below 60 mL/min. Of these 182 patients, 164 were followed up over a median period of 35 months for the occurrence of renal and cardiovascular complications.

In the 164 type 2 diabetics with an eGFR below 60 mL/min, 107 patients had a micro- or macroalbuminuria (microalbuminuria from 0.02 to <0.2g/L in 50 patients, albuminuria from 0.2 to 1.0 g/L in 32 patients, and albuminuria > 1 g/L in 25 patients). 57 patients had albuminuria <20 mg/L.

During follow-up, 19 of the 164 patients (12%) reached the renal endpoint, 47 patients (29%) the cardiovascular endpoint, and 28 patients died (17%). Of the 107 diabetics with albuminuria, 17 (16%) died, of whom 9 (53%) died of cardiovascular complications. Of the 57 diabetics with albuminuria <20 mg/L, 11 (19%) died, of whom 9 (82%) died of cardiovascular complications. They reached the cardiovascular endpoint significantly more frequently and faster. Therefore, in our study population diabetics with renal insufficiency and albuminuria <20 mg/L were at the same high risk of cardiovascular complications as patients with albuminuria \geq 20 mg/L.

One of the 57 patients (2%) with albuminuria <20 mg/L reached the renal endpoint compared with 18 of the 107 patients (17%) with albuminuria \geq 20 mg/L.

The 25 diabetics with albuminuria over 1 g/L had the worst overall prognosis. One third of them died, 42% reached the renal and 28% the cardiovascular endpoint.

It was thus possible to show that while patients with albuminuria <20 mg/L had a good renal prognosis during the study period, their cardiovascular risk was above average.

1 Einleitung

1.1 Diabetes mellitus Definition, Klassifikation und Diagnostik

Der Diabetes mellitus ist eine durch das Leitsymptom der chronischen Hyperglykämie charakterisierte Regulationsstörung des Glukosestoffwechsels. Pathophysiologisch kann eine gestörte Insulinsekretion oder eine verminderte Insulinwirkung oder eine Kombination vorliegen. Die chronische Hyperglykämie führt im Verlauf zur diabetesspezifischen Mikroangiopathie mit den Folgeerkrankungen, überwiegend an Augen, Nieren und Nervensystem und über die diabetesassoziierte Makroangiopathie zu Folgeerkrankungen an Herz, Gehirn und den peripheren Arterien. In den Lehrbüchern werden als Leitsymptome Polydipsie, Polyurie, Gewichtsverlust, Polyphagie oder unscharfes Sehen genannt; sie sind jedoch nicht obligat und im Einzelnen eher unspezifisch (Kerner W, 2004). Schon 1965 wurden von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) erste Empfehlungen zur Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus gegeben (WHO, 1965). 1997 überarbeitete die Amerikanische Diabetes-Gesellschaft (ADA) ihre Diagnosekriterien für Diabetes mellitus. Diese Empfehlungen wurden von der WHO (Alberti und Zimmet, 1998) und von der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG) 2000 im Konsensuspapier bestätigt und in die Leitlinien übernommen. In der aktualisierten Klassifikation der ADA von 1997 wird auf die Begriffe insulinabhängiger Diabetes mellitus (IDDM) und nicht-insulinabhängiger Diabetes mellitus (NIDDM) verzichtet, da sich dadurch nur die verschiedenen therapeutischen Strategien in der Behandlung des Diabetes widerspiegeln und nicht die zugrunde liegenden pathogenetischen Mechanismen. In der Ausgabe 2010 der ADA-Empfehlungen ist neben den bekannten Grenzwerte der Blutglucosekonzentrationen auch ein HbA1C >6,5 % erstmals als Diagnosekriterium eingeführt (ADA, 2010).

Klassifikation nach (Kerner und Brückel, 2010)

- I. Typ 1 Diabetes
 - β -Zellzerstörung, die zu einem absoluten Insulinmangel führt
 - meist immunologisch vermittelt
 - Der LADA (latent autoimmune diabetes in adults) wird dem Typ 1 Diabetes zugeordnet.
- II. Typ 2 Diabetes
 - kann sich erstrecken von einer vorwiegenden Insulinresistenz mit relativem Insulinmangel bis zu einem vorwiegend sekretorischen Defekt mit Insulinresistenz
 - ist häufig assoziiert mit anderen Problemen eines sogenannten metabolischen Syndroms
- III. Andere spezifische Diabetes-Typen
 - A. genetische Defekte der β -Zell-Funktion (z. B. MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) -Formen)
 - B. genetische Defekte der Insulinwirkung
 - C. Erkrankungen des exokrinen Pankreas (z. B. Pankreatitis, zystische Fibrose, Hämochromatose)
 - D. Endokrinopathien (z. B. Cushingsyndrom, Akromegalie, Phäochromozytom)
 - E. medikamentös-chemisch induziert (z. B. Glukokortikoide, Neuroleptika, Alpha-Interferon, Pentamidin)
 - F. Infektionen
 - G. seltene Formen eines autoimmun vermittelten Diabetes
 - H. andere genetische Syndrome, die mit einem Diabetes assoziiert sein können
- IV. Gestationsdiabetes
 - Als erstmals während der Schwangerschaft diagnostizierte oder aufgetreten Glucosetoleranzstörung

1.1.1 Diabetes mellitus Typ 1

Der Typ 1 Diabetes wird hervorgerufen durch eine progrediente Zerstörung der Insulin produzierenden B-Zellen in den Langerhans'schen Inseln des Pankreas. Es besteht ein Insulinmangel mit einem Insulinmangelsyndrom, das gekennzeichnet ist durch Polyurie, Polydipsie, Ketoazidose und Gewichtsverlust. Der Typ 1 Diabetes tritt bevorzugt in jüngeren Lebensjahren auf, kann sich jedoch auch im späteren Lebensalter manifestieren. In der Regel beginnt er abrupt. 15 bis 25 Prozent der schweren, unter Umständen mit Bewusstseinsverlust einhergehenden ketoazidotischen Stoffwechsellentgleisungen zeigen sich als Manifestationskoma am Beginn der Krankheit (Johnson et al., 1980). Leichtere Verläufe mit lediglich gestörter Glukosetoleranz sind möglich. In diesen Fällen kann eine akute Stoffwechselbelastung, z. B. durch weitere ernsthafte Erkrankungen, zur Entgleisung in eine häufig schwere Ketoazidose führen. Bei Patienten mit Typ 1 Diabetes Manifestation erst im Erwachsenenalter (LADA), kann über Jahre eine Restfunktion der B-Zellen erhalten bleiben, die eine Ketoazidose verhindert (Martin und Kolb, 1998).

1.1.1.1 Immunologisch vermittelte Form (Typ 1A)

Der Typ 1A Diabetes ist eine chronische, immun vermittelte Erkrankung, die z. B. mit folgenden serologischen Markern nachgewiesen werden kann:

- Inselzellantikörpern (ICA),
- Insulinautoantikörpern (IAA),
- Autoantikörpern gegen Glutamat-Decarboxylase der B-Zelle (GAD65A)
- und Autoantikörpern gegen Tyrosinphosphatase (IA-2A)

Genetische Faktoren spielen eine prädisponierende Rolle (Cordell und Todd, 1995). Etwa zehn Prozent der an Typ 1A Diabetes Erkrankten haben eine positive Familienanamnese und mehr als 90 Prozent weisen eine charakteristische HLA (Human Leukocyte Antigen)-Assoziation auf (Kerner W, 2004).

1.1.1.2 Idiopathische Form (Typ 1B)

Gegenüber dem immunologisch vermittelten Typ 1 Diabetes (Typ 1A) findet sich beim Typ 1B keine ätiopathogenetische Kausalität und keine Marker eines Autoimmunprozesses. Diese nicht immunogene Form wird idiopathischer Typ 1 Diabetes (Typ 1B) genannt und ist mit hoher Wahrscheinlichkeit vererbbar und zeigt bei einem permanenten Insulinmangel die Neigung zur Ketoazidose. In Deutschland kommt der idiopathische Typ 1B Diabetes selten vor (Kerner W, 2004).

1.1.2 Typ 2 Diabetes mellitus

Der Typ 2 Diabetes ist eine Erkrankung, die seltener zu schweren Stoffwechsellentgleisungen, aber häufig zu schwerer Mikro- und Makroangiopathie als auch Neuropathie führen kann. Er stellt die häufigste Form des Diabetes mellitus in Deutschland dar. Es besteht eine phänotypische Variabilität mit unterschiedlich schwer ausgeprägten Störungen der Insulinwirkung und der Insulinsekretion bei den meist übergewichtigen Patienten (DDG, 2007, Kerner und Brückel, 2010). Für den Typ 2 Diabetes besteht eine genetische Determinierung. Die zugrunde liegenden genetischen Faktoren sind im Detail noch unbekannt. In Untersuchungen an eineiigen Zwillingen wurde beobachtet, dass zu ca. 90 Prozent beide Geschwister an einem Typ 2 Diabetes erkrankten (Newman et al., 1987). Der Pathomechanismus für die Entstehung des Typ 2 Diabetes beruht auf

1. einer gestörten Insulinsekretion
2. und/ oder
3. einer Insulinresistenz (Lindstrom et al., 1992, Martin und Kolb, 1998).

Beim Typ 2 Diabetes findet keine autoimmune Zerstörung der B-Zellen statt. Auch benötigen die meisten Patienten mit Typ 2 Diabetes am Beginn der Erkrankung keine Insulinsubstitution, sondern können durch eine Umstellung der Lebensweise (Ernährung und körperliche Aktivierung) und oralen Antidiabetika gut behandelt werden. Die Stammfettsucht gilt als unabhängiger Risikofaktor für die Manifestation eines Typ 2 Diabetes (Carey et al., 1997). Ein Typ 2 Diabetes kann in seltenen Fällen auch bei Jugendlichen auftreten (ADA, 2004). International wurde in den letzten Jahren eine Zunahme dieser Fälle beschrieben. Der Begriff des metabolischen Syndroms beschreibt das gemeinsame Auftreten von gestörter Glukosetoleranz oder Typ 2 Diabetes mit einer abdominellen Adipositas und/oder Dyslipoproteinämie und

essenziellen arteriellen Hypertonie. Weitere Facetten des metabolischen Syndroms sind Hyperurikämie, evtl. mit Gicht, gestörte Fibrinolyse und Hyperandrogenämie bei Frauen, wobei verschiedenen Definitionen des Begriffes metabolisches Syndrom existieren (Alberti und Zimmet, 1998).

1.1.3 Andere spezifische Typen

Aufgrund der Seltenheit der weiteren Typen wird an dieser Stelle auf die aktuelle Fachliteratur verwiesen. Die früher als MODY (Maturity Onset Diabetes of the Young) bezeichneten Typen können heutzutage den jeweiligen Gendefekten zugeordnet werden. Da diese genetischen Untersuchungen in nur wenigen spezialisierten Laboratorien durchgeführt werden können, ist die Empfehlung eines Nachweises von spezifischen Mutationen in der klinischen Routine nicht durchsetzbar. Somit bleibt die Bezeichnung MODY in der Routine noch als vorläufige Diagnose erhalten (Alberti und Zimmet, 1998).

1.1.4 Gestationsdiabetes

Der Gestationsdiabetes stellt ein genetisch heterogenes Krankheitsbild mit variierendem Schweregrad dar und ist die häufigste Stoffwechselerkrankung in der Schwangerschaft. Nach Angaben der deutschen Diabetes-Gesellschaft tritt er bei 1 bis 5 % (Kerner W, 2004) und nach Angaben der amerikanischen Diabetes-Gesellschaft in etwa 4 % aller Schwangerschaften auf (ADA, 2004). Weltweit besteht jedoch eine hohe Schwankungsbreite in Abhängigkeit von der untersuchten Population und den zugrunde gelegten Diagnosekriterien (Kleinwechter H et al., 2008) (Kerner und Brückel, 2010).

1.2 Nierenerkrankungen bei Diabetes mellitus

Die über längere Zeit bestehenden hohen Blutzuckerwerte können Schäden an verschiedenen Organsystemen verursachen. In Bezug auf die mit Diabetes mellitus assoziierten Nierenerkrankungen werden unterschiedliche Krankheitsbilder zusammengefasst, die hinsichtlich der Ätiologie und Pathogenese unterscheiden werden müssen, jedoch bei unzureichender Behandlung in eine terminale Niereninsuffizienz münden können. Die unter Umständen nötige

Nierenersatztherapie bedeutet eine gravierende Verschlechterung der Lebensqualität und der Prognose für die Betroffenen und ist mit erheblichem finanziellem Aufwand für das Gesundheitssystem verbunden.

Nierenerkrankungen bei Patienten mit Diabetes mellitus umfassen:

Eine direkte Folgeerkrankung der Nieren, die aufgrund der Stoffwechselstörung selbst entstanden ist (diabetische Nephropathie (DNP) im engeren Sinne). Gekennzeichnet durch Glomerulosklerose mit typischer nodulärer Bindegewebsvermehrung der Glomerula. Sie wurde erstmals 1936 durch Paul Kimmelstiel und Clifford Wilson publiziert (Kimmelstiel und Wilson, 1936).

Andere Nierenerkrankungen die als Hochdruckfolge oder im Rahmen von eigenständigen Nierenerkrankungen auftreten (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2010).

1.2.1 Pathogenese der diabetischen Nephropathie

Die diabetische Nephropathie ist eine Form der Manifestation der diabetischen Mikroangiopathie. Sie ist klinisch gekennzeichnet durch das Auftreten einer Albuminurie, durch Abnahme der glomerulären Filtrationsrate und durch die Entwicklung oder Verstärkung des Bluthochdruckes. Im Jahr 2010 wurden durch die Renal Pathology Society ein Konsensuspapier zur einheitlichen pathologischen Klassifikation der diabetischen Nephropathie herausgegeben. Ziel ist es, eine in 4 Klassen untergliederte histologische Einteilung der diabetischen Nephropathie unter Einbeziehung der glomerulären, interstitiellen und vaskulären Veränderungen vorzunehmen, die sich in der internationalen Praxis der Beurteilung von Nierenhistologien bei Diabetes mellitus durchsetzen soll (Tervaert et al., 2010).

Beim Typ 1 Diabetes sind diese Veränderungen charakteristisch. Als klinisches Erstsymptom manifestiert sich zunächst eine Mikroalbuminurie, die in der Folge in eine Makroalbuminurie übergeht. Erst danach kommt es zu einer Einschränkung der Nierenfunktion und zur Entwicklung einer Hypertonie (Mogensen, 1987).

Beim Typ 2 Diabetes ist die Nephropathie offenbar wesentlich komplexer. Hier liegen in der Regel weitere Risikofaktoren und makrovaskuläre Veränderungen vor. Eine

arterielle Hypertonie besteht fast immer bereits bei der Erstdiagnose des Typ 2 Diabetes. Biopsiefunde zeigen hier heterogene Veränderungen mit zusätzlichen ischämischen vaskulären und tubulointerstitielle Veränderungen. In einer Untersuchung von (Gambara et al., 1993) wurde eine klassische Glomerulosklerose nur bei 37 % der niereninsuffizienten Typ 2 Diabetiker gesehen. Die neuen nationalen Versorgungsleitlinien (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2010) beziehen sich deshalb nicht mehr auf die klassische diabetische Nephropathie, sondern auf „Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter“. Dennoch basiert die Stadieneinteilung in erster Linie auf der Albuminausscheidung. Wie beispielhaft die Einteilung aus den aktuellen Praxisleitlinien der Deutschen Diabetesgesellschaft zeigt. Es wird in Mikroalbuminurie 20-200 mg/l und Makroalbuminurie >200 mg/l unterschieden und bei normaler Nierenfunktion als Stadium 1a und 1b bezeichnet. Höhere Stadien sind dann durchgehend durch Makroalbuminurie und Niereninsuffizienz gekennzeichnet. Ein Diabetiker mit Niereninsuffizienz und ohne Albuminausscheidung ist in dieser Einteilung nicht klassifiziert.

1.2.1.1 Pathophysiologie der Albuminurie

Die Glomerula der Niere produzieren ein Ultrafiltrat, das durch den kapillären Blutdruck von ca. 48 mmHg aus den glomerulären Kapillarschlingen in die Bowmanschen Kapselräume abgepresst wird. Gegen diese Kraft wirken der Druck in der Bowmanschen Kapsel von ca. 13 mmHg und der kolloidosmotische Druck von etwa 25 mmHg. Der resultierende effektive Filtrationsdruck beträgt somit etwa 10 mmHg als treibende Kraft der Filtration (Silbernagl, 2001). Das Ultrafiltrat muss eine dreischichtige Barriere auf dem Weg von den Kapillaren in die Bowmanschen Kapselräume überwinden. Die innere Schicht der Endothelzellen, die auf der Basalmembran sitzen, die Basalmembran selbst und die der Schicht der Podozyten. Diese Filtrationsbarriere hindert Moleküle entsprechend ihrer Größe und Ladung am Übertritt in die Bowmansche Kapsel. Für Wasser und niedermolekulare Substanzen besteht außer den physikalischen Bedingungen kein Passagehindernis. Die freie Filtration ist bis zu einem Molekulargewicht (MG) von 6-15 kD möglich. Ab einem MG über 80 kD ist der Filter fast unpassierbar. Stoffe mit einem Molekülradius zwischen diesen Grenzen – z. B. in geringen Mengen auch das Albumin – werden mit zunehmender Größe immer weniger filtriert.

Das Albumin ist eine Polypeptidkette aus 584 Aminosäuren mit einem hohen Anteil an schwefelhaltigen Aminosäuren. Aufgrund der kugelförmigen Tertiärstruktur, mit unpolaren Seitenketten im Molekülinneren und polaren Ketten außen ist das Molekül wasserlöslich. Serumalbumin ist mit mehr als 50 % Anteil am Gesamteiweiß das führende Protein im Blutplasma.

In verschiedenen experimentellen Untersuchungen konnte gezeigt werden, wie wichtig neben dem molekularen Gewicht auch Tertiärstruktur und elektrisches Ladungsverhalten für die Ultrafiltration von Molekülen ist (Abrahamson, 1986, Deckert et al., 1988). Durch die negativen Wandladungen der Basalmembran und der Schicht der epithelialen Podozyten, wird die Ultrafiltration z. B. von Albumin entscheidend beeinflusst. Die negativen Wandladungen des Filters werden zu einem großen Teil durch Heparansulfat verursacht (Kjellen, 2003, van der Pijl et al., 1998). Bei Erkrankungen die das Ladungsverhalten des Filters verändern kann auf diesem Weg eine Proteinurie entstehen.

Einen der wichtigsten Ursachen für die vermehrte Filtration von Albumin ist die Höhe des arteriellen Blutdruckes (Ibsen et al., 2005, Pedrinelli et al., 2002). Lange Zeit war man der Ansicht, ein erhöhter Blutdruck sei bei geschädigten Glomerula eine erkrankungsbedingte Gegenregulation, um eine ausreichende Filtration aufrechtzuerhalten und die Funktion anderer Organe zu gewährleisten 'Erfordernis-Hochdruck' (Volhard, 1923). Heute ist allgemein akzeptiert, dass das Senken eines erhöhten Blutdruckes eine protektive Wirkung auf die Nierenfunktion haben kann (Gross et al., 2005, Kuhlmann und Hoyer, 2008, Orth et al., 1997, Ritz und Tarng, 2001).

Wie gezeigt werden konnte, besteht bei Diabetikern eine afferente Vasodilatation der präglomerulären Gefäße. Dadurch ist schon bei normotonen Diabetikern der glomeruläre Gefäßdruck vergleichsweise erhöht. Liegt zusätzlich eine Hypertonie vor, werden die glomerulären Schäden gravierend. Es lässt sich feststellen, dass sich durch den Verlust der Autoregulation eine geringfügige Blutdruckerhöhung direkt am glomerulären Kapillarbett auswirkt und eine treibende Kraft der Schädigung ist (Mogensen, 2005).

Die Höhe des Blutdruckes ist aber nicht der einzig beeinflussende Faktor für eine vermehrte Ausscheidung von Albumin im Urin. Eine weitere Rolle spielt die Konzentration des Blutzuckers. Dabei konnte eine prospektive Studie zeigen, dass eine optimale Blutzuckereinstellung die mikrovaskulären Schäden vermindern und die Mikroalbuminurie der Patienten um ca. 30 % verringert kann (Adler et al., 2003).

Bei andauernd hohen Blutglukosewerten sind laut van der Woude, F.J. (van der Pijl et al., 1998) erhöhte AGEs (Advanced Glycation Endproducts) für das Auftreten der Mikroalbuminurie mitverantwortlich. Eine Hyperglykämie kann durch eine fehlerhafte Funktion der N-Deacetylase eine verminderte Sulfatierung des glomerulären Heparansulfates bedingen (Kjellen, 2003), was zu einem Verlust der negativen Ladungen an der glomerulären Basalmembran und zu einer Veränderung ihrer membranösen Mikrostruktur führt (Steffes und Mauer, 1984).

Weitere Ursachen einer Albuminurie sind genetische Variationen wie der Polymorphismus des Angiotensin-Converting Enzymgens (ACE), der mit einem

vermehrten Risiko für vaskuläre Läsionen sowohl in nicht-diabetischen als auch in diabetischen Patienten assoziiert ist (Jeffers et al., 1997), oder Defekte der tubulären Resorption, wodurch eher kleine Proteine wie α_1 -Mikroglobulin oder β_2 -Mikroglobulin im Urin erscheinen (Mogensen et al., 1981).

Zusätzlich liegt der vermehrten Ausscheidung von Albumin im Urin eine Schädigung im gesamten Endothelsystem und folglich auch der Glomerula zugrunde (Deckert et al., 1989, Pontremoli et al., 1996).

Auch die Proteine im Filtrat der Niere selbst können eine nephrotoxische Wirkung auf das tubuläre System besitzen und ein Fortschreiten der Nierenschädigung bedingen (Bramlage et al., 2003).

Schließlich wird für die verstärkte Filtration von Albumin eine erhöhte Konzentration von Angiotensin-II verantwortlich gemacht, die zum einen die Durchlässigkeit der glomerulären Permeabilitätsbarrieren beeinflusst, zum anderen Auswirkungen auf die Höhe des systemischen Blutdruckes hat. Ein erhöhter systemischer Blutdruck und die erhöhte Angiotensin II Konzentration per se fördern in der Folge eine Konstriktion der efferenten Kapillaren und steigern den Druck auf die Glomerula der Niere. Beide Vorgänge haben somit einen negativen Einfluss auf den Verlauf einer Mikroalbuminurie (Bramlage et al., 2003).

1.2.1.2 Epidemiologie

Bei Personen ohne die Diagnosen Diabetes mellitus, Hypertonus, kardiovaskuläre Erkrankungen oder erhöhte Retentionsparameter liegt die Prävalenz Mikroalbuminurie bei 5,1 % (Jones et al., 2002).

In Stichprobenuntersuchung bei Hausärzten wird bei Diabetiker zum Einen eine Mikroalbuminhäufigkeit von 33 % gefunden (Bramlage et al., 2007), zum Andern zeigt sich in der Stichprobe des Kora-Survey 2000 bei 149 Typ 2 Diabetikern eine von Patienten berichtete Häufigkeit für Proteinurie von 19 % mit einer Zunahme bei Patienten mit Diabetesdauer > 10 Jahren (Icks et al., 2006).

Dies wird schon in der UKPDS-Studie bei 585 Patienten mit Typ 2 Diabetes festgestellt (U K Prospective Diabetes Study Group, 1993).

In der MONICA-Studie (Liese et al., 2001) wird die Assoziation zwischen einer Mikroalbuminurie und dem Vorliegen eines metabolischen Syndroms bei nicht-diabetischen Männern und Frauen untersucht. Die Prävalenz einer Mikroalbuminurie in dieser Studie zeigt Ergebnisse von 7,5 % bei Frauen und 8 % bei Männern. Ferner treten höhere Prävalenzwerte bei dem Vorliegen einer Adipositas oder eines Hypertonus auf.

Patienten mit einem primären Hypertonus ohne diabetische Begleiterkrankung werden in einer Studie von (Pedrinelli et al., 2002) hinsichtlich dieser Fragestellung genauer verfolgt, und es ergeben sich Prävalenzen für einen positiven Mikroalbuminurietest von 8-15 %.

Bei Männern ist eine positive Assoziation in Bezug auf Mortalität bei einer großen Anzahl von Urinproben mit einem erhöhten Albumin-Kreatinin-Quotienten festzustellen (Romundstad et al., 2003). Damsgaard (Damsgaard et al., 1990) hat in einer Studie an 60-75jährigen Patienten feststellen können, dass die Mortalität insbesondere an kardiovaskulären Ereignissen bei erhöhter Albuminausscheidungsrate im Alter steigt. Auch andere Untersuchungen zeigen, dass die Mikroalbuminurie ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität ist (de Boer und Steffes, 2007). Somit muss beim Vorliegen einer Albuminurie auch die kardiovaskuläre Situation überprüft werden.

Besonders stark ist die Assoziation zwischen einer Mikroalbuminurie und einem Diabetes mellitus. Liegt ein Diabetes mellitus als alleinige Erkrankung vor, steigen die Prävalenzwerte für eine Mikroalbuminurie 10 Jahre nach Erstmanifestation auf 24,9 %, für eine Makroalbuminurie auf 5,3 % und für die Erhöhung der Retentionsparameter auf 0,8 % (Adler et al., 2003).

Aufgrund der hier zitierten Daten ist es nicht erstaunlich, dass Patienten mit Diabetes mellitus neben dem Risiko einer Nephropathie zu entwickeln, auch eine erhöhte Anfälligkeit für weitere mikro- und makrovaskuläre Komplikationen besitzen (Tong et al., 2007).

Auch Rauchen - gemessen an der Expositionsdauer und nicht an der konsumierenden Menge - ist nach (Briganti et al., 2002) relevant für eine Nierenschädigung mit einem erhöhten Albumin-Kreatinin-Quotienten bzw. einer

verminderten glomerulären Filtrationsrate, was auch für Nichtdiabetiker gilt (Pinto-Sietsma et al., 2000). Es stellt sowohl bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 als auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine größere Gefahr der Entwicklung einer Nephropathie dar und beschleunigt das Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz auch bei anderen inflammatorischen oder nicht-inflammatorischen Nierenerkrankungen, nach (Orth et al., 1997) um nahezu das Doppelte.

Epidemiologische Daten, die den Verlauf der diabetischen Nephropathie unter den Typ 1 und Typ 2 Diabetikern beschreiben, sind in Deutschland rar, da keine entsprechenden Register verfügbar sind. Schätzungen und Hochrechnung alter Registerdaten z. B. aus der DDR von 1984 beziffern die derzeitige Prävalenz in Deutschland 5-8 % der Bevölkerung, also ca. 3-7 Millionen Menschen. Nach Untersuchungen von Hauner ist derzeit von ca. 6 Millionen Diabetiker in Deutschland auszugehen (Hauner, 2005). Legt man die letzten verfügbaren Zahlen des QuaSi-Niere Registers zugrunde, waren 2005 von den ca. 64000 prävalenten Dialysepatienten 16000 Typ 2 Diabetiker. Das bedeutet, dass ca. 0,2-0,3 % der in Deutschland an Diabetes leidenden Bevölkerung wegen dieser Erkrankung dialysiert werden. Aus den Zahlen der UKPDS (Adler et al., 2003) lässt sich auf die Mortalität bei der Progression der diabetischen Nephropathie rückschließen. Von der Normoalbuminurie über Mikroalbuminurie zur Makroalbuminurie und zur fortschreitenden Niereninsuffizienz beträgt die jährliche Progressionsrate zur nächsten Stufe ca. 2-3 %. Die Rate der Todesfälle nimmt mit steigender Proteinurie sogar noch stärker zu. Liegt sie bei den nichtalbuminurischen Patienten bei 1,4 % jährlich, so stieg sie bei mikroalbuminurischen Patienten auf 3 %, was der Progressionsrate entspricht. In der Gruppe der Untersuchten mit Makroalbuminurie sterben jedoch schon 4,6 % pro Jahr und unter den Patienten mit einer GFR < 60ml/min in Kombination mit einer Makroalbuminurie steigt die Mortalität auf 19,2 % pro Jahr. Die Wahrscheinlichkeit für Diabetiker zu versterben ist somit deutlich höher, als die Gefahr dialysiert werden zu müssen.

1.2.2 Niereninsuffizienz und Stadieneinteilung

1.2.2.1 Methoden der Nierenfunktionsbestimmung

Zur Beurteilung der exkretorischen Nierenfunktion ist das in den Glomerula produzierte Ultrafiltrat eine der wichtigsten Determinanten. Die Bestimmung der Single-Nephron-Filtration ist im klinischen Alltag nicht sinnvoll. Betrachtet wird daher die Summe der Filtrationsleistung als glomeruläre Filtrationsrate (GFR) beider Nieren, die dem aus dem Plasma filtrierte Volumen pro Zeiteinheit entspricht. Diese Menge liegt unter physiologischen Bedingungen bei ca. 120 Millilitern pro Minute bzw. ca. 170 Litern pro Tag. Die GFR sinkt generell mit zunehmendem Alter oder pathologisch bei Nierenerkrankungen verschiedenster Art.

In Wissenschaft und Praxis ist die GFR für die Abschätzung der Nierenfunktion die wichtigste Größe. Da die glomeruläre Filtrationsrate in vivo routinemäßig nicht direkt gemessen werden kann, braucht man Modelle und Bestimmungsmethoden, die die GFR gut abbilden.

Über Clearanceberechnungen, die bestimmte Bedingungen erfüllen, sind gute Rückschlüsse auf die GFR möglich. Clearance bezeichnet das Plasmavolumen, das pro Zeiteinheit von einer bestimmten Substanz befreit wird. Um die GFR zu ermitteln, wird die Clearance einer Markersubstanz betrachtet, die im Tubulussystem der Niere weder sezerniert noch rückresorbiert noch anderweitig bearbeitet wird. Für die klinische und ambulante Routinediagnostik ist die Applikation exogener Markersubstanzen, die durch Injektion oder Infusion zugeführt werden müssen, in der Regel zu aufwendig. Die glomeruläre Filtrationsrate wird daher im klinischen Alltag anhand der endogenen Marker Kreatinin und Cystatin C bestimmt.

Die Referenz der exogenen Indikatorsubstanzen ist Inulin. Inulin ist ein physiologisch inertes Fruktosepolymer mit ca. 5,2 kD, das als ideale Markersubstanz im Glomerulus frei filtrierte, und durch die Niere weder sezerniert, rückresorbiert, synthetisiert oder metabolisiert wird. Der klinische und labortechnische Aufwand für diese Methode ist allerdings sehr hoch. Daher wird die Bestimmung der Inulin-Clearance hauptsächlich in wissenschaftlichen Untersuchungen angewendet.

Als gute Alternativen können heute die Röntgenkontrastmittel Iothalamat und Iohexol sowie radioaktiv markierte Substanzen wie ^{99m}Tc -DTPA und ^{51}Cr -EDTA als exogene Markersubstanzen eingesetzt werden.

1.2.2.1.1 Kreatinin-Clearance

Kreatinin ist ein kleines Molekül (Molekulargewicht 113 Dalton) das nur renal eliminiert und frei filtriert wird. Bei konstanter Syntheserate im Muskelgewebe bleibt die Plasmakonzentration bei Gesunden gleich. Ein gewisser Anteil des im Urin ausgeschiedenen Kreatinins gelangt nicht durch die glomeruläre Filtration in den Endharn, sondern wird bei abnehmender Nierenfunktion in zunehmenden Maße im proximalen Tubulus (von ca. 10 % auf bis zu 40 % steigend) in den Primärharn sezerniert. Da das Serumkreatinin erst bei einer Nierenfunktionseinschränkung von mehr als 40 % in pathologische Bereiche anzusteigen beginnt, besitzt das Serumkreatinin nur eine geringe Sensitivität beim Erkennen leichter Nierenfunktionseinschränkungen. Deshalb sollte im klinisch-praktischen Alltag der Serumkreatininwert nicht der alleiniger Parameter der Nierenfunktionsbewertung sein. Eine aussagekräftigere Methode ist die Bestimmung der endogenen Kreatinin-Clearance (NKF, 2010). Die Limitierungen der Methode liegen vor allem in der Durchführung, die eine exakte Urinsammlung über einen definierten Zeitraum erfordert und in der Praxis mit einer hohen Fehlermöglichkeit behaftet ist.

Näherungsweise wird davon ausgegangen, dass das glomerulär filtrierte Kreatinin der Menge des im Endharn ausgeschiedenen Kreatinins entspricht. Unter diesen Bedingungen der reinen glomerulären Filtration von Kreatinin kann man die GFR wie folgt berechnen:

$$GFR = \frac{V_{\text{glom.Filtrat}}}{t} = \frac{C_{\text{Krea.im U.}} \cdot V_{\text{Urin}}}{t \cdot C_{\text{Krea.Plasma}}}$$

GFR-glomeruläre Filtrationsrate im ml/min; **V_{glom.Filtrat}**-filtriertes Volumen; **C_{Krea.imU}**-Kreatinin im Urin in mg/dl; **V_{Urin}**-Urinvolumen in ml; **C_{Krea.Plasma}**-Kreatinin im Plasma in mg/dl; **t**-Zeitdauer in min

Die tubuläre Kreatininsekretion ist bei normaler oder gering eingeschränkter Nierenfunktion gegenüber der glomerulär filtrierten Menge gering und kann in dieser Betrachtung vernachlässigt werden. Bei schwerer Nierenfunktionseinschränkung

steigt der tubulär sezernierte Anteil des ausgeschiedenen Kreatinins auf über 40 %, wodurch die glomeruläre Filtrationsrate unter Umständen deutlich überschätzt wird. Die Kombination mit der Harnstoffclearance kann aufgrund des entgegengesetzten Effektes bei Werten unter 30 ml/min Kreatininclearance diesen Fehler kompensieren.

Die Konzentration des Kreatinins im Serum ist nicht nur von der Nierenfunktion abhängig, ein weiterer Faktor ist die Muskelmasse, mit ihrer Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und ethnischer Zugehörigkeit. So kann der absolute Serumkreatininwert von 115 mmol/l bei einem 75 kg schweren 20-jährigen Mann Ausdruck einer glomerulären Filtrationsrate von 75 ml/min, bei einer 50 kg schweren 80-jährigen Frau beträgt die GFR 35 ml/min. Um diese Probleme zu vermeiden, gibt es Näherungsformeln, die unter Heranziehung weiterer Parameter, z. B. durch Adaptation auf Körperoberfläche, die glomeruläre Filtrationsrate aus dem Serumkreatinin mehr oder weniger exakt berechnen (Fliser, 2008, Wikipedia, 2011).

1.2.2.1.2 Cystatin C

Cystatin C ist ein Cystein-Protease-Inhibitor mit einem Molekulargewicht von 13 kD, der durch eine konstante Bildungsrate in fast allen kernhaltigen Zellen im Körper charakterisiert ist. Es wird in der gesunden Niere frei filtriert, tubulär rückresorbiert und nur dort abgebaut. Die Serumkonzentration ist somit eine Funktion der glomerulären Filtrationsleistung (Barthel, 2011).

Von den nicht-invasiven Verfahren hat Cystatin C die höchste diagnostische Sensitivität, eine auch leicht reduzierte GFR anzuzeigen.

Die Cystatin C-Konzentration wird nicht durch Entzündungen, konsumierende Erkrankungen oder Muskelmasse beeinflusst (Laterza et al., 2002).

Cystatin C ist nicht von der Urinsammlung abhängig, die häufig präanalytische Fehler und Fehlinterpretationen von Clearance-Werten verursacht. Allerdings kann die Aussage der Cystatin C-Bestimmung eingeschränkt sein, bei Schilddrüsendysfunktion, Cortisontherapie oder rheumatoider Arthritis (Munikrishnappa, 2009), trotzdem ist die Aussagekraft der Methode besser und erlaubt vor allem problemlos und zuverlässig ambulante Kontrollen (NKF, 2010).

1.2.2.1.3 Abschätzung der glomerulären Filtrationsrate mit der endogenen Clearance

1.2.2.1.3.1 MDRD Formel

Die MDRD-Formel (Levey et al., 1999) wurde anhand der Daten von 1628 Patienten mit Nierenerkrankungen entwickelt, die an der Studie: „Modification of Diet in Renal Disease“ (MDRD) (Klahr et al., 1994) teilnahmen. Sie wird von den Europäischen Guidelines zur Bestimmung der GFR bei Patienten mit Niereninsuffizienz empfohlen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2010, KDIGO, 2010). Zur Berechnung mit der langen, 6 Variablen beinhaltende MDRD-Formel wird Kreatinin im Serum, Alter, Geschlecht, Rasse, Albumin im Serum und Harnstoff im Serum herangezogen.

Die kurze MDRD-Formel verzichtet auf die Messwerte Albumin und Harnstoff im Serum, schätzt aber die GFR vergleichbar gut wie die ungekürzte Formel ein (Coresh et al., 2002) und wurde 2005 und 2009 überarbeitet (Levey et al., 2009). Seit einiger Zeit wird von verschiedenen Laboren bei jeder Serum-Kreatinin-Bestimmung zusätzlich die mit der kurzen MDRD-Formel berechnete GFR angegeben, wenn Alter, Rasse und Geschlecht des Patienten bekannt sind.

Als einzelner Wert hat die mit der MDRD-Formel errechnete GFR (eGFR) jedoch auch Limitierungen, die dem befundenden Arzt bewusst sein sollten: Störfaktoren beeinflussen den Kreatininwert, auch führt eine erhöhte Muskelmasse zu höheren Kreatininwerten und Vegetarier zeigen einen niedrigeren Kreatininwert.

Die Formel ist unzureichend validiert bei Gesunden, bei diabetischen Patienten sowie bei Personen über 70 Jahre und soll nicht bei Kindern angewendet werden.

Es wird deshalb empfohlen, geschätzte GFR Werte über 60 ml/min nicht mit der ermittelten numerischen Zahl, sondern als „ > 60 ml/min“ zu befunden, obwohl im GFR Bereich von 60-89 ml/min eine geringe Funktionseinschränkung vorliegen kann. Bei Werten unter 20 ml/min kann es zu einer Überschätzung der GFR kommen.

Die korrigierte „kurze“ MDRD Formel (Levey et al., 2009) lautet:
 $GFR(\text{ml}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2) = 186 \times (\text{Kreatinin i.S.}/0,95)^{-1.154} \times (\text{Alter})^{-0.203} \times (0.742 \text{ bei Frauen}) \times (1.21 \text{ bei Individuen mit schwarzer Hautfarbe})$

Für alle Schätzformel der GFR gilt die Normierung auf Standardkörperoberfläche, die im praktischen Gebrauch aber kaum hinzu gesetzt wird. Auch in dieser Arbeit wird auf den Zusatz pro 1,73 m² zur Verbesserung der Übersichtlichkeit verzichtet.

1.2.2.1.3.2 Neuere Formeln

2009 wurde eine Schätzformel für die GFR vorgestellt, die anhand gepoolter Daten aus mehreren Studien eine genauere Einschätzung für Fälle mit einer eGFR > 60 ml/min ermöglichen soll. Im Rahmen der Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) wurde eine Näherungsgleichung zur Berechnung der GFR mit 4 Variablen (Serumkreatinin, Alter, Geschlecht und Rasse) berechnet (Levey et al., 2009). Diese Formel zeigt sich gegenüber der kurze MDRD-Formel im Bereich eine eGFR oberhalb von 60 ml/min etwas genauer, bei Diabetikern mit Niereninsuffizienz scheint die Genauigkeit der CKD-EPI Formel jedoch geringer gegenüber der MDRD-Formel zu sein (Camargo et al., 2011).

Alle vorgestellten Formeln zeigen Limitationen, die bei der Beurteilung der Ergebnisse bedacht werden sollten. Um zum Beispiel die für alle Formeln bestehenden Einschränkungen für ein Alter über 70 Jahre zu beseitigen, wird in der Berliner Initiative Studie (BIS) (siehe <http://bis.charite.de/informationen/hintergrund/>) (Access-Datum 20.11.2012) an einer Schätzformel geforscht, die für Ältere gut validiert ist.

1.2.2.1.3.3 Cockcroft-Gault-Formel

Die Cockcroft-Gault-Formel (Cockcroft und Gault, 1976) wurde 1976 entwickelt. Zugrunde lagen die Daten von 249 Männern mit einer Kreatinin-Clearance zwischen 30 und 130 ml/min.

Die Formel lautet:

$$\text{Kreatinin Clearance} = \frac{(140 - \text{Alter}) \cdot \text{KG}}{72 \cdot \text{Krea iS}^{\text{mg/dL}}} \cdot (0,85 \text{ für Frauen})$$

Krea iS: Serum-Kreatinin in mg/dl ; **Alter:** Alter in Jahren ; **KG:** Körpergewicht in kg

Das Ergebnis ist nicht auf die Körperoberfläche bezogen. Die Cockcroft-Gault-Formel überschätzt die glomeruläre Filtrationsrate, da sie die tubuläre Sekretion nicht berücksichtigt und kann bei Kreatininbestimmungen im Labor ohne zusätzliche Übermittlung des Gewichts nicht routinemäßig mitberechnet werden. Sie hat jedoch im klinischen Alltag weiterhin einen gewissen Stellenwert z. B. für die

körpergewichtsadaptierte Berechnung von Antibiotikadosierungen bei niereninsuffizienten Patienten.

1.2.2.2 Stadieneinteilung chronischer Nierenerkrankungen

Anhand der gemessenen oder geschätzten glomerulären Filtrationsrate erfolgt eine Einteilung von chronischen Nierenerkrankungen in verschiedene Stadien. In der letzten Revision der ICD 10 GM (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Version 10, German modification) (Dimdi, 2010) werden die Stadien 1-5 (N18.1 bis N18.5) unterschieden, die sich inhaltlich an die Stadieneinteilung der KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) Definition anlehnen (KDIGO, 2010).

Eine chronische Nierenschädigung sollte mindestens 3 Monate bestehen und ist gekennzeichnet durch strukturelle oder funktionelle pathologische Befunde, mit oder ohne Einschränkung der GFR. Des Weiteren ist auch eine Einschränkung der GFR auf einen Wert < 60 ml/min, die länger als 3 Monate besteht, als chronische Nierenerkrankung anzusehen, auch wenn keine Schädigung der Niere vorliegt.

Unter Beachtung der Dauer liegt somit ohne Einschränkung der GFR eine chronische Nierenerkrankung vor, wenn im Urin pathologische Befunde erkennbar sind (z. B. Albuminurie und oder Hämaturie). Sie liegt ebenfalls vor sobald in einer Bildgebung (z. B. CT (Computertomografie), Sonografie) pathologische Befunde festgestellt werden. Individuen mit einer GFR kleiner 89 ml/min bis 60 ml/min ohne weiter pathologischen Befund gelten hingegen nicht als chronisch nierenkrank.

Tabelle 1: Stadien der chronischen Nierenerkrankungen (modifiziert nach (NKF, 2002))

Stadium	GFR ml/min	ICD 10 GM	Mit Proteinurie und/oder andere Nierenpathologie	Ohne Proteinurie und/oder andere Nierenpathologie
1	>89	N 18.1	Nierenkrankheit ohne Funktionseinschränkung	Normalbefund
2	89-60	N 18.2	Nierenkrankheit mit milder Funktionseinschränkung	keine Nierenkrankheit, milde Funktionseinschränkung
3	59-30	N 18.3	Chronische Nierenkrankheit mit moderater Funktionseinschränkung	
4	29-15	N 18.4	Chronische Nierenkrankheit mit schwerer Funktionseinschränkung	
5	<15	N 18.5	Chronisches terminales Nierenversagen	

Wie erkennbar ist, richtet sich die Stadieneinteilung ab Stadium 3 nur nach der Nierenfunktionseinschränkung und bewertet nicht noch andere für die Prognose und Progression wichtige Befunde, wie unter anderem die Ausprägung der Proteinurie. Die in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse liefern wichtige Hinweise auf eine differenziertere Bewertung hinsichtlich Schwere und Prognose von Nierenerkrankungen bei niereninsuffizienten Typ 2 Diabetikern. In der weltweiten Qualitätsinitiative KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) (KDIGO, 2010, Ritz und Targ, 2001) wird auf ein Problem der Stadieneinteilung hingewiesen und eine Unterteilung des Stadiums 3 in 3a GFR 59-45 ml/min und in 3b 44-30 ml/min, sowie die Beurteilung einer vorhandenen Albuminurie empfohlen, um eine genauere Risikoabwägung vornehmen zu können. Bei alleiniger Berücksichtigung der GFR werden im Stadium 3 viele insbesondere ältere Personen geführt, die nur eine am ehesten physiologische Nierenfunktionseinschränkung durch den altersbedingten GFR-Abfall haben und keine manifeste Nierenkrankheit.

2 Aufgabenstellung

Die diabetische Nephropathie ist in der Definition der Leitlinien durch die Albuminurie, die Abnahme der glomerulären Filtrationsrate und die Entwicklung oder Verstärkung einer Hypertonie und weiterer diabetesspezifischer Komplikationen gekennzeichnet (Haslacher et al., 2009). In den im April 2008 aktualisierten Praxis-Leitlinien der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (Haslacher et al., 2009) wird deshalb einmal jährlich ein Screening durch Bestimmung der Albuminkonzentration im Urin bei jedem Diabetiker gefordert. Ist die Albuminkonzentration unter 20 mg/l, läge keine diabetische Nephropathie vor. Abweichend von den an die Albuminurie gebundenen Kriterien der diabetischen Nephropathie mehrten sich in den letzten Jahren allerdings Berichte, dass bei über einem Drittel der bereits niereninsuffizienten Typ 2 Diabetiker, aber auch bei Typ 1 Diabetiker mit einer GFR unter 60 ml/min keine Albuminurie zu verzeichnen ist (Caramori et al., 2003, Kramer et al., 2007, Kramer et al., 2003, Maclsaac et al., 2006, Maclsaac et al., 2004, Retnakaran et al., 2006, Rigalleau et al., 2007, Tsalamandris et al., 1994). Der Stellenwert der nichtalbuminurischen Form der diabetischen Nephropathie ist weitgehend unklar. Einige Autoren vermuten eine ischämische Nephropathie als Ursache der Niereninsuffizienz (Haslacher et al., 2009). Dopplersonografische Befunde der intrarenalen Gefäße zeigten allerdings keine Unterschiede bei albuminurischem und nichtalbuminurischem Diabetes (Maclsaac et al., 2006). Auch ein Einfluss der Behandlung mit ACE-Hemmern und Angiotensinrezeptorenblockern wird diskutiert. In den neuen nationalen Versorgungsleitlinien (NVL) wird dieser Problematik Rechnung getragen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2010). Es wird deutlich gemacht, dass bei vielen Typ 2 Diabetikern eine Nierenfunktionseinschränkung auch ohne Albuminurie auftritt und nicht jede Albuminurie bei Typ 2 Diabetikern eine klassische diabetische Nephropathie als Hintergrund hat. Die Benennung dieser Entitäten als Nierenerkrankung bei Diabetes in dieser NVL macht deutlich, dass die klassische diabetische Nephropathie nur ein Teilaspekt der renalen Befunde bei Diabetikern beschreibt. Einige Untersuchungen zeigen ein variables Risikoprofil für die verschiedenen Befunde bei Nierenerkrankung von Diabetikern (Adler et al., 2003, de Boer und Steffes, 2007, de Jong und Gansevoort, 2010, Thomas et al., 2009).

Angesichts der Größenordnung des Anteils der niereninsuffizienten Diabetiker ohne Albuminurie ist es erstaunlich, wie wenig die nichtalbuminurische Form bisher Beachtung fand. So gibt es nur wenige klinische Daten, die diese Patientengruppe charakterisieren (Kramer und Molitch, 2005). Insgesamt ist der Stellenwert der nichtalbuminurischen diabetischen Nephropathie gegenwärtig noch wenig untersucht. Angesichts der großen medizinischen und ökonomischen Bedeutung besteht hier ein intensiver Forschungsbedarf.

Mit der vorliegenden Arbeit soll der Stellenwert des Vorliegens und des Ausmaßes einer Albuminurie bei niereninsuffizienten Typ 2 Diabetikern auf die renale und kardiovaskuläre Prognose im klinischen Verlauf untersucht werden. Es sollen daraus Konsequenzen für die Versorgung von niereninsuffizienten Diabetikern für die Praxis abgeleitet werden.

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientenauswahl und Ausschlusskriterien

Im Rahmen einer offenen prospektiven Beobachtungsstudie mit stratifizierter Auswertung der Albuminurie wurden 332 Typ 2 Diabetiker konsekutiv untersucht, die von ihren Hausärzten im Zeitraum von März 1998 bis März 2007 erstmalig zur nephrologischen Mitbehandlung einer Niereninsuffizienz in das Nierenzentrum Berlin-Köpenick überwiesen wurden. Alle Patienten wurden im Rahmen des Behandlungsvertrags mit dem Nierenzentrum Köpenick betreut, der die anonymisierte Auswertung der Patientendaten im Rahmen der internen und externen Qualitätssicherung einschließt. Es wurden nur Daten ausgewertet, die im Rahmen dieser Behandlung erhoben wurden.

Im Untersuchungszeitraum gab es insgesamt ca. 1800 Erstkonsultationen in der nephrologischen Ambulanz des Nierenzentrums Berlin-Köpenick. Bei den untersuchten 332 Typ 2 Diabetikern waren klinisch und anamnestisch keine anderweitigen Ursachen der Niereninsuffizienz erkennbar. Es fanden sich 39 Patienten darunter, die nicht mit einem ACE-Hemmer oder einem Angiotensinrezeptorenblocker vorbehandelt waren. Diese Gruppe wurde in der vorliegenden Untersuchung in der weiteren Auswertung nicht berücksichtigt, um eine homogene Patientengruppe mit leitliniengerechter RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System)-Blockade zu erhalten, was nach den Leitlinien zu Diabetes und Nephropathie wissenschaftlicher Konsens ist (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2010). Die im Rahmen der Erstkonsultation durchgeführten Untersuchungen beinhalteten eine farbdopplersonografische Untersuchung der Nierengefäße mit Messung des Widerstandsindex (Resistance Index=RI) der intrarenalen Segmentarterien (Farbdopplersonografiegerät „Sienna“ der Firma Siemens, 3,5-5 MHz Convex-Sonde).

Bei 16 Patienten (5,5 %) wurden die Kriterien für das Vorliegen einer einseitigen Nierenarterienstenose diagnostiziert. Ein signifikanter Seitenunterschied der RI-Werte $> 8 \%$ oder $\Delta RI > 0,05$ oder zusätzliche Befunde, wie Szintigrafie oder Angiografie, zeigten den hochgradigen Verdacht auf das Vorliegen einer einseitigen Nierenarterienstenose an (Krumme et al., 1996, Radermacher et al., 2000, Zeller et

al., 2001). Auch diese Patienten wurden in unsere Untersuchung nicht mit einbezogen. Im Rahmen des in unserer Einrichtung üblichen standardisierten Interviews wurden anamnestische Daten erhoben. Insbesondere die Zeitdauer der Erkrankung an Diabetes und Hypertonie und der Zeitraum einer eventuell vorliegenden Insulintherapie wurden sorgfältig festgestellt, genauso wie Angaben zu diabetischer Retinopathie und Neuropathie. Als bestehende diabetische Retinopathie wurden eine nicht anderweitig verursachte höhergradige Visusminderung, stattgehabte Laserbehandlungen oder vorliegende qualifizierte augenärztliche Befundberichte gewertet. Eine diabetische Neuropathie wurde als vorliegend angesehen, bei entsprechendem fachärztlichen Befund und/oder spezifischer Komedikation oder dem Vorliegen eines diabetischen Fußsyndroms. Weiterhin wurde die makrovaskuläre Morbidität erfasst. Dazu rechneten wir Myokardinfarkte, Schlaganfälle, koronare Bypassoperationen, operative arterielle Gefäßrekonstruktionen und koronare oder periphere Angioplastien mit oder ohne Stenteinlage. Ein weiterer Punkt in der Anamnese war die Erfassung eines eventuell bestehenden oder stattgehabten Nikotinabusus, insbesondere Dauer und Ende des Rauchens wurden erfasst. Die Unterteilung erfolgte in aktive Raucher, Exraucher mit weniger als 12 Jahren Nikotinstopp und Nichtraucher oder Exraucher länger als 12 Jahre. Diese Unterteilung erscheint sinnvoll, da sich das Risiko nach Verzicht auf Nikotin erst nach einem längeren Zeitraum an das Nichtraucherrisiko für nikotinassoziierte Erkrankungen wieder annähert (Briganti et al., 2002, Hallan und Orth, 2011, Kenfield et al., 2008, Orth et al., 1997, Pinto-Sietsma et al., 2000, Yeh et al., 2010). Weiterhin wurde geklärt ob und mit welchen Ergebnissen der Patient Blutdruck- und Blutzuckerselbstkontrolle durchführt. Im Rahmen einer allgemeinen Anamnese wurde nach weiteren relevanten Erkrankungen gesucht, die aber nicht Inhalt dieser Untersuchung sind. Neben der Erfassung von Geburtsdatum, Geschlecht und Konsultationsdatum, wurden das Körpergewicht und die Körpergröße bei der Erstuntersuchung gemessen. Die eGFR wurde mit der 4 Variablen MDRD-Formel (Levey et al., 2009) berechnet. Alle Laboruntersuchungen wurden im Rahmen der Routineuntersuchungen in der Laborgemeinschaft Berlin-Brandenburg und den Facharztlabor Limbach in Heidelberg durchgeführt. Die Qualitätskontrolle erfolgte dort im Rahmen der gesetzlich vorgeschriebenen Ringversuche. Alle Patienten, die in der nephrologischen Sprechstunde des Nierenzentrums Köpenicks erstuntersucht wurden, erhielten eine Kontrolle relevanter

Laborparameter. Dazu gehörte ein peripheres Blutbild mit Bestimmung von Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten und Thrombozyten. Als Parameter der klinischen Chemie wurden Kreatinin, Harnstoff, alkalische Phosphatase, Gammaglutamyltransferase, Natrium, Kalium, Kalzium und Phosphat im Serum bestimmt. Mittels Urinteststreifen z. B. Combur 9[®] der Firma Roche Diagnostics wurde der Urin auf Zellen, Eiweiß und Metabolite gescreent. Die Bestimmung der Albuminausscheidung erfolgte im Spontan- oder Sammelurin im Facharztlabor Limbach in Heidelberg. Bis zum Ende des Beobachtungszeitraums erfolgt dort die Bestimmung des Albumins im Urin mittels immunologischer Nephelometrie am Dade Behring Nephelometer II (BN II). Dabei wird Albumin als Antigen mit komplexbildenden spezifischen Antikörpern im Überschuss versetzt und die resultierende Trübung photometrisch als Streulicht gemessen. Entsprechend den Leitlinien der Deutschen Diabetes Gesellschaft wurde eine Albuminausscheidung ab 20 mg/l als Albuminurie gewertet (Hasslacher et al., 2009).

Beim Vorliegen einer Hämaturie erfolgte regelmäßig eine Phasenkontrastmikroskopie zur Beurteilung der Erythrozytenmorphologie. Lag eine Hämaturie und oder eine Proteinurie vor, erfolgten weitere Screeningtests (z. B. die Bestimmung von antinukleären Antikörpern und antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörpern), um die Nierenerkrankung weiter zu diagnostizieren oder im Fall der vorliegenden Untersuchung weitere Ursachen für Nierenfunktionsstörungen auszuschließen.

95 Patienten hatten eine nur leichte Einschränkung der Nierenfunktion (Stadium 2) mit einer eGFR zwischen 60 und 89 ml/min. Bei 182 Patienten (104 Männer und 78 Frauen) lag eine Niereninsuffizienz mit einer eGFR unter 60 ml/min vor. Für 18 der infrage kommenden Patienten konnten, trotz Einbeziehung der Hausärzte und Krankenhäuser im Einzugsbereich, keine oder nur fragmentarische Daten erhoben werden, so dass diese Patienten nicht in die Untersuchung einbezogen werden konnten. In die Auswertung der klinischen Verlaufsdaten gingen letztlich 164 Patienten (97 Männer und 67 Frauen) mit Typ 2 Diabetes und einer Nierenfunktion mit eGFR <60 ml/min ein.

Nach Erfassung der Primärdaten wurde der Datensatz anonymisiert in Excel Dateien überführt, um die weiter Auswertung anonym durchzuführen.

Patientenrekrutierung im Verlauf

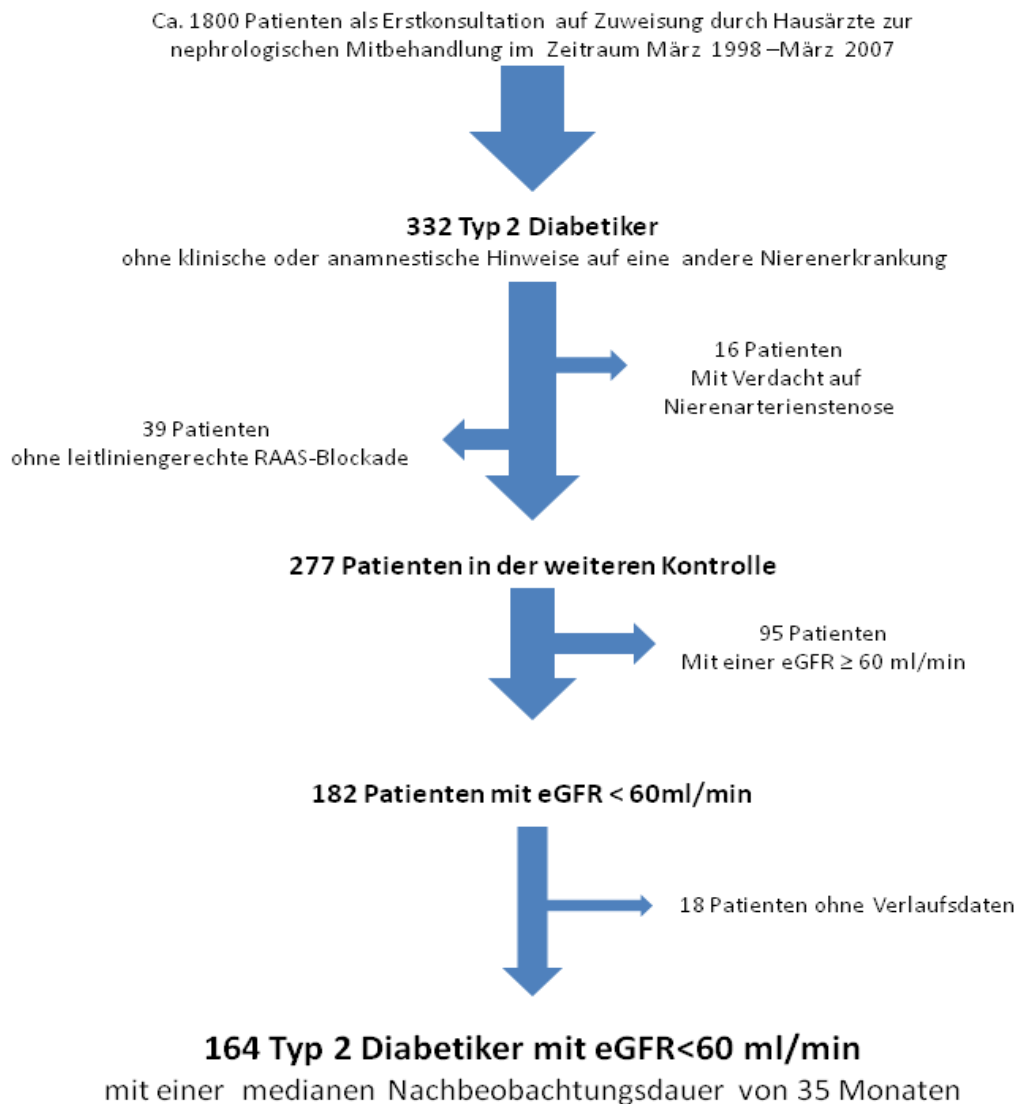


Abbildung 1: Rekrutierungsschema „Verlaufskohorte von 164 Typ 2 Diabetiker mit eingeschränkter Nierenfunktion“

Von diesen Patienten standen am Ende der Untersuchung im März 2009 Verlaufsdaten hinsichtlich der Nierenfunktion, der Albuminurie und der Ereignisse Tod aus nicht kardiovaskulärer Ursache, kardiovaskulärer Tod, der kardiovaskulären Ereignisse zur Verfügung und konnten ausgewertet werden.

Als renaler Endpunkt wurde

- eine Verdoppelung des Serumkreatinspiegels sowie
- die Aufnahme einer Dialysebehandlung

und als kardiovaskulärer Endpunkt

- ein tödlicher oder nicht tödlicher Myokardinfarkt
- ein tödlicher oder nichttödlicher Schlaganfall
- ein sonstiger kardialer Todesfall
- koronare und periphere vaskuläre Interventionen (PTA, endovaskuläre Stenteinlage, Bypass-OP), ohne Dialyseshunt

definiert.

Ein weiterer Endpunkt war

- Tod aus jeglicher anderer Ursache.

Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug im Mittel 38,4 Monate mit einem Bereich von minimal 2 bis maximal 86 Monaten, wobei die summierte Beobachtungszeit für alle Patienten 525 Jahre betrug.

Am Beginn befanden sich 133 Patienten im Stadium 3 (46 mit einer eGFR von 59-45 ml/min und 87 mit einer eGFR nach MDRD von 44-30 ml/min) und 31 Patienten im Stadium 4 der Niereninsuffizienz. Da der Anteil der Patienten im Stadium 4 gering war, wurden in der weiteren Auswertung nur vereinzelt eine Differenzierung zwischen Stadium 3 und 4 vorgenommen.

3.2 Intrarenale Widerstandsmessung der Segmentarterien zur Diagnostik renovaskulärer Erkrankungen

Mit der weiten Verbreitung von Farbdopplerultraschallsystemen in der medizinischen

Praxis seit Ende der achtziger Jahre des 20. Jahrhunderts hat auch die Farbduplexuntersuchung der Nieren und Nierengefäße Eingang in die Routine der nephrologischen Ultraschalldiagnostik gefunden. Seit Mitte der neunziger Jahre erschienen vermehrt wissenschaftliche Veröffentlichungen die den Wert der Technik zur Diagnostik der Nierenarterienstenose als noninvasives Screeningverfahren untersuchten (Krumme et al., 1996, Radermacher et al., 2000, Riehl et al., 1997, Zeller et al., 2001). Als Parameter mit einer Sensitivität und Spezifität von über 85 % zur Diagnostik der unilateralen Nierenarterienstenose konnte sich eine Seitendifferenz der intrarenalen Widerstandsmessung an parenchymatösen Segmentarterien etablieren (Bertolotto et al., 2000, Frauchiger et al., 1996, Jensen, 1995, Miralles et al., 1996, Radermacher und Haller, 2003, Riehl et al., 1997, Schwerk et al., 1994). Der Resistance-Index wird dabei als dimensionsloser Wert aus der systolischen Spitzengeschwindigkeit minus der diastolischen Minimalgeschwindigkeit geteilt durch die systolische Spitzengeschwindigkeit angegeben ($(V_{\max \text{ sys}} - V_{\min \text{ dia}})/V_{\max \text{ sys}}$). Ist die Differenz zwischen den Werten beider Nieren >8 % oder absolut >0,05 sollte eine einseitige Nierenarterienstenose vermutet werden. Wenn andererseits keine signifikante Differenz besteht, wird bei RI-Werte nicht kleiner als 0,6 eine Nierenarterienstenose unwahrscheinlich. Im Verdachtsfall erhöht die aortale renale Spitzengeschwindigkeitsratio nochmals den prädiktiven Wert der Dopplersonografie zur Detektion von Nierenarterienstenosen in einen Bereich über 90 % Sensitivität und Spezifität (Zeller et al., 2001). Die unten stehende Abbildung 2 zeigt exemplarisch eine RI Messung in der Farbduplexuntersuchung des Urogenitalsystems, wie sie in der nephrologischen Ambulanz des Nierenzentrums Köpenick bei den hier betrachteten Patienten routinemäßig durchgeführt wurde.

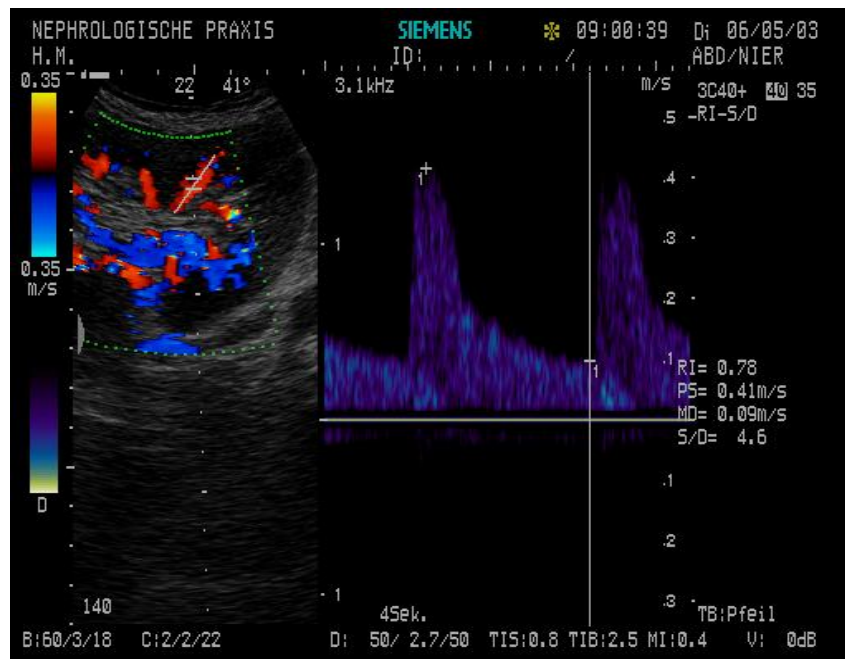


Abbildung 2: Beispielbild der RI Messung dem mit Ultraschallsystem Siemens Sienna

3.3 Angewandte statistische Verfahren

Alle Daten dieser Verlaufsbeobachtung wurden nach Erhebung elektronisch gespeichert und weiter verarbeitet. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software IBM SPSS Statistics in der Standardversion 18 im Rahmen einer Campuslizenz der Humboldt-Universität Berlin. Im primären Datensatz wurden Alter, Diabetesdauer, Dauer der Insulintherapie, Hypertoniedauer, Größe, Körpergewicht, RI-Werte, der systolische und diastolische Blutdruck, die Nachbeobachtungsdauer, die Dauer bis zum Erreichen eines Endpunktes und die gemessen oder berechneten Laborparameter als metrische Variablen erfasst. Primär nominale Variablen waren Geschlecht, Retinopathie am Beginn, Neuropathie am Beginn, kardiovaskuläre Komplikationen am Beginn, der Raucherstatus, die RAAS-Blockade und die beobachteten Endpunkte.

Für metrische Variablen wurden Mittelwertvergleiche als t-Test für unabhängige Variablen oder abhängige Variablen ausgeführt. Bei einer nicht eindeutig normal verteilten Variablen, wie z. B. Albuminurie wurden auch nichtparametrische Tests wie der U-Test als Rangsummentest durchgeführt.

Alle nominal oder als Untergruppe ordinal skalierten Variablen wurden in Kreuztabellen analysiert und mithilfe des Chi-Quadrat-Testes auf signifikante Unterschiede geprüft.

Mit Hilfe der Überlebenszeitanalyse mit der Methode nach Kaplan-Meier lässt sich die Wahrscheinlichkeit berechnen, dass ein Ereignis bis zu einem bestimmten Zeitpunkt eintritt. Dieses ist mit der Kaplan-Meier Methode auch dann möglich, wenn nicht alle Patienten identische Beobachtungszeiträume haben. Die Kaplan-Meier Kurve ist hilfreich zum Ablesen spezifischer Ereignisraten oder Überlebenszeiten (Xu et al., 2012).

Als signifikant zur Ablehnung der Nullhypothese wurde in den statistischen Auswertungen ein $p \leq 0,05$ für den Fehler 1. Ordnung angenommen.

Die kritische Durchsicht und fachliche Beratung bei der Erstellung der statistischen Vergleiche erfolgt durch Herrn Prof. Dr. Dr. Erwin Lautsch vom Fachbereich 5 (Gesellschaftswissenschaften) der Universität Kassel.

4 Ergebnisse

Bevor die festgestellten Daten und durchgeführten Berechnungen detailliert besprochen werden einige einleitende Bemerkungen zur Systematik der Auswertung vorangestellt.

Im Anhang werden Daten der 95 Diabetiker mit $eGFR \geq 60 \text{ ml/min}$ mit den 164 Patienten, die das Kollektiv der hier dargestellten Untersuchung bilden ($eGFR < 60 \text{ ml/min}$) verglichen, weil diese Darstellung als Voruntersuchung zur Charakterisierung der longitudinal untersuchten Patienten im Stadium 3 und 4 diente und als Poster anlässlich des Kongresses der deutschen Gesellschaft für Nephrologie 2009 in Göttingen veröffentlicht wurde (Leimbach et al., 2009).

Am Anfang wurden, wie in Kapitel 3 beschrieben, 164 Patienten identifiziert, deren klinischer Verlauf hinsichtlich auftretender Ereignisse nachverfolgt werden konnten. Die erhobenen Ausgangsdaten werden in Kapitel 4.1 bis 4.3 dargestellt. Bedingt durch die breite Streuung der Albuminurie bei der Einschlussuntersuchung und der aus vielen Untersuchungen bekannten unterschiedlichen Relevanz der Mikro- oder Makroalbuminurie für das Outcome (de Jong und Gansevoort, 2010, Drury et al., 2011, Glassock, 2010, Holtkamp et al., 2011, Jones et al., 2002), wurden in der Auswertung die Patienten in Albuminausscheidungsgruppen eingeteilt, so dass es möglich ist Patienten mit einer Ausgangsalbuminurie von $< 20 \text{ mg/l}$ gegen eine Gruppe mit Albuminurie $\geq 1 \text{ g/l}$ zu vergleichen.

Im Kapitel 4.4 werden die Outcomedaten der 164 Patienten (siehe Abbildung 1) beschrieben. Die kardiovaskulären und renalen Ereignisse werden in Bezug zur am Beginn festgestellten Albuminurie in der Summe und im zeitlichen Verlauf dargestellt.

Ein letztes Kapitel beschäftigt sich mit dem Verlauf der Albuminausscheidung über den Beobachtungszeitraum, der bei 111 Patienten vorlag. Insbesondere wird das Outcome der Patienten mit einer Änderung der Albuminausscheidung im Verlauf betrachtet.

Tabelle 2: Einschlusscharakteristik der 164 Patienten

	Mittelwert	Min	Max	Standard- abweichung
Alter in Jahren	72,9	52	86	5,9
Insulintherapie in Jahren	5,2	0	35	6,9
Diabetes-Dauer in Jahren	15,9	1	43	10,6
Hypertoniedauer in Jahren	15,8	0	52	11,4
Body Mass Index am Beginn	28,1	13	50	4,9
systolischer Blutdruck in mmHg	145,7	82	210	22,7
diastolischer Blutdruck in mmHg	75,8	44	110	12,5
eGFR in ml/min am Beginn nach MDRD	39,4	10,3	59,8	10,3
Albuminurie in mg/l am Beginn	583	,0	8200	1300
HbA1c Start in %	6,9	5,3	9,9	,9089
RI rechts	,80	,66	,90	,05
RI links	,81	,66	,90	,05

4.1 Versorgungsqualität niereninsuffizienter Typ 2 Diabetikern bei einer eGFR <60 ml/min zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

Von den 164 Patienten die eine eGFR unter 60 ml/min zeigten waren nur 49,4 % der Patienten zu Beginn der Untersuchung normotensiv.

Tabelle 3: Hypertonus zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

Hypertoniehäufigkeit	Anzahl	Prozent
<140/90	81	49,4
>140/90	83	50,6
Gesamt	164	100,0

Somit zeigte sich die Einstellung des arteriellen Blutdrucks zum Zeitpunkt der Überweisung nur bei etwa der Hälfte der Patienten in einem zufriedenstellenden Bereich. Betrachtet man die Patienten mit einer Albuminurie ≥ 20 mg/l, die laut den damals geltenden Empfehlungen (ÄZQ, 2002) eine Blutdruckeinstellung von <130/80 mmHg erreichen sollten, verschlechtert sich die Situation nochmals, da dieser Wert nur 24 % der albuminurischen Diabetiker erreichten.

Tabelle 4: Mittelwerte des arteriellen Blutdrucks in den Albuminuriebereichen bei Erstvorstellung

	Albuminbereich			
	0-19mg/l	20-200mg/l	201-1000mg/l	>1000mg/l
	n=57	n=50	n=32	n=25
RR systolisch	140	147	143	160
RR diastolisch	74	76	76	80

Die Tendenz zu höheren systolischen arteriellen Blutdruckwerten bei stärkerer Albuminurie ist in der Gruppe der Patienten mit einer Albuminurie >1 g/l signifikant ($p=0,001$). Der diastolische arterielle Blutdruck stieg nicht signifikant an.

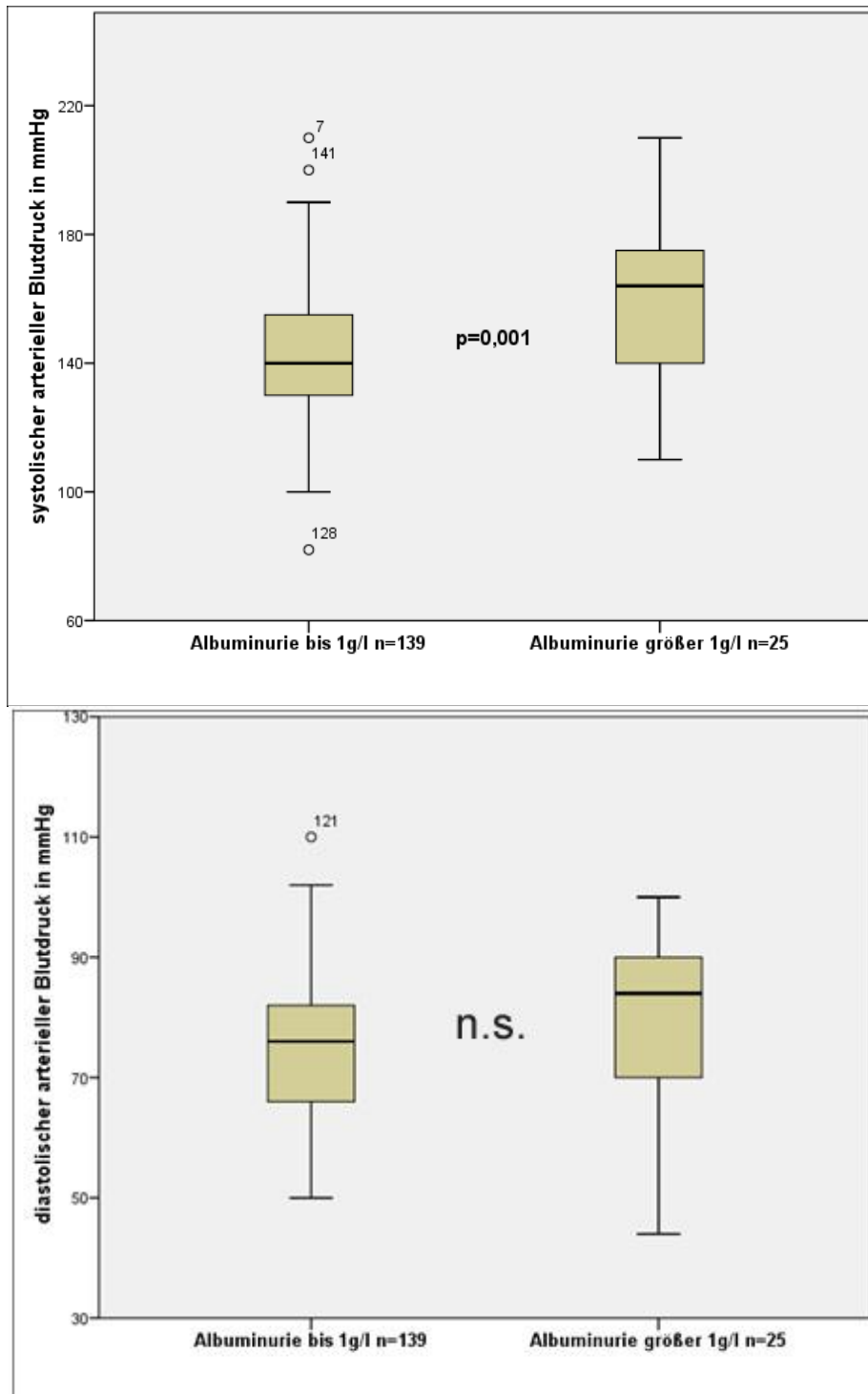


Abbildung 3: Arterieller Blutdruck bei Vorliegen einer Albuminurie >1 g/l zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (Box und Whisker Plot mit Darstellung unterem und oberem Whisker, unterem und oberem Quartil sowie Median und Ausreißer, gekennzeichnet als Patientennummer)

Hinsichtlich der Stoffwechseleinstellung anhand von HbA1c hatten immerhin 61 % der Patienten mit Werten von 6,9 % oder kleiner und somit unter Beachtung der langen Erkrankungsdauer eine zufriedenstellend Zielerreichung.

4.2 Albuminurie bei niereninsuffizienten Typ 2 Diabetikern mit einer eGFR unter 60 ml/min und begleitende Morbidität zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung

Bei den 164 Diabetikern mit einer eGFR unter 60 ml/min betrug der Anteil von nichtalbuminurischen Patienten 34,8 %. 50 Patienten (30,5 %) hatten eine Mikroalbuminurie (20 bis 200 mg/l) und 57 Patienten (34,7 %) eine Makroalbuminurie (≥ 200 mg/l).

Tabelle 5: Anzahl und prozentuale Häufigkeit der Albuminklassen zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

	Anzahl	Prozent
0-19mg/l	57	34,8
20-200mg/l	50	30,5
201-1000mg/l	32	19,5
>1000mg/l	25	15,2
Gesamt	164	100,0

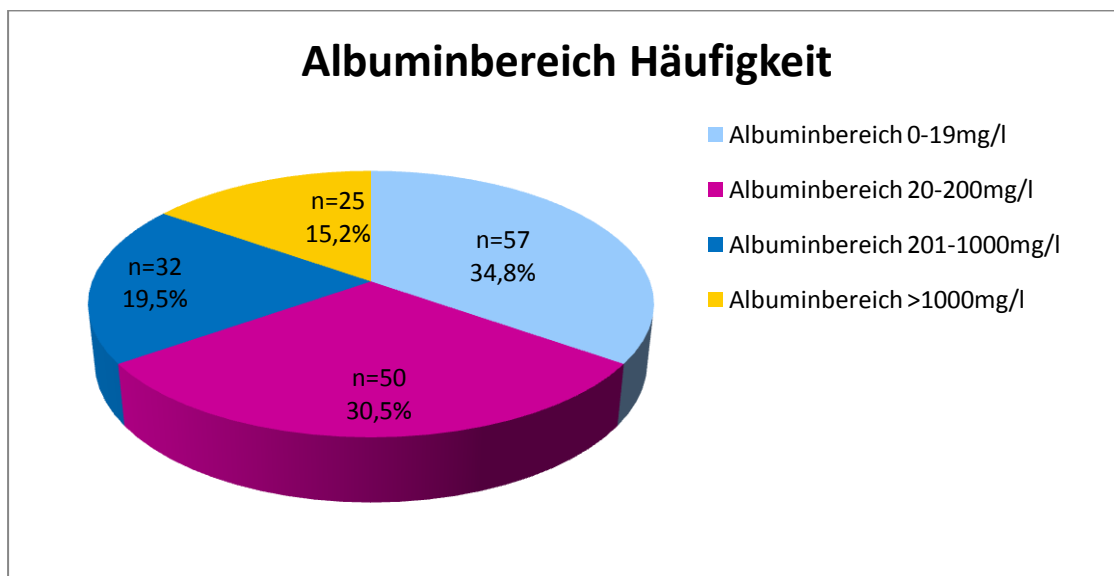


Abbildung 4: Verteilung der Albuminausscheidung zum Zeitpunkt der Erstvorstellung

Somit zeigten etwas über 1/3 der bei uns vorgestellten Patienten keine Albuminurie, obwohl die eGFR unter 60 ml/min lag, andererseits hatten 15 % eine Albuminurie >1 g/l.

Zwischen Patienten mit Albuminurie und Patienten mit Albuminurie ≥ 20 mg/l bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von Retinopathie, kardiovaskulärer Morbidität und der dopplersonografisch gemessenen intrarenalen Widerstandsindizes sowie hinsichtlich Alter, Geschlechtsverteilung (jeweils rund 60 % Männer), Body-Mass-Index, Diabetes- und Hypertoniedauer (siehe Tabelle 6 und 7).

Tabelle 6: Mikro- und makrovaskuläre Komplikationen bei Erstvorstellung in Bezug auf Albuminurie < oder ≥ 20 mg/l

	Kardiovaskuläre Komplikationen am Beginn				Retinopathie am Beginn				Neuropathie an Beginn			
	nein		ja		nein		ja		nein		ja	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Albuminurie <20mg/l n=57	28	49%	29	51%	39	68%	18	32%	44	77%	13	23%
Albuminurie ≥ 20 mg/l n=107	39	36%	68	64%	59	55%	48	45%	65	61%	42	39%
Alle n=164	67	41%	97	59%	98	60%	66	40%	109	66%	55	34%

Tabelle 7: Parameter bei Erstvorstellung ohne signifikanten Unterschied

	Albuminurie <20mg/l				Albuminurie ≥ 20 mg/l			
	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Gültige N	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Gültige N
Alter bei Erstvorstellung in Jahren	73,6	74,0	5,1	57	72,6	73,0	6,4	107
Diabetes Dauer in Jahren	14,1	10,0	11,5	57	16,9	17,0	10,1	107
Dauer der Insulinbehandlung in Jahren	4,3	1,0	7,1	57	5,7	3,0	6,9	107
Hypertonie Dauer in Jahren	16,0	15,0	10,8	57	15,7	15,0	11,9	107
Body Mass Index	28,0	27,0	5,8	57	28,1	27,0	4,4	107
Nachbeobachtungsdauer in Monaten	37,3	32,0	18,8	57	39,0	37,0	22,4	107
Gesamt RI Wert	,80	,80	,06	57	,81	,82	,04	107
HbA1c	6,84	6,70	,99	56	6,95	6,80	,86	107

Hingegen bestanden bei Patienten mit Albuminurie ≥ 20 mg/l bei Erstvorstellung ein signifikant höherer Serumkreatinspiegel mit $p=0,016$ im T-Test (siehe Tabelle 8), Ein

signifikant höherer systolischer Blutdruck (siehe Abbildung 6) und eine signifikant häufiger bestehende Neuropathie (siehe Abbildung 5).

Tabelle 8: Serumkreatinin bei Erstvorstellung in den Patientengruppen mit Albuminurie < oder ≥20 mg/l

		Gültige N	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Kreatinin am Beginn in µmol/l	Albuminurie <20mg/l	57	142,6	146,0	32,1	4,3
	Albuminurie ≥20mg/l	107	159,8	153,0	48,0	4,6

Auch fand sich ca. 20 % häufiger eine Neuropathie in der Gruppe der Patienten mit einer Albuminurie ≥20 mg/l. Dieser Unterschied war im Chi-Quadrat-Test signifikant ($p = 0,034$). 77 % der Patienten mit Albuminurie ≥20 mg/l hatten zur Erstvorstellung bereits eine Neuropathie entwickelt, in der Gruppe der Patienten mit Albuminurie <20 mg/l lag der Anteil bei 56 %. Was einer Odds-Ratio von 2,19 (Konfidenzintervall bei 95 % von 1-4,86) entspricht.

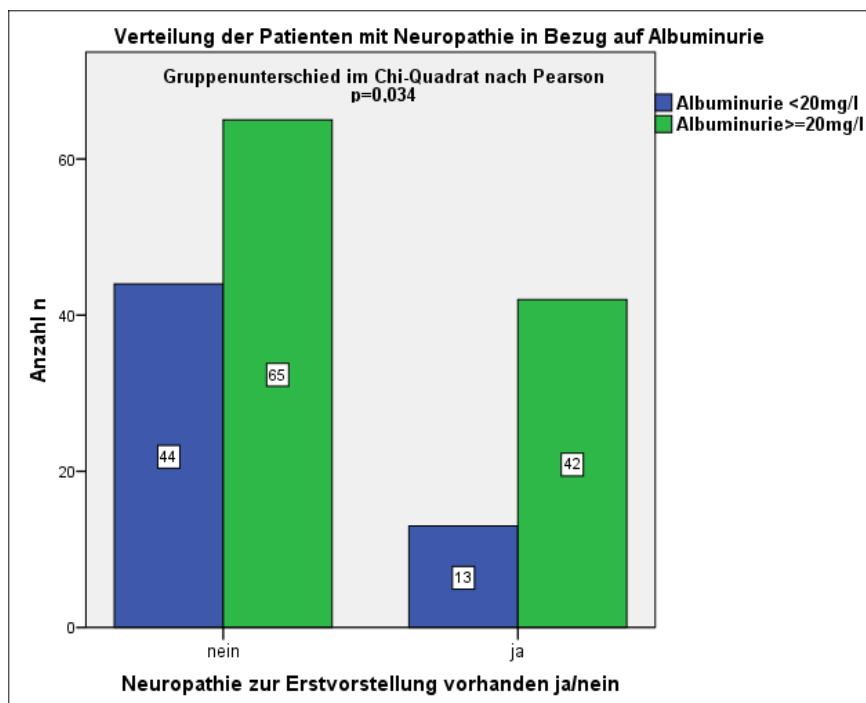


Abbildung 5: Prävalente Neuropathie bei Erstvorstellung in den Patientengruppen mit Albuminurie < 20 mg/l (n=57) oder ≥ 20 mg/l (n=107) (in den Balken Anzahl)

Bei Patienten mit Albuminurie ≥ 20 mg/l war der systolische Blutdruck zum Zeitpunkt der Überweisung signifikant schlechter eingestellt ($p < 0,012$), der diastolische arterielle Blutdruck war nicht signifikant höher ($p=0,14$).

Tabelle 9: Arterieller Blutdruck bei Erstvorstellung in den Patientengruppen mit Albuminurie < oder ≥ 20 mg/l

		Gültige N	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes
Albuminurie <20mg/l	RR systolisch in mmHg	57	139,6	140,0	20,6	2,7
	RR diastolisch in mmHg	57	73,8	75,0	12,5	1,6
Albuminurie ≥ 20 mg/l	RR systolisch in mmHg	107	148,9	145,0	23,3	2,2
	RR diastolisch in mmHg	107	76,9	80,0	12,5	1,2

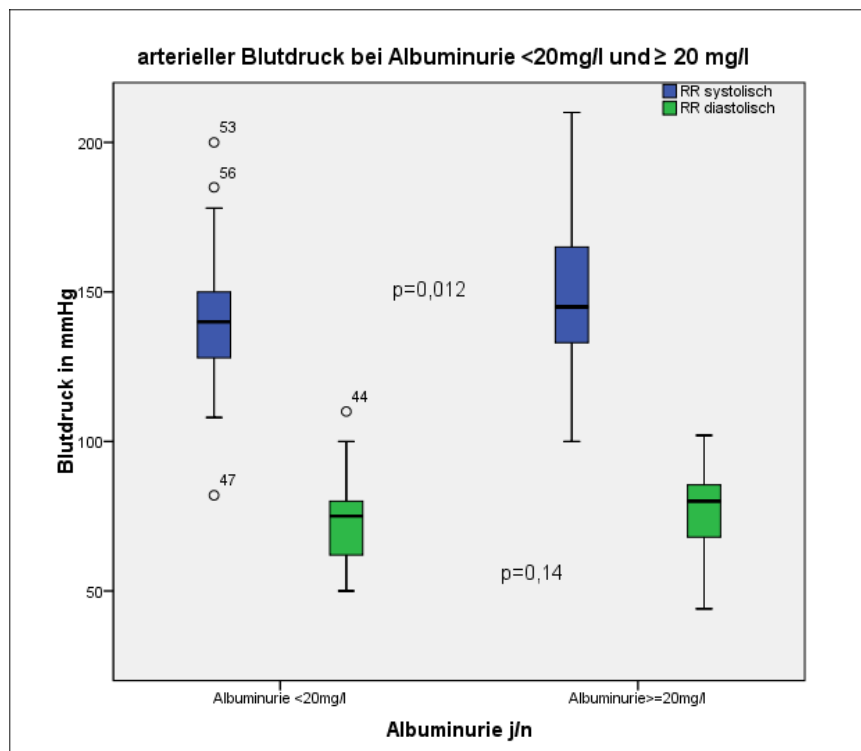


Abbildung 6: systolischer Blutdruck bei Albuminurie <20 mg/l (n=57) oder ≥ 20 mg/l (n=107) zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (Box und Whisker Plot)

4.3 Albuminurie und Raucherstatus

Es befanden sich weniger Raucher unter den nichtalbuminurischen Diabetikern. Auch hier war, wie bei höheren arteriellen Blutdruckwerten, eine stärkere Albuminausscheidung mit dem Merkmal Rauchen assoziiert.

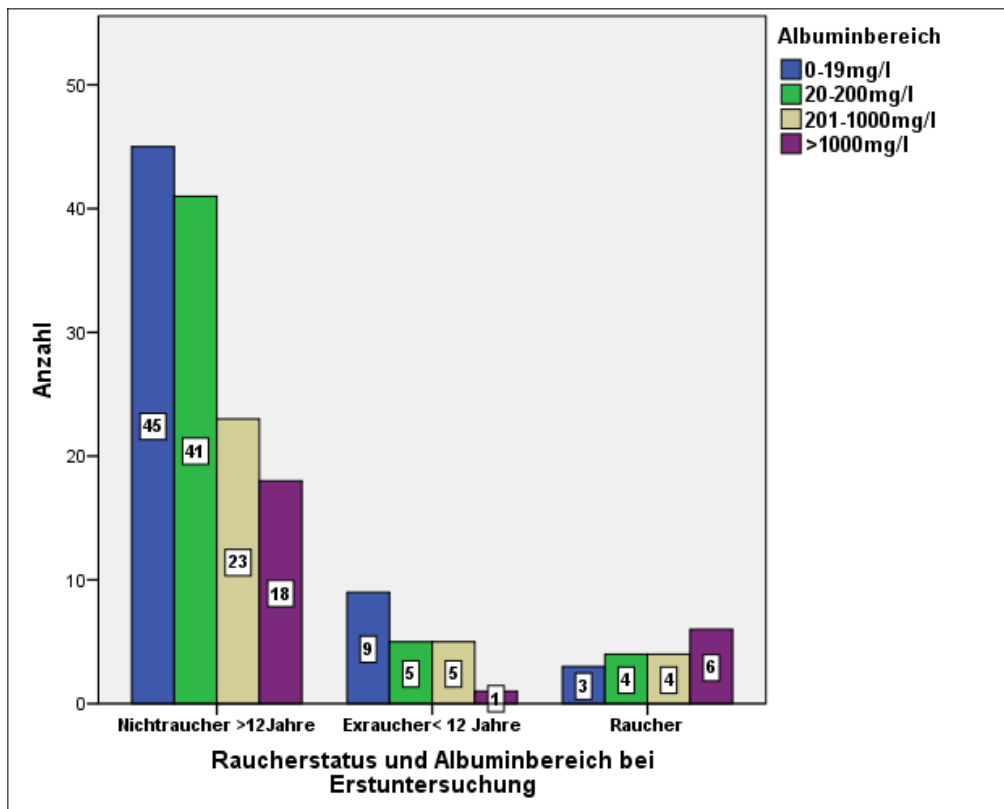


Abbildung 7: Raucher, Exraucher und Nichtraucher aufgeteilt nach ihrer Albuminexkretion zum Zeitpunkt der Erstvorstellung (in den Balken Anzahl)

Die Anzahl der Raucher in unserem Kollektiv war relativ gering (n=17). Die Exraucher (n=20) waren bei Albuminurie den Nichtrauchern (n=127) in der Verteilung der Albuminurieklassen ähnlicher als den Rauchern. Eine Albuminurie >1 g/l war unter Rauchern am häufigsten vertreten, eine Albuminurie <20 mg/l am seltensten. Dieser Unterschied war im χ^2 Test bei p=0,034 signifikant. Die systolischen arteriellen Blutdruckwerte waren in der Gruppe der Patienten mit Albuminurie >1 g/l signifikant höher unabhängig vom Raucherstatus. Zusätzlich wiesen jedoch Raucher mit einer Albuminurie >1 g/l einen signifikant höheren systolischen arteriellen Blutdruck als Nichtraucher mit einer Albuminurie >1 g/l auf. Den Zusammenhang zwischen Rauchen, Blutdruck und Albuminausscheidung verdeutlicht die folgende Abbildung.

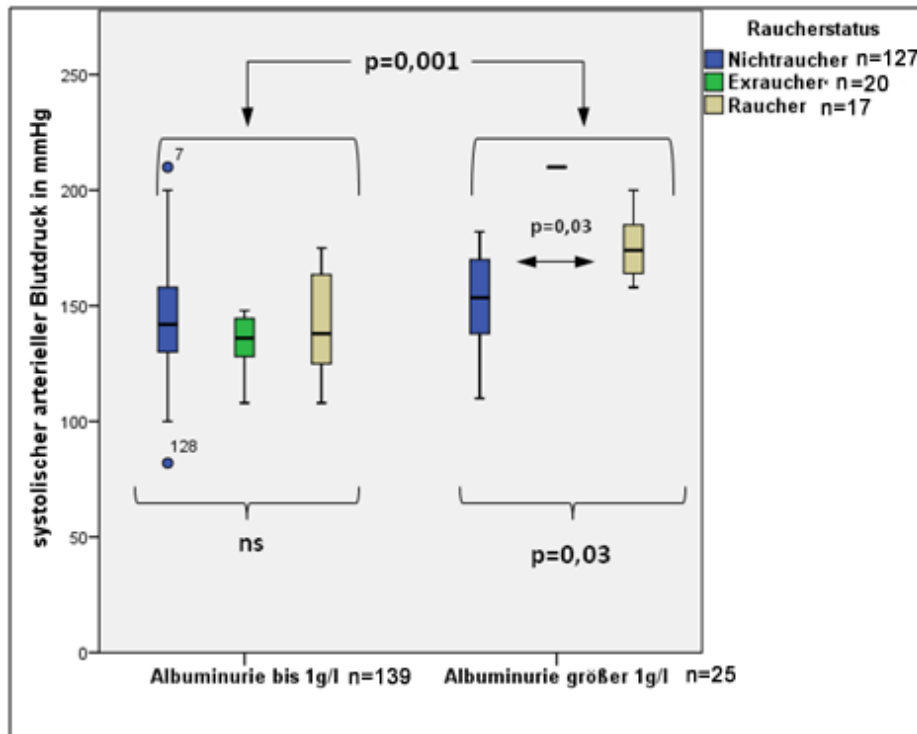


Abbildung 8: Assoziation von systolischem Blutdruck, Albuminausscheidung >1 g/l und Raucherstatus am Beginn der Untersuchung (Box und Whisker Plot)

4.4 Renale und kardiovaskuläre Prognose bei niereninsuffizienten Diabetikern mit und ohne Albuminurie

Wesentliches Ziel der Verlaufsuntersuchung war die Erfassung der renalen und der kardiovaskulären Endpunkte (inklusive kardiovaskulärer Todesfälle), sowie der Todesfälle aus anderer Ursache. Hierzu wurden insbesondere die erhobenen Daten bei Wiedervorstellungsterminen in unserer Sprechstunde, Angaben der Hausärzte und Krankenhausberichte zur Beurteilung herangezogen. So konnte für die Gruppe der 182 Patienten mit einer eGFR von <60 ml/min ein aussagefähiges Follow up bei 164 Patienten erfolgen (siehe Abbildung 1). Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 38 Monate mit einem Bereich von 2-86 Monaten bei einem Median von 35 Monaten, wobei die summierte Beobachtungszeit für alle Patienten 525 Jahre betrug.

Schon zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung lag ein gewisser Grad an mikro- und makrovaskulärer Morbidität vor (siehe Tabelle 6).

Auffällig war, dass die Patienten mit einer bestehenden Morbidität zur Erstuntersuchung in 70-76 % der Fälle auch eine Albuminurie aufwiesen. Im χ^2 Test war das allerdings nur für die Neuropathie zur Erstuntersuchung signifikant (siehe Abbildung 5). Für kardiovaskuläre Erkrankungen ließ sich eine Odds-Ratio von 1,68 (Konfidenzintervall 95 % 0,83-3,4) bei Albuminurie ≥ 20 mg/l feststellen. Für Retinopathie betrug die Odds-Ratio 1,76 (Konfidenzintervall 95 % 0,85-3,67) und für die Neuropathie 2,19 (Konfidenzintervall 95 % von 1-4,86).

Im Verlauf der Nachbeobachtungsdauer wurden die in der Tabelle 10 aufgeführten Ereignisse in Bezug auf das Erreichen eines Endpunktes festgestellt. Insgesamt wurden bei den 164 Patienten 76 Ereignisse registriert. Die überwiegende Anzahl waren 29 kardiovaskuläre Ereignisse ohne Tod. 28 Patienten verstarben im Beobachtungszeitraum, davon konnten 18 Ereignisse einem kardiovaskulären Tod zugeordnet werden, die anderen Todesursachen betrafen Infektion, Tumor, gastrointestinale Blutung und unklare Ursachen. Im Beobachtungszeitraum kam es zu 19 renalen Ereignissen, die definiert waren durch Verdopplung des Ausgangskreatininwertes oder Beginn einer chronischen Nierenersatztherapie.

Tabelle 10: Anzahl der Endpunkte im Verlauf

Tod aus anderer Ursache	kardiovaskulärer Tod	kardiovaskulärer Endpunkt inklusive kardiovaskulärem Tod	renaler Endpunkt
N=	N=	N=	N=
10	18	47	19

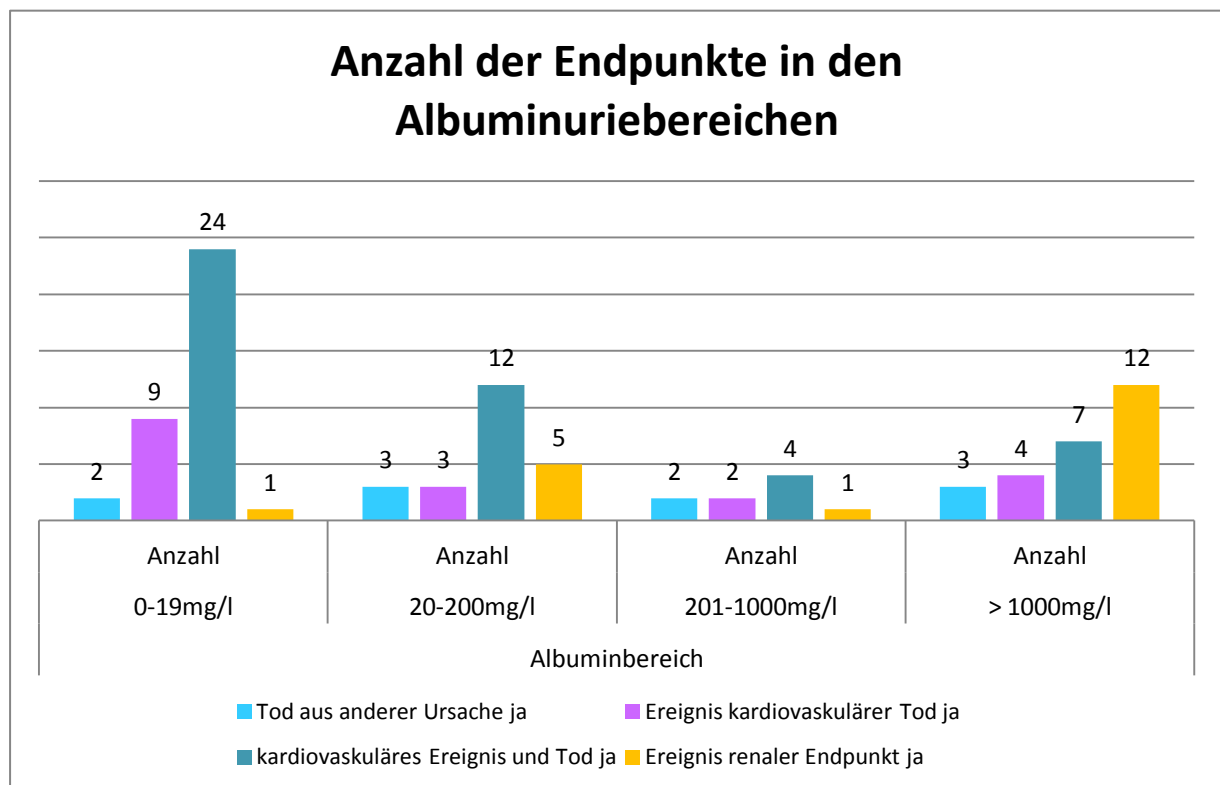


Abbildung 9: Beziehung zwischen den im Verlauf der Beobachtung aufgetretenen 94 Endpunkten und der Albuminausscheidung bei Erstvorstellung (über den Balken erscheint die absolute Anzahl der Ereignisse)

Abbildung 9 zeigt die Verteilung der einzelnen Endpunkte auf die Albuminurieklasse, wobei schon grafisch die unterschiedliche Verteilung auffällt. Die Ereignisrate im Untersuchungszeitraum betrug für die Albuminuriebereiche 0-19 mg/l, 20-200 mg/l, 201-1000 mg/l und >1000 mg/l pro Patient 0,63, 0,46, 0,28 und 1,04.

4.4.1 Renale Prognose

In der für Nephrologen besonders interessanten renalen Endpunktgruppe waren die Ereignisse in den verschiedenen Albuminausscheidungsbereichen ungleichmäßig verteilt.

Während in der Gruppe mit Albuminurie <20 mg/l ein Patient von 57 (1,8 %) den renalen Endpunkt erreichte, wurde dieser in der Gruppe mit Albuminurie >1 g/l von 12 der 25 Patienten (48 %) erreicht, in der Gruppe mit Mikroalbuminurie erreichten 5 den renalen Endpunkt und in der Gruppe mit >200mg-1000mg Albuminurie trat ein renaler Endpunkt auf. Dieser Unterschied war für die Gruppe der Patienten mit einer Albuminurie über 1 g/l statistisch signifikant. Von den 19 Patienten mit renalen Endpunkt wurden 9 am Ende der Nachbeobachtung dialysiert und bei 10 war der Kreatininwert im Serum zumindest verdoppelt.

Erwartungsgemäß sank im Verlauf der Nachbeobachtung auch die eGFR, was bedingt durch die Berechnungsgrundlage in der MDRD-Formel, schon der Faktor Lebensalter mit einer Zunahme von durchschnittlich knapp 4 Jahren zumindest zum Teil bewirken muss. Auch die Kreatininwerte selbst stiegen an (siehe Tabelle 11).

Tabelle 11: Mittelwerte für eGFR und Kreatinin am Beginn und am Ende

	Mittelwert	N	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes
eGFR nach MDRD am Beginn	39,4	164	10,28	0,8
eGFR (MDRD) am Ende	35,1	164	13,72	1,07
Kreatinin am Beginn in µmol/l	153,8	164	43,8	3,42
Kreatinin am Ende in µmol/l	203,4	164	155,19	12,12

Für den Abfall der eGFR und den Kreatininanstieg ist die Mittelwertdifferenz im t-Test für gepaarte Stichproben hochsignifikant.

Tabelle 12: t-Testergebnisse für den gepaarten Vergleich der Variablen eGFR und Kreatinin jeweils am Beginn und Ende

	Gepaarte Differenzen					T	df	Sig. (2-seitig)
	Mittelwert	Standard abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				
				Untere	Obere			
eGFR nach MDRD am Beginn - eGFR (MDRD) am Ende	4,2253	10,5490	,8237	2,5987	5,8519	5,129	163	,000
Kreatinin am Beginn in $\mu\text{mol/l}$ - Kreatinin am Ende in $\mu\text{mol/l}$	-49,6127	140,3318	10,9581	-71,2508	-27,9746	-4,528	163	,000

Das im Gesamtkollektiv ein signifikanter Abfall der eGFR zum Ende der Untersuchungsperiode zu beobachten war, ist hauptsächlich der Gruppe von 19 Patienten geschuldet, die den renalen Endpunkt erreichten. Ihr eGFR Verlauf ist in Abbildung 10 aufgetragen. 12 dieser Patienten wiesen zu Beginn der Beobachtung bereits eine Albuminurie >1 g/l auf (siehe Abbildung 9).

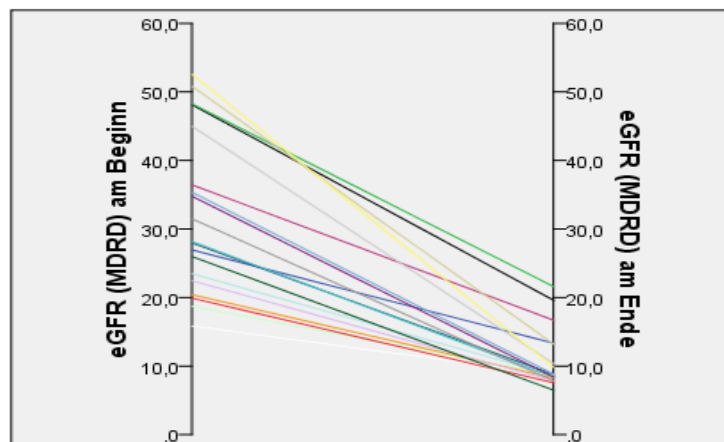


Abbildung 10: eGFR-Verlauf für Patienten, die den renalen Endpunkt erreichten (n=19)

Das eine Albuminurie >1 g/l zu Beginn nicht zwangsläufig zum Erreichen des renalen Endpunktes führt, wird aus Abbildung 11 ersichtlich, in der der eGFR-Verlauf aller 25 Patienten mit einer Albuminurie > 1g/l dargestellt wurde.

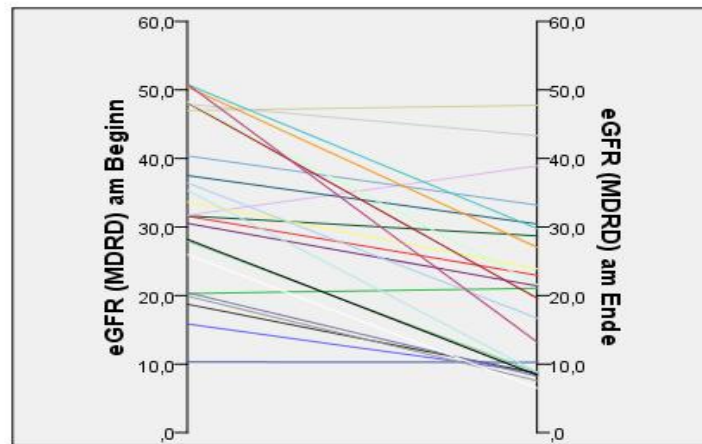


Abbildung 11: eGFR-Abfall bei Patienten mit Albuminurie >1g/l zum Beginn der Beobachtung (n=25)

Eine Albuminurie <20 mg/l bei Typ 2 Diabetiker mit einer eGFR < 60 ml/min war in unserer Untersuchung nur mit einem sehr geringen Risiko für das Erreichen des renalen Endpunktes über den Beobachtungszeitraum verknüpft. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens der renalen Endpunkte im zeitlichen Verlauf wurde nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet.

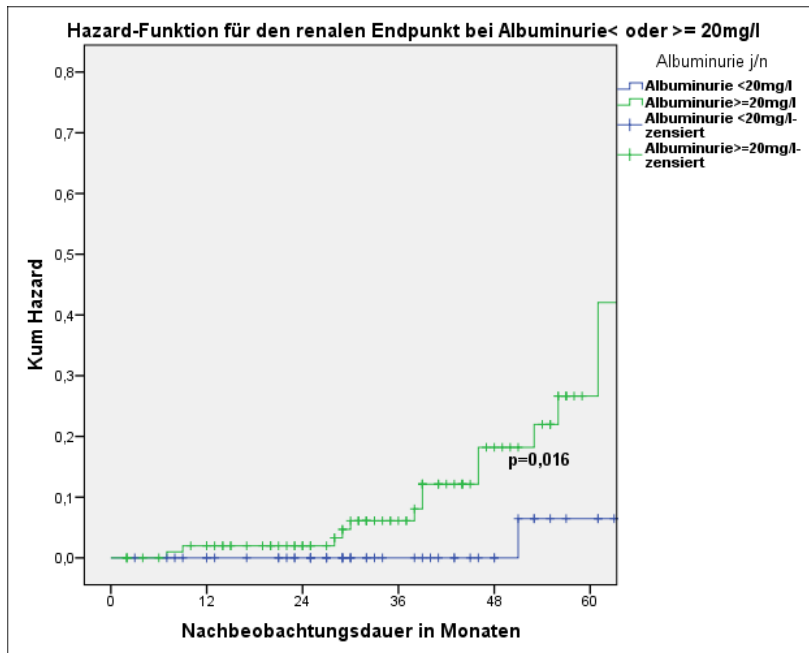


Abbildung 12: Kumulatives Risiko für Auftreten des renalen Endpunkts bei Albuminurie <20 mg/l (n=57 mit einem Ereignis) und Albuminurie \geq 20 mg/l (n=107 mit 18 Ereignissen) (Kaplan Meier Methode, zensiert für Patient ohne renalen Endpunkt)

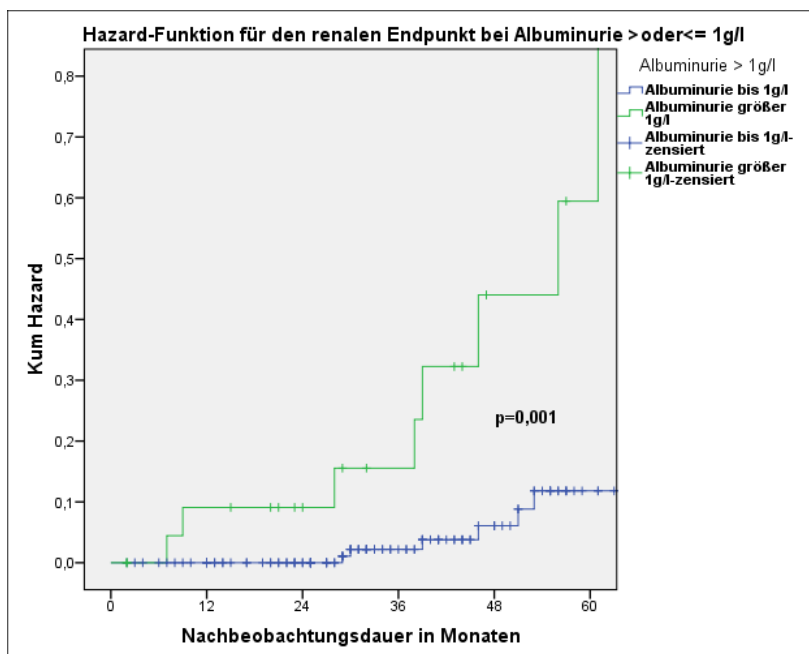


Abbildung 13: Kumulatives Risiko für Auftreten des renalen Endpunkts bei Albuminurie \leq 1g/l (n=139 mit 7 Ereignissen) versus > 1g/l (n=25 mit 12 Ereignissen) im zeitlichen Verlauf (Kaplan Meier Methode, zensiert für Patient ohne renalen Endpunkt)

Patienten mit einer Albuminurie <20 mg/l hatten in unserer Untersuchung ein Risiko von 4,6 % nach 60 Monaten den renalen Endpunkt zu erreichen. Patienten mit einer Albuminurie ≥ 20 mg/l hatten hingegen ein Risiko von 30 % nach 60 Monaten den renalen Endpunkt zu erreichen. Das entspricht einer Odds-Ratio von 11,3 (Konfidenzintervall 95 % 1,56-236,7) und einem relativen Risiko von 9,6 (Konfidenzintervall 95 % 1,46-165). Bei Patienten mit einer Albuminurie >1 g/l stieg das Risiko auf fast 50 % an. Statistisch sind diese Ergebnisse hoch signifikant. Das einer Albuminurie < 20 mg/l, als hochsignifikanter negativer Prädiktor für das Auftreten eines renalen Endpunktes anzusehen ist, zeigte sich auch in einer Diskriminanzanalyse, die prädiktive Variablen für den renalen Endpunkt aus unserem Variablenset bestimmen sollte. Im Ergebnis hatte schon die Albuminurie allein die beste Vorhersagekraft in einer Diskriminanzfunktion.

Durch Hinzunahme anderer Variablen in die Diskriminanzfunktion konnte dieses Ergebnis nicht verbessert werden. Für unsere Daten kann man feststellen, dass eine Albuminurie < 20 mg/l zu 97,9 % das Auftreten eines renalen Endpunktes in Verlauf von 38 Monaten ausschließt. Liegt eine Albuminurie von ≥ 20 mg/l vor ist die Vorhersagegenauigkeit für das Auftreten eines renalen Endpunktes nur bei 42,1 % und somit zufällig. Auch dabei konnten zusätzliche Variablen wie Blutdruck, eGFR am Beginn oder RI-Werte das Ergebnis nicht signifikant verbessern. Die Analyse der Albuminurie > 1 g/l zeigt bei dieser Diskriminanzanalyseberechnung einen positiven prädiktiven Wert von 63,2 %. Diese Genauigkeit von 2/3 ist aber nicht als Vorhersageparameter für eine Nierenfunktionsverschlechterung geeignet. Einzig eine Albuminurie <20 mg/l, die in der Diskriminanzanalyse mit $< 17,6$ mg/l berechnet wurde (Tabelle 13) kann in unseren Daten ein renales Ereignis im Beobachtungszeitraum gut ausschließen.

Tabelle 13: Erreichen des renalen Endpunkts: Berechnung der Diskriminanzfunktion für den Faktor Albuminurie mit der Trenngrenze 17,6 mg/l in der Diskriminanzanalyse

Klassifizierungsergebnisse^a

		Ereignis renaler Endpunkt	Vorhergesagte Gruppenzugehörigkeit		Gesamt
			nein	ja	
Original	Anzahl	nein	142	3	145
		ja	11	8	19
	%	nein	97,9	2,1	100,0
		ja	57,9	42,1	100,0

a. 91,5% der ursprünglich gruppierten Fälle wurden korrekt klassifiziert.

Tabelle 13 zeigt, dass bei einer Albuminurie < 17,6 mg/l die Wahrscheinlichkeit, den renalen Endpunkt **nicht** zu erreichen, mit hoher Sicherheit vorher gesagt werden kann, wohingegen die Wahrscheinlichkeit den renalen Endpunkt zu erreichen nur unsicher vorhergesagt werden kann.

Tabelle 14 zeigt die Gewichtung einzelner Variablen wie sie für die Berechnung mit Hilfe einer Diskriminanzfunktion notwendig ist, um eine Vorhersage für das Erreichen des renalen Endpunktes treffen zu können.

Tabelle 14: Korrelationen einzelnen Variablen zur Berechnung der Diskriminanzfunktion für den renalen Endpunkt

Struktur-Matrix für Korrelationen mit renalem Endpunkt	
	Funktion
	1
Albuminurie am Beginn in mg/l	1,000
RR systolisch ^a	,260
eGFR nach MDRD am Beginn ^a	-,217
Body Mass Index ^a	-,143
RR diastolisch ^a	,108
Alter zum Untersuchungsbeginn ^a	-,096
Hypertonie Dauer in Jahren ^a	-,078
Diabetes Dauer in Jahren ^a	,040
Gesamt RI Wert ^a	,039
Dauer der Insulinbehandlung in Jahren ^a	,005
Gemeinsame Korrelationen innerhalb der Gruppen zwischen Diskriminanzvariablen und standardisierten kanonischen Diskriminanzfunktionen	
Variablen sind nach ihrer absoluten Korrelationsgröße innerhalb der Funktion geordnet.	
a. Diese Variable wird in der Analyse nicht verwendet.	

Für die in einer Gruppe zusammengefassten Raucher und Exraucher (n=37) zeigen die Daten im Vergleich zur Gruppe der Nichtraucher (n=127) eine signifikant höhere Hazardratio für das Erreichen des renalen Endpunktes. Nach 4 Jahren liegt das Risiko für Raucher und Exraucher den renalen Endpunkt zu erreichen um ca 25 % höher.

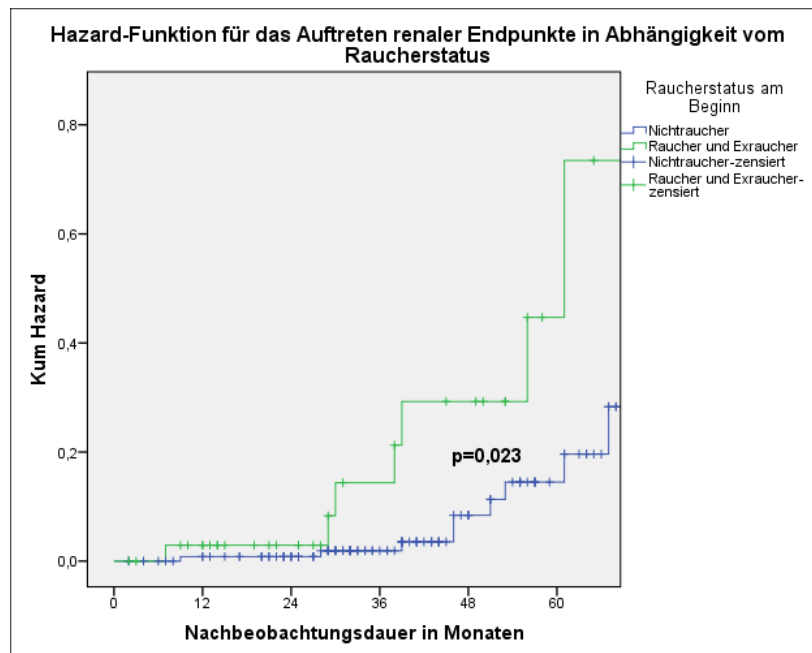


Abbildung 14: Kumulatives Risiko für den renalen Endpunkt bei negativer versus positiver Nikotinanamnese im zeitlichen Verlauf (Nichtraucher n=127 mit 13 Ereignissen, Ex- und Raucher n= 37 mit 6 Ereignissen) (Kaplan Meier Methode, zensiert für Patient ohne renalen Endpunkt)

Bei der Aufteilung in 3 Gruppen (Raucher (n=17), Exraucher (n=20) und Nichtraucher n=127)) bleibt die Tendenz erhalten, ist aber -bedingt durch die geringe Fallzahl- nicht mehr signifikant (siehe Abbildung 15).

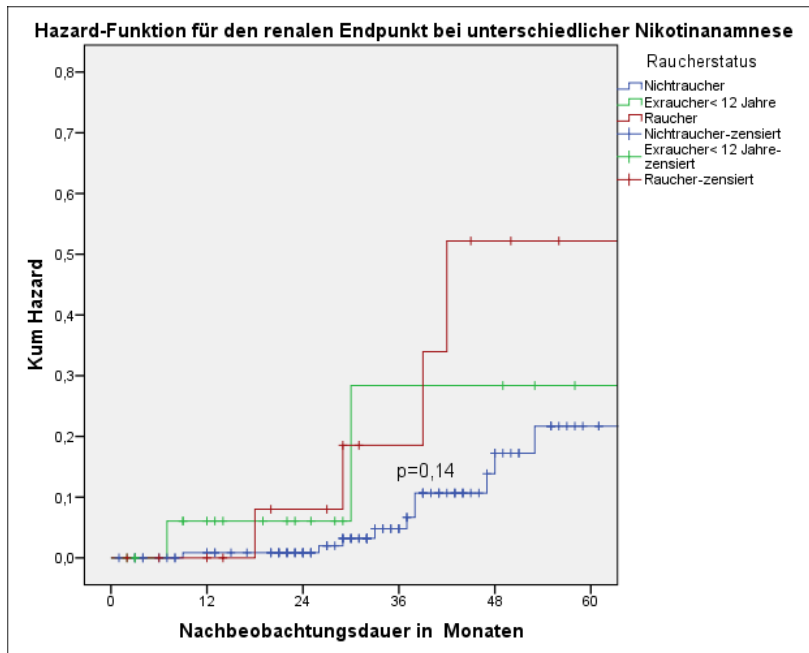


Abbildung 15: Kumulatives Risiko für den renalen Endpunkt bei unterschiedlicher Nikotinanamnese im zeitlichen Verlauf (Nichtraucher n=127 mit 13 Ereignissen, Exraucher n=20 mit 2 Ereignissen, Raucher n=17 mit 4 Ereignissen) (Kaplan Meier Methode, zensiert für Patient ohne renalen Endpunkt)

4.4.2 Kardiovaskuläre Prognose

Betrachtet man die kardiovaskulären Ereignisse im Verlauf der Untersuchung findet man eine deutliche Verschiebung. Der kardiovaskuläre Endpunkt inklusive dem kardiovaskulären Tod ist das prozentual häufigste Ereignis in der Gruppe mit Albuminurie <20 mg/l.

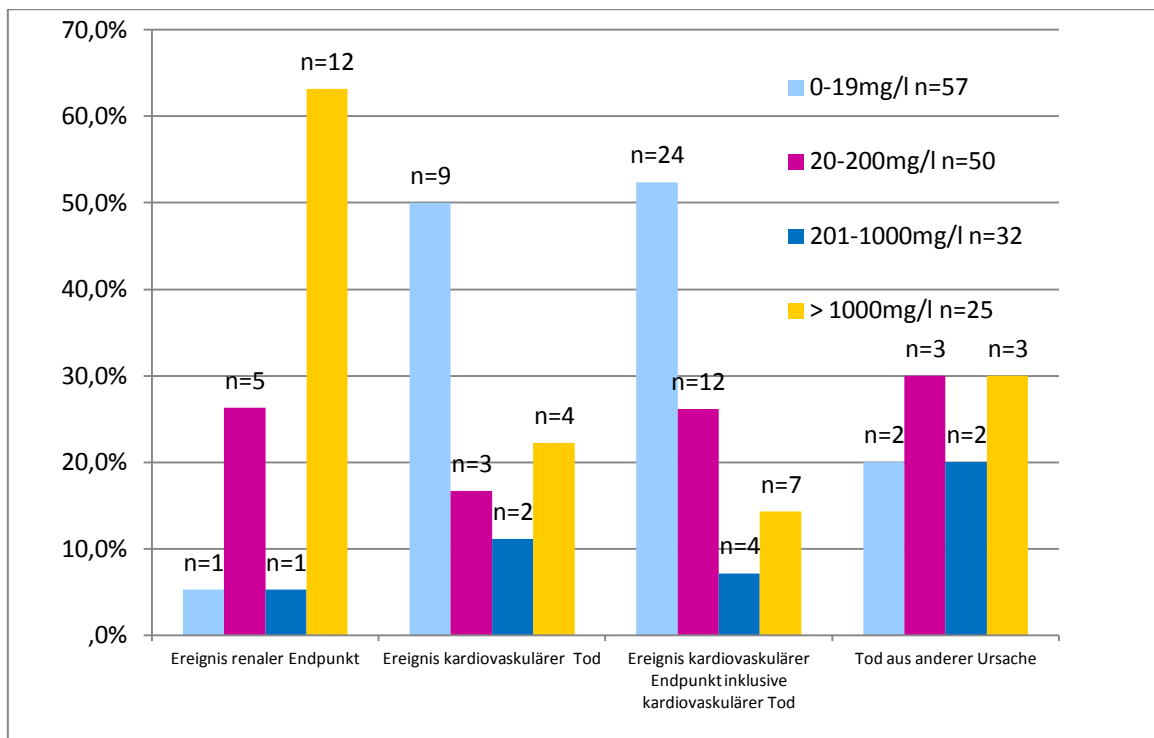


Abbildung 16: Häufigkeit des Auftretens der Endpunkte, aufgeschlüsselt nach Albuminuriegruppen (Prozentangaben beziehen sich auf Häufigkeit des Ereignisses in der jeweiligen Endpunktgruppe.)

Da die Variable Albuminurie nicht normal verteilt ist (Der Normalverteilungstest nach Kolmogorov-Smirnov zeigt mit $p=0,0001$ eine hochsignifikante Abweichung von der Normalverteilung an), wählt man zur Beurteilung, ob ein kardiovaskuläres Ereignis wirklich in der Albuminuriegruppe < 20 mg/l signifikant häufiger auftritt, den Mann-Whitney-U-Test als ein parameterfreies Testverfahren. Hier ist das Ergebnis hochsignifikant $p=0,009$. Dieser statistische Effekt ist aber nicht nur bei Betrachtung des gemeinsamen Endpunktes kardiovaskulärer Tod und kardiovaskuläres Ereignis, sondern auch bei alleiniger Betrachtung des Endpunktes kardiovaskulärer Tod deutlich ausgeprägt. Tendenziell war auch bei Patienten mit Albuminurie <20 mg/l eine nichttödliche kardiovaskuläre Komplikation in der Nachbeobachtung

überdurchschnittlich häufiger, erreicht aber mit einem $p=0,051$ gerade kein signifikantes Niveau. Wenn man jedoch nicht nur die absolute Anzahl sondern den zeitlichen Verlauf der nichttödlichen kardiovaskulären Endpunkte vergleicht, zeigt die Kaplan-Meier Kurve eine signifikant erhöhte Hazard-Ratio (siehe Abbildung 17).

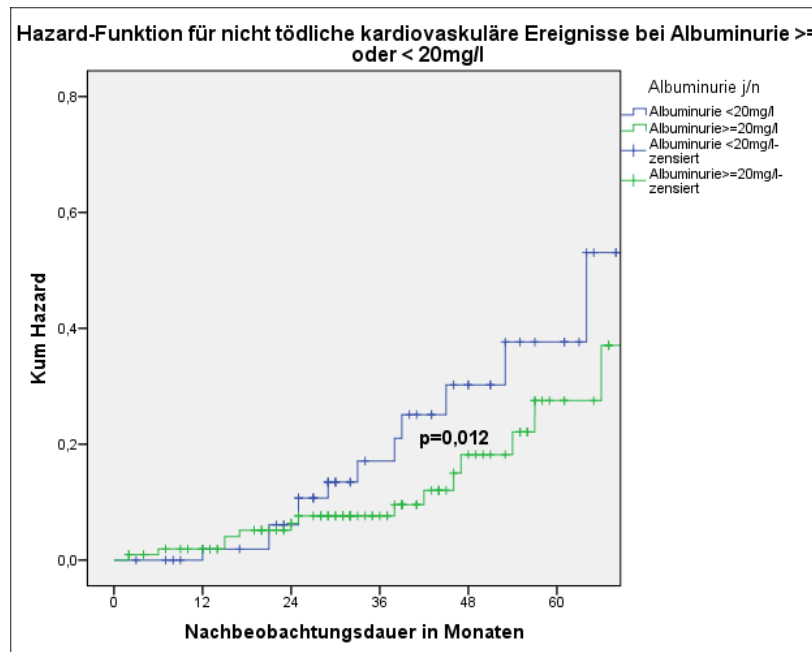


Abbildung 17: Auftreten nicht tödlicher kardiovaskuläre Ereignis bei Albuminurie $<$ 20 mg/l (15 Ereignisse bei $n=57$) versus Albuminurie $>$ 20 mg/l (14 Ereignisse bei $n=107$) im zeitlichen Verlauf (Kaplan Meier Methode, zensiert für Patienten ohne nicht tödliches kardiovaskuläres Ereignis)

Betrachtet man den kardiovaskulären Tod und die kardiovaskulären Ereignisse als gemeinsamen Endpunkt, so ist -wie schon oben erwähnt- über die Albuminausscheidung eine signifikante Risikounterscheidung aus diesen Daten darstellbar. Patienten mit Albuminurie $<$ 20 mg/l haben häufiger und signifikant früher kardiovaskuläre Ereignisse und kardiovaskulären Todesfälle.

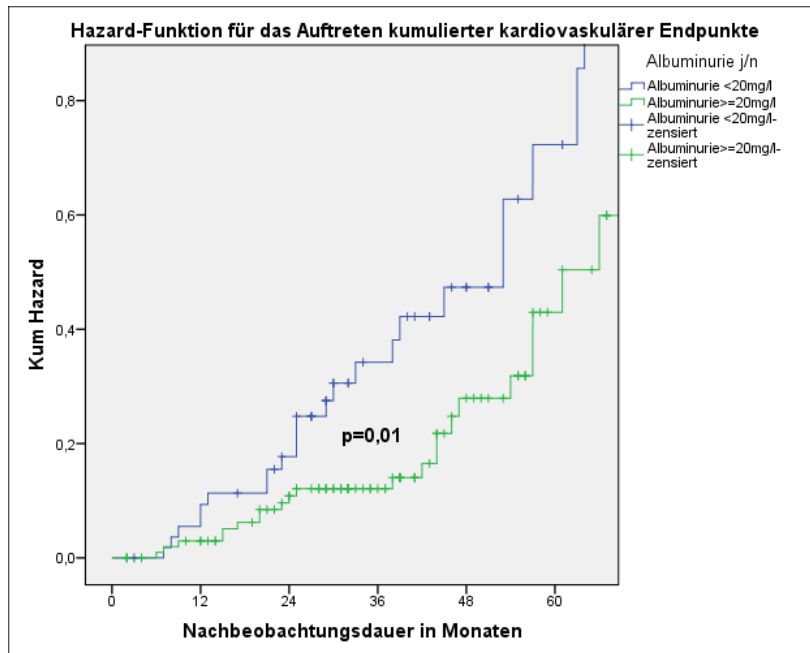


Abbildung 18: Auftreten kumulierter kardiovaskulärer Endpunkte (Tod und Ereignis) bei Albuminurie <20 mg/l (24 Ereignisse bei n=57) versus Albuminurie >20 mg/l (23 Ereignisse bei n=107) im zeitlichen Verlauf (Kaplan Meier Methode, zensiert für Patienten ohne kumulativen kardiovaskulären Endpunkt)

Beachtenswert ist das dieser signifikante Unterschied in der Gruppe der Patienten im Stadium 3 der chronischen Nierenkrankheit nochmals stärker hervortritt und sich das Signifikanzniveau auf $p=0,002$ erhöht.

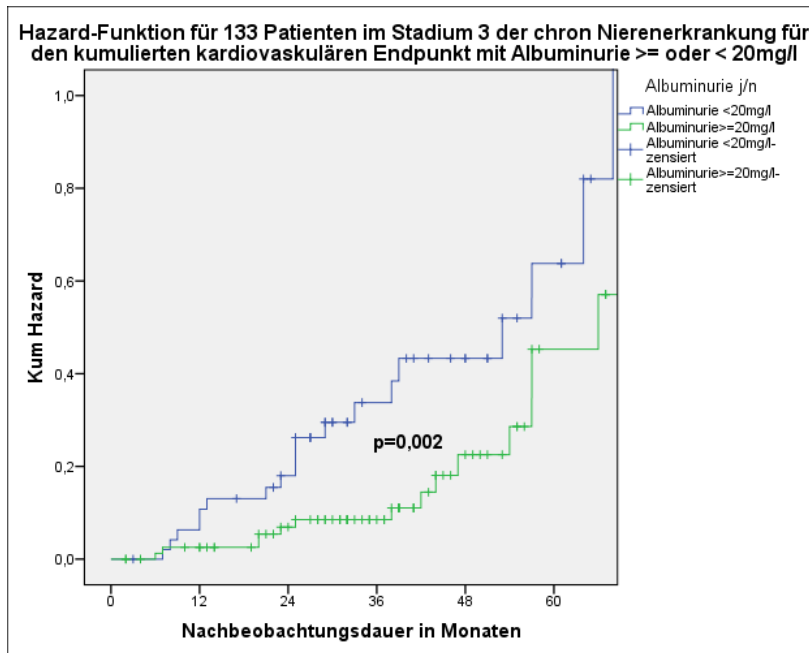


Abbildung 19: Auftreten des kumulierten kardiovaskulärer Endpunktes für Patienten im Stadium 3 (n=133) der chronischen Nierenerkrankung bei Albuminurie $<$ 20 mg/l (21 Ereignisse bei n=50) versus Albuminurie \geq 20 mg/l (15 Ereignisse bei n=83) im zeitlichen Verlauf (Kaplan Meier Methode, zensiert für Patienten ohne kumulativen kardiovaskulären Endpunkt)

Nimmt man alle Patienten mit Albuminurie bis 200 mg/l zusammen und vergleicht sie hinsichtlich der Hazard-Ratio für den kumulierten kardiovaskulären Endpunkt mit den Patienten mit Albuminurie $>$ 200 mg/l, so zeigt sich Tendenz zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko (Mantel-Cox Statistik mit $p=0,063$).

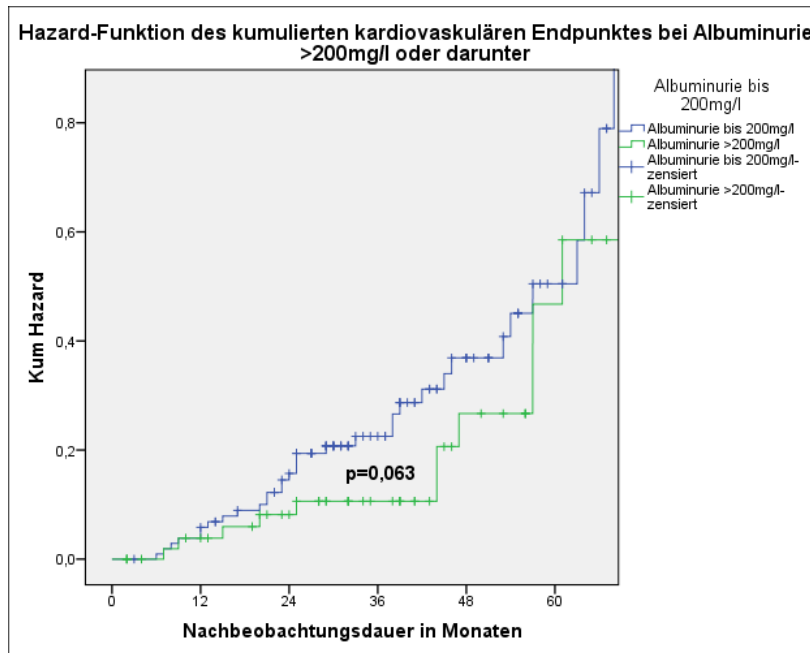


Abbildung 20: Auftreten des kumulierten kardiovaskulären Endpunktes bei Albuminurie bis 200mg/l (33 Ereignisse bei n=107) versus >200mg/l (9 Ereignisse bei n=57) im zeitlichen Verlauf (Kaplan Meier Methode, zensiert für Patienten ohne kumulativen kardiovaskulären Endpunkt)

Untersucht man in gleicher Weise die nicht tödlichen kardiovaskulären Ereignisse so wird mit $p=0,041$ wieder ein geringer signifikanter Unterschied festgestellt, ohne dass sich das Bild der Kurve erkennbar verändert.

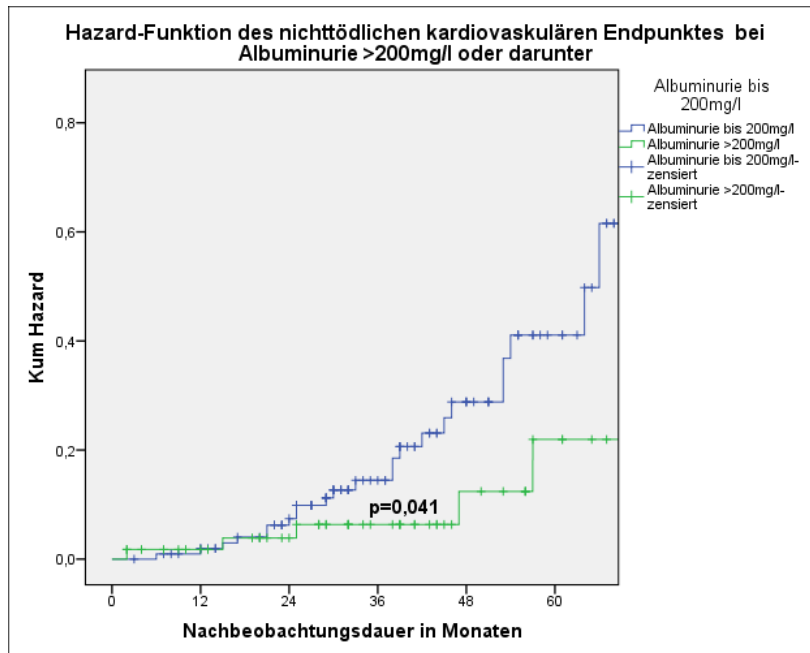


Abbildung 21: Auftreten des nicht tödlichen kardiovaskulären Endpunktes bei einer Albuminurie bis 200mg/l (24 Ereignisse bei n=107) versus darüber (5 Ereignisse bei n=57) im zeitlichen Verlauf (Kaplan Meier Methode, zensiert für Patienten ohne nicht tödlichen kardiovaskulären Endpunkt)

Untersucht man die kardiovaskulären Endpunkte bei Patienten im Albuminuriebereich >1 g/l gegen die Patienten mit einer Albuminuriemenge darunter ist kein signifikanten Unterschied mehr nachweisbar.

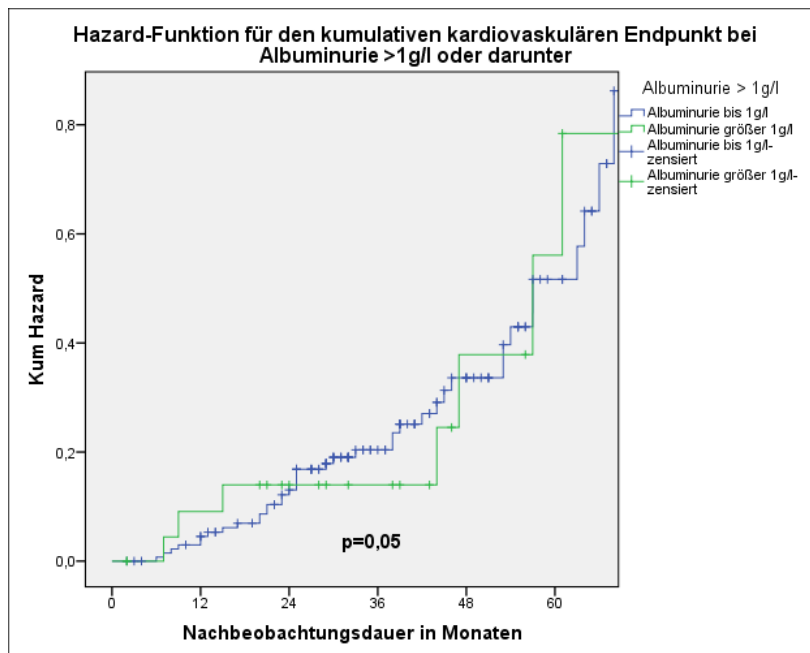


Abbildung 22: Auftreten kumulativer kardiovaskulärer Endpunkte bei einer Albuminurie bis 1g/l (41 Ereignisse bei n=139) versus darüber (7 Ereignisse bei n=25) im zeitlichen Verlauf (Kaplan Meier Methode, zensiert für Patienten ohne kumulativen kardiovaskulären Endpunkt)

Jede dieser leicht modifizierten Hazarduntersuchungen zeigt, dass in der von uns untersuchten Auswahl von Patienten, das hohe kardiovaskuläre Risiko der mäßig bis stark niereninsuffizienten Diabetiker durch eine Zunahme der Albuminurie zumindest nicht weiter erhöht wird.

Auch der Raucherstatus erbrachte anders als zu erwarten wäre, in Bezug auf die kardiovaskulären Ereignisse im Einzelnen und gesamt betrachtet, keine risikoerhöhende Wirkung.

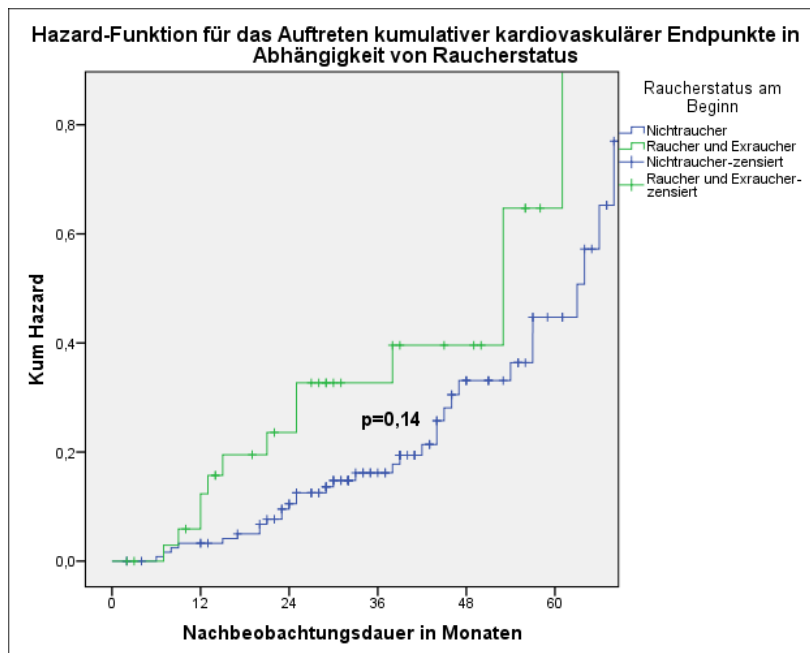


Abbildung 23: Auftreten kardiovaskulärer Endpunkte in Abhängigkeit vom Raucherstatus (Raucher (n=17) + Extraucher (n=20) mit 13 Ereignissen versus Nichtraucher (n=127) mit 34 Ereignissen) im zeitlichen Verlauf (Kaplan Meier Methode, zensiert für Patienten ohne kumulativen kardiovaskulären Endpunkt)

4.5 Änderung der Albuminausscheidung im Urin und der Nierenfunktion im Verlauf der Untersuchung

Im Gegensatz zur vollständigen Erfassung der eGFR zum Beginn und zum Ende der Nachbeobachtung gelang es nur für 111 Patienten, die Albuminurie zum Ende der Nachbeobachtung zu erfassen. Für 53 unserer 164 Patienten konnte somit trotz Recherchen bei Hausärzten und in Krankenhausunterlagen keine letzte Albuminurie ermittelt werden.

Im Verlauf der Nachbeobachtungszeit betrug der durchschnittliche Anstieg der Albuminurie 64 mg/l bei den 111 Patienten und war nicht signifikant unterschiedlich von den Werten am Beginn. Das traf sowohl für den t-Test bei gepaarten Stichproben, als auch für den parameterfreien Wilcoxon-Test zu.

Bei 84 Patienten war die Anfangsalbuminurie vom letzten verfügbaren Wert different. 27 Patienten zeigten keine Änderung der Albuminurie, davon hatten 25 Patienten den Messwert 0 mg/l oder kleiner 20 mg/l, bei 2 Patienten fand sich zufällig exakt der gleiche Messwert am Beginn und am Ende der Untersuchung.

Um die 84 Patienten, bei denen eine Veränderung ihrer Albuminurie festgestellt werden konnte besser zu charakterisieren wurde das Ausmaß der Albuminurie in die Klassen <20 mg/l, 20-200 mg/l, 201-1000 mg/l und >1000 mg/l eingeteilt.

Bei 46 der 84 Patienten wurde zwar eine Veränderung der Albuminurie gemessen; diese Änderung führte aber nicht dazu, dass der betreffende Patient in eine Klasse mit höherer oder niedrigerer Albuminkonzentration im Urin eingestuft werden musste.

Von den 38 Patienten, die im Verlauf der Nachbeobachtung anderen Albuminuriekategorien im Vergleich zum Beginn der Untersuchung zugeordnet werden mussten, wiesen:

14 Patienten eine Abnahme um mindestens eine Albuminuriekategorie und

24 Patienten eine Zunahme um mindestens eine Albuminuriekategorie auf.

Von den 14 Patienten mit Abnahme um mindestens eine Albuminuriekategorie gelangten 7 von Bereich 2 ($2=201-1000\text{mg/l}$) nach Bereich 1 ($1=20-200\text{mg/l}$), 2 von Bereich 1 nach Bereich 0 ($0=0-19\text{mg/l}$), und 5 von Bereich 3 ($3=>1000\text{mg/l}$) nach Bereich 2.

Von den 24 Patienten mit Zunahme der Albuminurie um mindestens eine Kategorie zeigten 11 erstmals eine Albuminurie (6 von Bereich 0 nach Bereich 1 und 5 von Bereich 0 nach Bereich 2), 9 Patienten mit Mikroalbuminurie am Beginn zeigten eine Albuminurie über 200 mg/l (6 von Bereich 1 nach Bereich 2; 3 von Bereich 1 nach Bereich 3), 4 Patienten mit Albuminurie <20 mg/l am Beginn hatten am Ende eine Albuminurie von 201-1000 mg/l (von Bereich 0 nach Bereich 2).

Die Abbildung 24 zeigt die Änderung des Albuminbereiches für die 38 o.a. Fälle. Zeigen die Pfeile der Änderungstrecke nach innen ist die Albuminurie geringer, zeigen sie nach außen ist sie angestiegen.

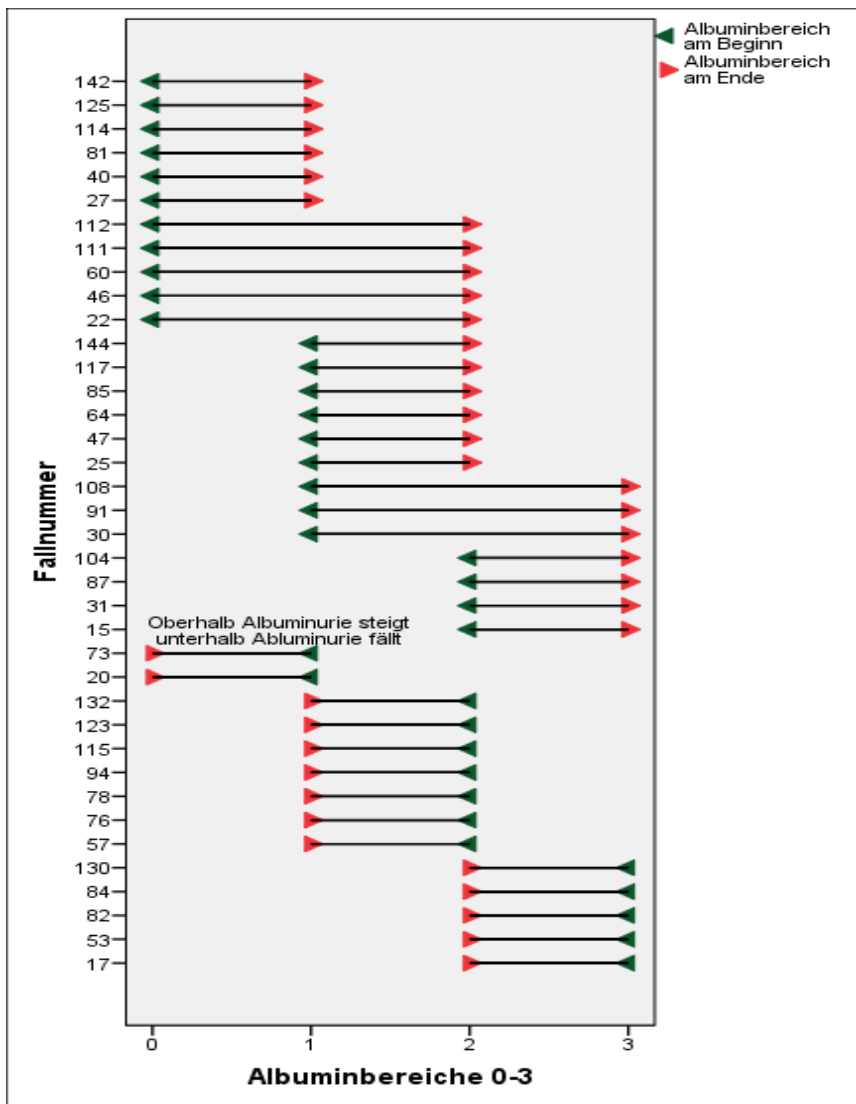


Abbildung 24: Darstellung der 38 Patienten mit Änderung der Albuminuriekategorien im Verlauf der Nachbeobachtung (Albuminuriebereiche: 0=0-19 mg/l; 1=20-200 mg/l; 2=201-1000mg/l; 3= >1000mg/l)

Auch unter der nephrologischen Mitbehandlung zeigten somit mehr Patienten eine Verschlechterung und weniger eine Verminderung der Albuminausscheidung um mindestens eine Albuminklasse.

Bei den 14 Patienten, bei denen sich im Verlauf die Albuminurie um einen Bereich verbesserte, trat kein renaler Endpunkt auf.

Bei den 24 Patienten, bei denen sich im Verlauf der Albuminbereich verschlechterte, trat allerdings auch nur bei einem Patient ein renalen Endpunkt auf.

5 Diskussion

5.1 Versorgungsqualität

Die Untersuchung erfolgte an von Hausärzten erstmalig zur nephrologischen Mitbehandlung überwiesenen niereninsuffizienten Typ 2 Diabetikern. Damit handelt es sich um eine vorselektierte Patientenpopulation. Dennoch ist die nephrologische Ambulanz Teil eines gut funktionierenden Netzwerkes. Durch regelmäßige mehrmals im Jahr stattfindende Fortbildungsveranstaltungen zu Nieren- und Hochdruckkomplikationen sind Hausärzte und Diabetologen, bezüglich der renalen Probleme des Diabetes, in ihrer praktischen Tätigkeit sensibilisiert. So werden viele Diabetiker mit einer eGFR von unter 60 ml/min gemäß der Empfehlungen in der Ambulanz des Nierenzentrums Köpenick vorgestellt. Trotzdem ist davon auszugehen, dass dies nicht für alle Diabetiker mit eingeschränkter Nierenfunktion gilt. Dennoch dürften die erhobenen Daten bei den untersuchte Patienten weitgehend repräsentativ für die lokale Versorgungssituation des Diabetes mellitus in Berlin Köpenick zu sein.

Hinsichtlich der Glykämiekontrolle lagen die durchschnittlichen HbA1c-Werte unter 7 % und waren damit deutlich besser als in vergleichbaren deutschen (Ott et al., 2009) und internationalen Studien. Nach den übereinstimmenden Ergebnissen der in letzter Zeit publizierten großen kontrollierten randomisierten Studien (Dhar, 2009, Duckworth et al., 2006, Heller, 2009, Karalliedde und Gnudi, 2008, Schatz, 2009) dürften diese Langzeit-Diabetiker hinsichtlich der kardiovaskulären Komplikationen zumindest auf mittelfristige Sicht (d.h. in den Jahren nach der ersten Verbesserung der BZ-Einstellung) kaum von dieser guten BZ-Einstellung profitieren.

Der Anteil der Raucher ist im vorliegenden Kollektiv mit 22.6 % relativ gering und entspricht dem für Deutschland allgemein für ein Altersgruppe von 45-75 Jährigen angegeben Raucheranteil von 18-24 % (Bogdanovica et al., 2011, Völzke et al., 2006).

In Bezug auf die Blutdruckeinstellung bestanden auch bei den hier untersuchten Patienten erhebliche Defizite. In einer großen repräsentativen Untersuchung an über 51000 deutschen Typ 2 Diabetikern fanden Berthold und Mitarbeitern nur bei 7,6 %

der Patienten einen Blutdruck unter 130/80 mmHg. Lediglich 74 % erhielten eine medikamentöse antihypertensive Therapie und nur 57 % waren mit einem ACE-Hemmer bzw. einem AT1- Rezeptorenblocker behandelt (Berthold et al., 2007). Die Situation in der hier untersuchten Diabetikerpopulation war nur in der Tendenz besser. 88 % erhielten ein das RAS hemmendes Medikament. 32 % der Patienten erreichten den Ziel-Blutdruck von weniger als 130/80 mmHg. Der durchschnittliche Blutdruck der hier untersuchten Patienten war allerdings genauso hoch und unzureichend, wie in der bereits oben zitierten Studie von Berthold (Berthold et al., 2007). Besonders der durchschnittliche systolische Blutdruck lag bei den hier untersuchten Patienten deutlich im hypertensiven Bereich. Einschränkend muss darauf hingewiesen werden, dass es sich bei diesen Patienten um Überweisungsfälle durch die Hausärzte handelte und die schlechte Einstellbarkeit des Blutdruckes eine der Überweisungsindikationen darstellte. Das von Berthold für Deutschland beschriebene Versorgungsparadoxon, mit einer guten Glykämiekontrolle und einem erheblichen Defizit in der Blutdruckeinstellung, bestand auch regional bei den hier untersuchten Patienten in der gleichen Weise. In der Verbesserung der Hochdrucktherapie liegen gegenwärtig die größten Reserven der komplexen Diabetes-Behandlung, zumal sich mit Eintritt der diabetischen Nephropathie auch die Einstellbarkeit des Blutdruckes verschlechtert. Mit der Senkung des systolischen Blutdruckes um jede 10 mmHg nimmt das Risiko von Komplikationen und Todesfällen um jeweils 12 % ab (Adler et al., 2000). Sowohl für die Entstehung einer Albuminurie als auch einer Niereninsuffizienz ist die Hypertonie der Hauptrisikofaktor (Retnakaran et al., 2006). In der Studie von Duckworth (Duckworth et al., 2009) konnte gezeigt werden, dass trotz eines HbA1c-Wertes von 8,5 % bei einem Blutdruck von 131/76 mmHg extrem wenig kardiovaskuläre Ereignisse und Todesfälle zu verzeichnen waren. Die Beseitigung des Versorgungsparadoxons erfordert eine Erweiterung der gegenwärtig primär glykämiezentrierten Versorgung hin zu einer primär blutdruckzentrierten Versorgung der Typ 2 Diabetiker in der hausärztlichen Praxis.

Auch neuere Daten zeigen, dass eine stärker Glykämiekontrolle und den eventuell damit in Kauf genommenen Hypoglykämieepisoden die kardiovaskuläre Prognose der Typ 2 Diabetiker verschlechtern (Zoungas et al., 2010).

5.2 Häufigkeit einer Albuminurie beim niereninsuffizienten Typ 2 Diabetiker und ihre diagnostische Bedeutung

Das Bestehen einer Niereninsuffizienz bei Typ 2 Diabetikern mit einer eGFR unter 60 ml/min ohne Vorliegen einer Albuminurie ist ein verbreitetes Phänomen. Bei den meisten Untersuchungen liegt der Anteil dieser Patienten mit einer Albuminurie <20 mg/l bei etwas über einem Drittel (de Boer und Steffes, 2007, Glassock, 2010, Martínez-Ramírez et al., 2006, Pan et al., 2008, Ritz et al., 2010, Thomas et al., 2009), wobei im Allgemeinen eine Albuminausscheidung <20 mg/l als nichtalbuminurisch oder negativ gewertet wird. Dabei handelt es sich, ähnlich wie bei den hier untersuchten Patienten, in der Regel um eine durch Überweisung vorselektierte Diabetiker-Population. Die in dieser Untersuchung ermittelte Häufigkeit (34,8 % der Typ 2 Diabetiker mit einer eGFR <60 ml/min wiesen eine Albuminexkretion von <20 mg/l auf) entspricht damit den in der Literatur berichteten Daten. Da die Berechnung der eGFR leider noch nicht zum Standard-Screeningprogramm gehört, ist in der Praxis mit einer erheblichen Dunkelziffer von niereninsuffizienten Diabetikern zu rechnen, die von den behandelnden Ärzten noch nicht als Risikopatienten eingeordnet, und damit nicht überwiesen werden.

Dafür sprechen die Ergebnisse der größten Studie, einer Nachuntersuchung der UK Prospective Diabetes Study an über 5000 Patienten (Retnakaran et al., 2006). In einem 15 jährigen prospektiven Verlauf nach Manifestation eines Typ 2 Diabetes entwickelten 38 % der Patienten eine Albuminurie und 29 % eine Niereninsuffizienz mit einer eGFR unter 60 ml/min. Bei 51 % dieser niereninsuffizienten Patienten war keine Albuminurie zu verzeichnen. Weitere 16 % der Diabetiker, die zunächst eine eGFR unter 60 ml/min erreicht hatten, entwickelten erst danach eine Albuminurie. Legt man diese Daten der UKPDS zugrunde, muss bei etwa der Hälfte aller Typ 2 Diabetiker mit einer eGFR unter 60 ml/min mit einer nichtalbuminurischen Form einer chronischen Nierenerkrankung bei Diabetes mellitus gerechnet werden. Bei dieser epidemiologischen Dimension der nichtalbuminurischen Form einer chronischen Nierenerkrankung bei Diabetes mellitus überrascht es, wie wenig dieses Problem bisher zur Kenntnis genommen wird und wie wenige Untersuchungen diese Patientengruppe charakterisieren. Wesentliche Unterschiede zwischen niereninsuffizienten Diabetikern mit und ohne Albuminurie scheinen nicht zu bestehen. Einige Untersuchungen zeigten einen höheren Frauenanteil bei 70

nichtalbuminurischen Patienten (Caramori et al., 2003, Maclsaac et al., 2004, Retnakaran et al., 2006, Rigalleau et al., 2007) und häufiger metabolische Veränderungen mit einem erhöhten HDL (High-density lipoprotein) -Cholesterol (Caramori et al., 2003, Kramer et al., 2007, Maclsaac et al., 2004, Rigalleau et al., 2007). Eine Retinopathie scheint bei nichtalbuminurischen Patienten etwas seltener zu sein (Maclsaac et al., 2004, Retnakaran et al., 2006, Rigalleau et al., 2007). Trotzdem haben zwischen 26 und 46 % der niereninsuffizienten Diabetiker ohne Albuminurie eine Retinopathie (Kramer et al., 2007, Maclsaac et al., 2006, Maclsaac et al., 2004, Rigalleau et al., 2007). Unter den Patienten mit Albuminurie befinden sich häufiger Raucher (Retnakaran et al., 2006, Rigalleau et al., 2007), was auch durch unsere Daten bestätigt werden konnte.

In der vorliegenden Arbeit wurde gezeigt, dass eine Albuminurie mit einer signifikant höheren Neuropathieprävalenz vergesellschaftet war. Ähnliche Daten wurden auch in der Japan Diabetes Clinical Data Management Study (JDDM15) gefunden (Yokoyama et al., 2009). In anderen Arbeiten fand sich dieser Zusammenhang nicht (Ito et al., 2010).

Die bei Typ 2 Diabetikern sowohl bei Niereninsuffizienz als auch bei Albuminurie nachweisbare außerordentlich hohe kardiovaskuläre Morbidität wird in zahlreichen Untersuchungen beschrieben: siehe z. B. (Knobler et al., 2004, Maclsaac et al., 2006, Maclsaac et al., 2004, Rigalleau et al., 2007). In einer prospektiven Untersuchung von Knobler und Mitarbeitern erlitten innerhalb von zwei Jahren ein Viertel der vorher symptomfreien niereninsuffizienten Diabetiker ein kardiales Ereignis, auch unabhängig vom Vorliegen einer Albuminurie (Knobler et al., 2004). Außerdem steht bei Patienten mit einer diabetischen Nephropathie das hohe kardiovaskuläre Sterberisiko gegenüber dem Risiko der terminalen Niereninsuffizienz eindeutig im Vordergrund (Gaede et al., 2008, Rigalleau et al., 2007, Tonelli et al., 2006). Patienten mit einer diabetischen Nephropathie haben einen höheren dopplersonografisch gemessenen Widerstandsindex (RI) in den intrarenalen Segmentarterien als Patienten mit anderen Nephropathien (Hamano et al., 2008). Der RI korreliert aber auch mit dem makrovaskulären renalen Gefäßzustand und dem Grad der Niereninsuffizienz (Heine et al., 2007). Die RI-Messung eignet sich somit sehr gut zur Beurteilung des mikro- und makrovaskulären Risikos des Diabetikers. Wie Maclsaac und Mitarbeiter (Maclsaac et al., 2006) konnten aber

auch in dieser Arbeit keinen Zusammenhang zwischen erhöhtem RI und Albuminausscheidung feststellen werden. Es ist wenig wahrscheinlich, dass sich die nichtalbuminurischen Form einer chronischen Nierenerkrankung bei Diabetes mellitus des Typ 2 Diabetikers lediglich in der Intensität der ischämischen Komponente von der albuminurischen Nephropathie unterscheidet. Die hohe Retinopathie-Prävalenz in beiden Gruppen und die identischen Doppler-Befunde sprechen dagegen. Histologische Untersuchungen von Patienten mit nichtalbuminurischen Form einer chronischen Nierenerkrankung bei Diabetes mellitus, die diese Fragestellung klären könnten, liegen nicht vor, werden aber zurzeit z. B. an der Charité anhand der neuen Klassifikation (Tervaert et al., 2010) und genomischer Untersuchung prospektiv untersucht; siehe auch: <http://www.charite-buch.de/rdn/aerzte.html>. Ältere Untersuchungen der Arbeitsgruppe aus Bergamo zeigten, dass die histologischen Veränderungen bei biopsierten Typ 2 Diabetikern sehr heterogen sind. Eine klassische Glomerulosklerose wurde nur bei 37 % der Patienten gesehen. Andere Patientengruppen zeigten ausgeprägte ischämische sklerotische und tubulointerstitielle Veränderungen (Gambara et al., 1993). Trotz eines unterschiedlichen Musters der histologischen Veränderungen beim Diabetiker fanden sich keine Unterschiede in Bezug Eiweißausscheidung, Blutdruck und Nierenfunktion zwischen den einzelnen histologischen Mustern. Im Langzeitverlauf war für die renale Prognose nicht die Art, sondern die Schwere der histologischen Läsionen und das Ausmaß der Proteinurie bestimmend (Ruggenti et al., 1998). Wenn sich diese Daten möglicherweise auch nicht vollständig auf die nichtalbuminurische Form der Nierenkrankheit bei Diabetes übertragen lassen, so zeigen sie dennoch, dass dabei immer eine komplexe mikro- und makrovaskuläre Gefäßschädigung vorliegt.

Dem tragen auch die neuen „Nationalen Versorgungsleitlinien Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter“ Rechnung. Darin werden alle mit dem Diabetes mellitus assoziierten Nierenerkrankungen zusammengefasst, die sich hinsichtlich der Pathogenese unterscheiden, jedoch bei unzureichender Behandlung in eine Niereninsuffizienz münden können (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2010). Dabei bildet die „klassische“, wie beim Typ 1 charakteristische diabetische Nephropathie im engeren Sinne als direkte Folgeerkrankung der Glomerula, die aufgrund der Hyperglykämie selbst entstanden ist, und durch die Albuminurie gekennzeichnet ist,

nur eine Seite der Medaille. Auf der anderen Seite stehen beim Typ 2 Diabetiker andere Nierenerkrankungen insbesondere als Folge des arteriellen Bluthochdruckes und anderer Risikofaktoren mit vaskulären und ischämischen Folgezuständen. Letztere können offensichtlich sowohl mit als auch ohne Albuminurie einhergehen.

Eine Mikroalbuminurie ist somit nicht sicher einzuordnen. Sie kann sowohl Ausdruck einer beginnenden „klassischen“ diabetischen Nephropathie im engeren Sinne sein als auch Risikoindikator für diabetesunabhängige Nieren- oder kardiovaskulären Erkrankungen (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2010). Wie bereits oben erwähnt ist aber bei bis zu etwa der Hälfte der niereninsuffizienten Typ 2 Diabetiker damit zu rechnen, dass keine Albuminurie besteht ((UKPDS)X, 1993).

Auch in unserer Untersuchung unterscheiden sich niereninsuffiziente Typ 2 Diabetikern mit und ohne Albuminurie in ihrem Risikoprofil bei der Erstuntersuchung mit Ausnahme des Rauchens und der Neuropathiehäufigkeit nicht signifikant voneinander. Numerisch wiesen mehr Patienten mit einer Albuminurie $\geq 20\text{mg/l}$ eine bestehende kardiovaskuläre Komorbidität auf. Dieser Unterschied war aber bei einer Odds-Ratio von 1,68 (Konfidenzintervall 95 % 0,83-3,4) nicht signifikant.

5.3 Prognostische Bedeutung von Albuminurie und Niereninsuffizienz beim Typ 2 Diabetiker

Die prognostische Bedeutung der nichtalbuminurischen Form einer chronischen Nierenerkrankung bei Diabetes mellitus war bislang unklar. Bei der UKPDS nahm das kardiovaskuläre Sterberisiko mit zunehmender Albuminurie nur leicht, bei einer Niereninsuffizienz mit einem Kreatinin-Spiegel über $175\ \mu\text{mol/l}$ jedoch dramatisch zu (Adler et al., 2003). Hingegen fanden Rigalleau und Mitarbeiter in einer kleineren prospektiven Studie insbesondere für nichtalbuminurische und mikroalbuminurische niereninsuffiziente Diabetiker eine bessere Prognose: während nach drei Jahren kein nichtalbuminurischer von 15 Patient verstorben war oder dialysepflichtig wurde, traf das für 5 von 36 mikroalbuminurischen Patienten und für 17 von 38 makroalbuminurischen Patienten zu (Rigalleau et al., 2007). Kritisch anzumerken ist,

dass das Ausgangsserumkreatinin nicht aber die GFR (MDRD und Isotopen-GFR) bei den normalalbuminurischen Patienten signifikant besser war.

5.3.1 Renale Prognose

Für die renale Prognose des niereninsuffizienten Typ 2 Diabetikers gilt, dass Patienten mit einer Albuminurie < 20 mg/l nur ein sehr geringes Risiko haben, terminal niereninsuffizient zu werden. Hingegen haben die Patienten mit einer Albuminurie von über 1 g/l im Urin eine außerordentlich schlechte renale Prognose. Fast jeder zweite Patient des untersuchten Kollektivs mit einer Albuminurie >1 g/l erreichte den renalen Endpunkt. Diese hohe renale Morbidität entspricht z. B. der Hazard-Ratio der in RENAAL untersuchten Diabetiker mit 3 g/l Albuminurie (de Zeeuw et al., 2006), die durchschnittliche Albuminurie bei den hier untersuchten 25 Patienten mit einer Albuminurie >1 g/l lag bei 3,2 g/l. Eine persistierende Albuminurie in dieser Größenordnung, die sich therapeutisch in der Regel nicht mehr beeinflussen lässt, führt beim niereninsuffizienten Diabetiker meist in Monaten bis wenigen Jahren in das Terminalstadium der Niereninsuffizienz (Ismail-Beigi et al., 2010).

Die besonders gute renale Prognose der Patienten, die bei der Erstvorstellung eine Albuminurie zwischen 201 mg und 1 g/l Urin hatten, erscheint zunächst ungewöhnlich, nur 1 Patient von 32 erreichte den renalen Endpunkt. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass diese Untersuchung keine unabhängige Beobachtungsstudie war, sondern dass hier z.B. die therapeutischen Bemühungen von uns und den Mitbehandlern einen Einfluss auf die Ergebnisse ausüben könnten. Im Verlauf gelang es, bei 7 Patienten mit Albuminurie zwischen 201 mg und 1 g/l die Albuminurie auf das Niveau einer Mikroalbuminurie zurückzuführen.

Eine besonders gute renale Prognose zeigte sich aber nicht nur für Patienten mit Albuminurie zwischen 201 mg und 1 g/l sondern auch für alle Patienten, deren Albuminausscheidung im Verlauf der Nachbeobachtung um zumindest eine Stufe sank. Bei diesen 14 Patienten trat unabhängig von der Ausgangsalbuminurie kein renales Ereignis auf.

Der Effekt der Verbesserung des renalen Outcome durch Reduktion der Albuminurie im Rahmen einer therapeutischen Intervention ist in vielen Studien gezeigt. Zur

besseren Veranschaulichung der Auswirkung einer erfolgreichen Intervention wurde hier die Grafik aus einer Übersichtsarbeit von Basi und Lewis (Basi und Lewis, 2006) übernommen.

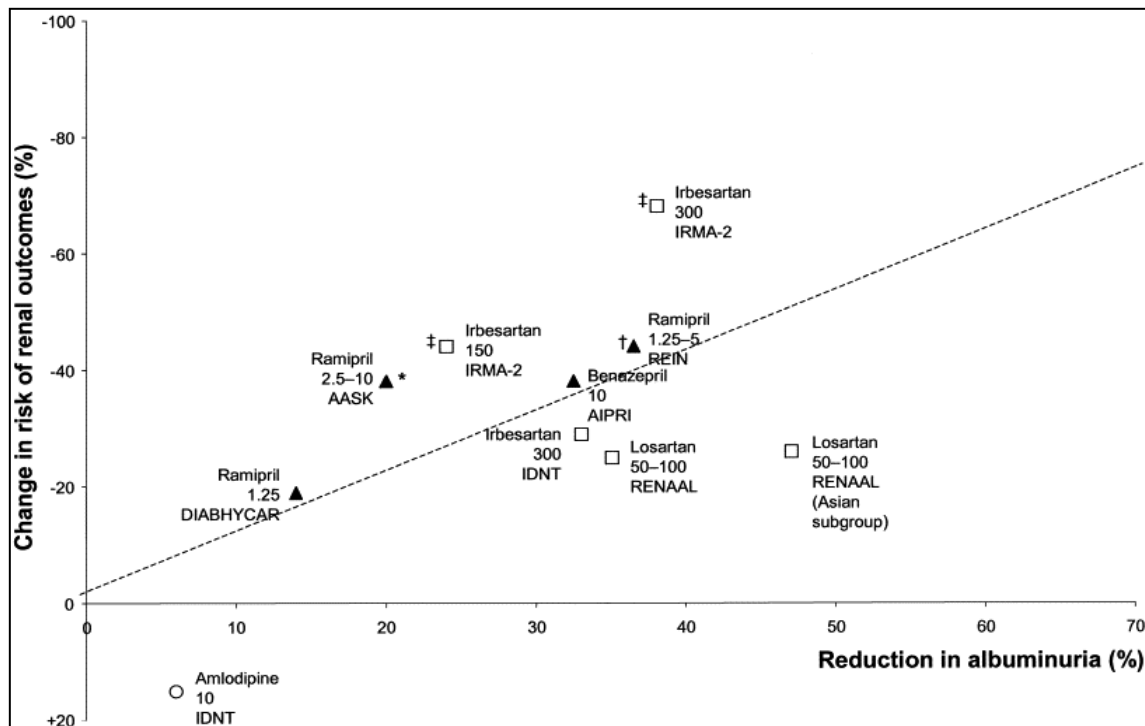


Abbildung 25: Auswirkung einer durch medikamentöse Intervention erzielten Albuminuriederrektion auf das renale Risiko (Abbildung und Originallegende nach (Basi und Lewis, 2006))

Originallegende: Change in risk for renal outcomes associated with treatment-induced decreases in albuminuria. Treatment-induced decreases in albuminuria (%) and associated changes in renal outcomes observed in clinical trials in patients with renal disease are shown. Open rectangles, ARB; filled triangles, ACE inhibitors; filled circles, treatment with other classes of antihypertensive drugs. Study acronyms are presented with the respective active treatment and dose in milligrams per day. Changes in renal outcomes were assessed relative to placebo in all studies, except for*, in which change in renal outcomes was relative to amlodipine. Renal outcomes are defined as a doubling in serum creatinine level in all studies with the following exceptions: †doubling in serum creatinine level or ESRD; ‡development of overt nephropathy, and * decrease in GFR (by 50% or 25 mL/min/1.73 m² from baseline) or ESRD. Dotted line, best-fit correlation line determined by linear regression. Abbreviations: AASK, African American Study of Kidney Disease and Hypertension(Agodoa et al., 2001); AIPRI, Angiotensin Converting Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency(Maschio et al., 1996); DIABHYCAR, Diabetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril(Marre et al., 2004); IDNT, Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial(Lewis et al., 2001); IRMA-2, Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria-2(Parving et al., 2001); REIN, Ramipril Efficacy in Nephropathy(Remuzzi G Fau - Brenner, 1997); RENAAL, Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (Asian Subgroup).(Brenner et al., 2001) and (Chan et al., 2004)

Auch in dieser Untersuchung war, wie schon oben erwähnt, die renale Prognose in der Patientengruppe mit prognostisch ungünstiger Albuminuriehöhe (201 mg und 1 g/l) relativ gut. Dies erklärt sich möglicherweise durch eine Intensivierung der

Behandlung. Beträgt die Albuminurie mehr als 1g/l, dann ist die renale Prognose meist schlecht und therapeutisch nur selten beeinflussbar. Deswegen sollte besonders die Patientengruppe mit beginnender Albuminurie eine intensivierete nephrologische Betreuung erfahren.

Festzuhalten ist allerdings auch, dass von den 24 Patienten des Kollektivs, die eine substantielle Verschlechterung der Albuminurie erlitten, nur ein Patient den renalen Endpunkt erreichte und dialysepflichtig wurde, möglicher war für dieses Ergebnis eine zu kurze Nachbeobachtungszeit verantwortlich.

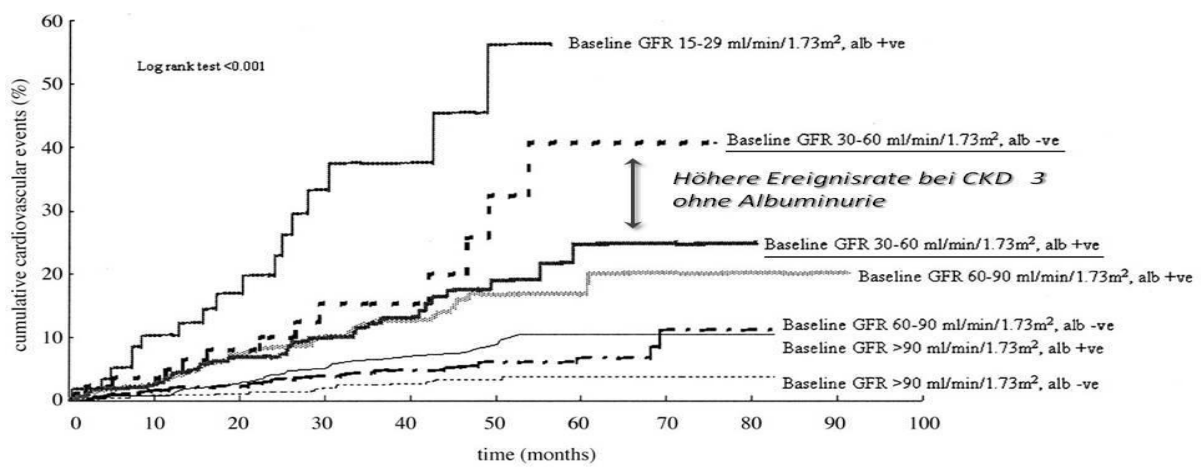
5.3.2 Kardiovaskuläre Prognose

Die Wahrscheinlichkeit für Typ 2 Diabetiker an einem kardiovaskulären Ereignis zu sterben, liegt um ein Vielfaches höher als die Wahrscheinlichkeit eine terminale Niereninsuffizienz zu entwickeln (Atkins et al., 2004). Diese Tendenz belegen auch unsere Daten.

Die hier vorgestellten Ergebnisse zeigen, dass sich niereninsuffiziente Typ 2 Diabetiker mit und ohne Albuminurie hinsichtlich der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse und kardiovaskulärer Todesfälle unterscheiden. Die Patienten mit einer Albuminurie <20 mg/l zum Zeitpunkt der Erstkonsultation hatten sogar eine signifikant schlechtere kardiovaskuläre Prognose. Dies könnte dadurch bedingt sein, dass aufgrund des Fehlens des Symptoms Albuminurie die kardiovaskuläre Gefährdung dieser Patienten unterschätzt wurde. Zusätzlich waren aber auch am Beginn der Untersuchung bei den Patienten mit Albuminurie schon mehr kardiovaskuläre Ereignisse abgelaufen, was sich mit den Angaben in der weiter unten diskutierten Literatur deckt. Eventuell werden die -dann schon kardiovaskulär erkrankten- Patienten von den Mitbehandlern intensiver hinsichtlich der Symptome kontrolliert und sind dadurch besser vor kardiovaskulären Ereignissen geschützt. Eine andere mögliche Erklärung liegt eventuell im zeitlichen Verlauf. Am Beobachtungsbeginn hatten die Patienten mit einer Albuminurie <20 mg/l ca. 13 % weniger kardiovaskuläre Ereignisse in der Anamnese und holten diese im Verlauf gegenüber der Gruppe mit ≥ 20 mg/l auf. Am Ende hatten in der Gruppe der Patienten mit Albuminurie <20 mg/l 53 von 57 ein kardiovaskuläres Ereignis erlitten und in der ≥ 20 mg/l Albuminuriegruppe 92 von 107 Patienten. Auch die unterschiedlichen

Schweregrade der Albuminurie ändern an dem hier beobachteten Ergebnis nichts. Für die kardiovaskuläre Prognose des niereninsuffizienten Typ 2 Diabetikers waren in dieser Untersuchung die Albuminurie und ihr quantitatives Ausmaß nicht als zusätzlicher Risikomarker oder Risikofaktor darstellbar. Auch zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Glykämiekontrolle der Gruppen, wobei die Gruppe mit Albuminurie <20 mg/l einen um 0,1% niedrigeren HbA1c zu Beginn hatte. Eine neuere italienische Arbeit zeigt ebenfalls eine hohe Prävalenz für kardiovaskuläre Ereignisse bei nichtalbuminurischen Typ 2 Diabetikern (Penno et al., 2011). Dieser und unsere Ergebnisse stehen im Gegensatz zu anderen Studien (Holtkamp et al., 2011, Ito et al., 2010, Kramer et al., 2009, Ninomiya et al., 2009, Yokoyama et al., 2009). Allerdings sind diese Daten und Ergebnisse aus Interventionsstudien wie z. B. die RENAAL-Studie (Brenner et al., 2001) und IDNT-Studie (Lewis et al., 2001) sowie Analysen hierzu (Holtkamp et al., 2011) nicht einfach auf die vorliegenden Beobachtungen zu übertragen. Zwar wurde auch bei den hier untersuchten Patienten therapeutisch interveniert, aber eben nicht im Rahmen des Studiendesigns. Alle in die Nachbeobachtung einbezogenen Patienten hatten eine Blockade des Renin-Angiotensin-Systems schon zu Beginn der Nachbeobachtung. Eine prävalente kardiovaskuläre Morbidität hatten 64 % der Patienten mit einer Albuminurie ≥ 20 mg/l und 51 % der Patienten mit einer Albuminurie <20 mg/l. Auch ist gegenüber dem Vergleich mit anderen Arbeiten, die die Albuminurie als Risikomarker oder Faktor untersuchen (de Jong und Gansevoort, 2010, Drury et al., 2011, Elley et al., 2010, Ott et al., 2009), die bei uns am Beginn gemessene Nierenfunktion mit eGFR um 38 ml/min deutlich niedriger, wobei es keine signifikanten Unterschied für die Patienten mit oder ohne kardiovaskuläres Ereignis gibt. Somit ist die beobachtete signifikante Häufung von kardiovaskulären Ereignissen, bei Typ 2 Diabetikern mit einer eGFR <60 ml/min und Albuminurie <20 mg/l gegenüber denen mit Albuminurie ≥ 20 mg/l, ein bisher kaum beschriebenes und eventuell ein iatrogen verursachtes Phänomen. In der Literaturdurchsicht fand sich eine weitere Arbeit von 2006, die ebenfalls Typ 2 Diabetiker hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse über durchschnittlich 39 Monate nachbeobachtete (So et al., 2006). In einer Gruppe von 4421 Diabetiker fanden sich 457 Patienten mit einer eGFR 59-30 ml/min, von denen ca 25 % keine Mikro- oder Makroalbuminurie hatten. In der gezeigten Auswertung fand sich bei dieser Gruppe ebenfalls eine deutlich erhöhte Hazard-Ratio für den kardiovaskulären

Endpunkt für niereninsuffiziente Diabetiker ohne Albuminurie (OR 3,05 gegenüber 1,35).



GFR- glomeruläre Filtrationsrate, alb+ve= Albuminurie >20 mg/l, alb-ve= Albuminurie < 20mg/l

Abbildung 26: Kardiovaskuläre Ereignisse bei chronischer Nierenerkrankung aufgeschlüsselt nach GFR und dem Vorhandensein oder Fehlen einer Albuminurie bei Typ 2 Diabetikern ((So et al., 2006) modifiziert)

Dieser Effekt wurde von den Autoren nicht diskutiert, möglicherweise weil die Mehrzahl der Patienten das CKD-Stadium 1 oder 2 aufwies und dort der erwartete und bekannte risikoe erhöhende Effekt von Albuminurie bei Diabetes gefunden wurde. Umso interessanter ist es, dass das Ergebnis der vorliegenden Arbeit mit dem Ergebnis von So (So et al., 2006) in Einklang zu bringen ist (siehe Abbildung 27).

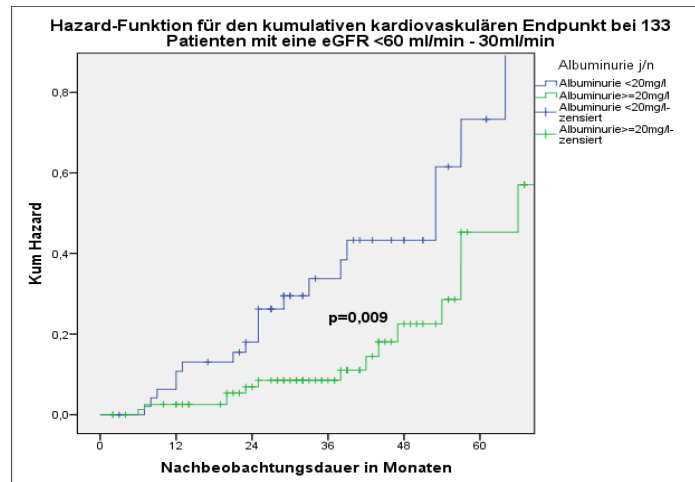


Abbildung 27: Kardiovaskulärer Endpunkt bei Typ 2 Diabetikern mit eGFR 60-30 ml/min, aufgeschlüsselt nach Patienten mit (n=83 mit 15 Ereignissen) und ohne Albuminurie (n=50 mit 21 Ereignissen) (Kaplan Meier Methode, zensiert für Patienten ohne kumulativen kardiovaskulären Endpunkt)

Abschließend muss natürlich auf die Limitationen dieser Aussagen hingewiesen werden, es handelt sich um eine Single-Center Auswertung mit sicher lokalen Besonderheiten. Die Zahl der untersuchten Patienten ist in einzelnen Auswertungen sehr gering. Von der Eingangsgruppe mit 182 Typ 2 Diabetikern konnten nur 164 hinsichtlich der Fragestellung ausgewertet werden und ein Dropout von ca.10% entstand, der bei der kleinen Fallzahl relevant sein kann.

5.4 Konsequenzen für Klinik und Praxis

Albuminurie und Nierenfunktionsverlust sind unabhängige Risikomarker für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Sie charakterisieren Patienten mit Typ 2 Diabetes als Hochrisikogruppe (Adler et al., 2003).

Die Identifizierung und Betreuung dieser Hochrisikopatienten ist eine wichtige Aufgabe für die Praxis.

Hinsichtlich ihrer Identifizierung steht die Bedeutung der Urinuntersuchung auf Albumin außer Frage. Ihr jährliches Screening ist in den Leitlinien für Typ 2 Diabetiker eindeutig festgelegt. Es besteht jedoch die Gefahr, dass bei fehlender Albuminurie bei einem sehr großen Teil dieser Patienten das kardiovaskuläre Risiko unterschätzt wird. Somit kann bei Arzt und Patient ein falsches Sicherheitsgefühl aufkommen. Die Berechnung oder Bestimmung der

glomerulären Filtrationsrate besitzt einen hinsichtlich der kardiovaskulären Gefährdung wesentlich höheren prognostischen Stellenwert, da bereits eine geringe Einschränkung der Nierenfunktion ein erhöhtes Risiko bedeutet (Tonelli et al., 2006). Es ist dringlich notwendig, Hausärzte, Diabetologen und Kardiologen dafür zu sensibilisieren (Ritz und Tarng, 2001). Aufgrund der vorliegenden Daten sollte unabhängig vom Screening auf eine Albuminurie bei allen Typ-2-Diabetikern jährlich einmal die Nierenfunktion bestimmt werden (de Boer und Steffes, 2007, Kramer und Molitch, 2005).

Dem hat jetzt die neue Nationale Versorgungsleitlinie „Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter“ (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2010) Rechnung getragen. Sie äußert sich dort eindeutig und empfiehlt, die von uns schon lange praktizierte Messung der glomerulären Filtrationsrate nach MDRD-Formel beim Typ 2 Diabetes im Regelfall jährlich, bei einer bereits bekannten GFR unter 60 ml/min halbjährlich durchzuführen.

Der Wortlaut der Praxisleitlinien diabetische Nephropathie 2009 (Hasslacher et al., 2009) der DDG: „...Screening einmal jährlich durch Bestimmung der Albuminkonzentration im Urin. Wünschenswert ist die jährliche Berechnung der Clearance, da Patienten mit Diabetes auch ohne Albuminurie bereits eine eingeschränkte Nierenfunktion aufweisen können z. B. bei ischämischer Nephropathie...“ ist hier nicht konsequent genug.

Es wäre mehr als wünschenswert, wenn dies künftig deutlicher als mit der bisherigen Formulierung „wünschenswert“ auch in den Leitlinien der DDG verankert werden würde.

Mit der jährlichen Messung der Nierenfunktion durch die Bestimmung des Serumkreatininspiegels und der daraus nach MDRD-Formel berechneten eGFR bei allen Typ 2 Diabetikern ist die Identifizierung der kardiovaskulären Hochrisikopatienten eindeutig möglich. Die Bestimmung der Albuminurie hat hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos keine zusätzliche Aussagekraft. Das Fehlen einer Albuminurie kann im Gegenteil eher zur Unterschätzung des kardiovaskulären Risikos führen.

Die Diagnosestellung der Nephropathie ist kein akademischer Selbstzweck. Sie ist das vielleicht letzte Alarmsignal für die Intensivierung der multifaktoriellen Intervention seitens der behandelnden Ärzte und für eine Motivation zur Umstellung der Lebensweise mit einer Complianceverbesserung seitens des Patienten.

Die Nephropathie des Typ 2 Diabetikers ist kein isoliert nephrologisch zu betrachtendes Problem, sondern muss immer im Zusammenhang mit den gleichzeitig bestehenden anderen mikro- und makrovaskulären Schäden dieser Patienten gesehen werden, die die Prognose und das Überleben öfters und stärker verschlechtern als die renalen Probleme.

Niereninsuffiziente Diabetiker sind unabhängig vom Vorliegen einer Albuminurie als kardiovaskuläre Hochrisikopatienten zu behandeln. Sie benötigen daher primär eine hauptsächlich kardiologisch orientierte Mitbetreuung.

Nach den Empfehlungen der nationalen Versorgungsleitlinie (Bundesärztekammer (BÄK) et al., 2010) sollte bei Typ 2 Diabetikern eine Kooperation mit dem Nephrologen bei folgenden Konstellationen erfolgen:

„Zur weiteren Abklärung einer Nierenerkrankung bei Verdacht auf eine nichtdiabetische Nephropathie,

bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz ab Stadium 3 (eGFR < 60 ml/min), sowie bei Patienten über 65 Jahre und einer eGFR < 45 ml/min zur Diagnostik der zugrunde liegenden Nierenerkrankung, zur Abschätzung der Möglichkeit einer Prognoseverbesserung, zur Verzögerung der Progression der Nierenfunktionsverschlechterung und zur Therapie renaler Begleitkomplikationen,

bei nicht ausreichender Blutdruckkontrolle zur weiteren Diagnostik und Therapie.“

Eine ständige Kooperation mit dem Nephrologen soll bei folgenden Konstellationen erfolgen:

„bei einer rasch progredienten Nierenfunktionsverschlechterung ab Stadium 4 (eGFR < 30 ml/min)“

Die vorgestellten Daten bestätigen im Wesentlichen die Empfehlungen der Nationalen Versorgungsleitlinie und können diese weiter präzisieren. In Anbetracht der begrenzten nephrologischen Betreuungskapazitäten ist die generelle ständige nephrologische Mitbehandlung von niereninsuffizienten Typ 2 Diabetikern ohne Albuminurie bzw. mit einer Mikroalbuminurie nicht sinnvoll. Sie sind in der Regel mit einer guten hausärztlichen und kardiologischen Betreuung ausreichend versorgt. Der Nephrologe ist hier nur bei speziellen Fragestellungen insbesondere zur Optimierung der Blutdruckeinstellung gefragt. Erst im Stadium 4 bzw. bei einer rasch progredienten Nierenfunktionsverschlechterung ist gemäß der Leitlinie eine ständige nephrologische Mitbehandlung bei Patienten ohne Albuminurie bzw. mit einer Mikroalbuminurie erforderlich.

Nach der Nationalen Versorgungsleitlinie sollten alle Diabetiker mit einer persistierenden Makroalbuminurie dem Nephrologen vorgestellt werden. Unsere Ergebnisse bestätigen, dass das Auftreten einer Makroalbuminurie (>200 mg/l) bei einem niereninsuffizienten Typ 2 Diabetiker der entscheidende Zeitpunkt ist, zu dem der Patient einem Nephrologen vorgestellt werden sollte. Hier besteht wahrscheinlich die letzte Chance einer weiteren Progression der Niereninsuffizienz entgegen wirken zu können. Wird dieser Zeitpunkt verpasst, wird die renale Prognose zunehmend schlechter. Die frühzeitige ständige nephrologische Mitbetreuung eines Diabetikers mit einer persistierenden Makroalbuminurie sehen wir als die entscheidende Betreuungsmaßnahme an, um die Entwicklung einer terminalen dialysepflichtigen Niereninsuffizienz zu verhindern. Angesichts der Anzahl der dialysepflichtigen Diabetiker gewinnt dies auch eine große ökonomische Bedeutung.

Die begrenzten nephrologischen Behandlungskapazitäten sollten beim Diabetes mellitus auf die Patienten mit einer persistierenden Makroalbuminurie konzentriert werden. Dies setzt ein rechtzeitiges Erkennen der beginnenden Makroalbuminurie und die rechtzeitige Überweisung dieser renalen Risikopatienten voraus. Auch in den Leitlinien sollte dies noch deutlicher zum Ausdruck gebracht werden. Auf regionaler Ebene sind Netzwerke, ähnlich des in Berlin-Köpenick praktizierten, erforderlich, um dieses Betreuungskonzept in der Praxis umzusetzen. Für die Nephrologen besteht die Aufgabe, regional die Hausärzte in Fortbildungen für dieses Problem zu sensibilisieren.

6 Zusammenfassung

Die diabetische Nephropathie wird in klassischer Weise durch das Auftreten einer Albuminurie charakterisiert. Neuere Daten zeigen jedoch, dass bei 30 bis 51 % der niereninsuffizienten Typ 2 Diabetiker mit einer eGFR unter 60 ml/min das Symptom der Albuminurie fehlt. Der Stellenwert der nichtalbuminurischen Form der Nephropathie des Typ 2 Diabetikers ist insbesondere hinsichtlich der renalen und kardiovaskulären Prognose noch weitgehend unklar. In der vorgelegten Arbeit sollten Unterschiede in der renalen und kardiovaskulären Prognose dieser niereninsuffizienten Diabetiker mit einer eGFR <60 ml/min sowie mit und ohne Albuminurie untersucht werden.

Im Rahmen einer regionalen offenen Kohortenbeobachtungsstudie wurden 332 Typ 2 Diabetiker konsekutiv untersucht, die von ihren Hausärzten im Zeitraum von März 1998 bis März 2007 erstmalig zur nephrologischen Mitbehandlung einer Niereninsuffizienz in das Nierenzentrum Berlin-Köpenick überwiesen wurden. 39 Patienten, die nicht mit einem ACE-Hemmer oder einem ATRB vorbehandelt waren, wurden von der weiteren Auswertung ausgeschlossen; ebenso 16 Patienten, bei denen eine Nierenarterienstenose diagnostiziert wurde. Von den verbleibenden 277 Patienten hatten 95 eine nur leichte Einschränkung der Nierenfunktion (Stadium 2) mit einer eGFR zwischen 60 und 90 ml/min und wurden überwiegend hausärztlich weiterbetreut. Bei 182 Patienten lag eine Niereninsuffizienz mit einer eGFR unter 60 ml/min vor. Von diesen 182 Patienten konnten 164 über einen medianen Zeitraum von 38 Monaten -hinsichtlich des Auftretens von renalen und kardiovaskulären Komplikationen- nachbeobachtet werden. Renaler Endpunkt war der Dialysebeginn oder eine Verdopplung des Serumkreatininspiegels. Kardiovaskulärer Endpunkt war ein Myokardinfarkt, ein Schlaganfall sowie eine koronare oder periphere Gefäßintervention oder -operation und Tod aus kardiovaskulärer Ursache. Zusätzlich wurde der Tod aus anderer Ursache erfasst.

Zwischen Patienten mit und ohne Albuminurie bestanden in beiden Gruppen am Beginn keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von kardiovaskulärer Morbidität, Retinopathie, der dopplersonografisch gemessenen intrarenalen Widerstandsindizes, Alter, Geschlechtsverteilung, BMI, Blutdruck sowie der Diabetes- und Hypertoniedauer.

Bei den 164 Typ 2 Diabetiker mit einer eGFR unter 60 ml/min, die auswertbare Datensätze am Ende der Untersuchung hatten, bestand bei 107 Patienten eine Mikro- oder Makroalbuminurie (Mikroalbuminurie 0,02 bis <0,2 g/l: 50 Patienten , Albuminurie von >0,2 bis 1,0 g/l: 32 Patienten, Albuminurie >1 g/l: 25 Patienten). Bei 57 Patienten fand sich eine Albuminurie <20 mg/l. Im Verlauf der Nachbeobachtung erreichten 19 Patienten (12 %) den renalen und 47 Patienten (29 %) den kardiovaskulären Endpunkt. 28 Patienten (17 %) verstarben. Hinsichtlich des Erreichens des kardiovaskulären Endpunktes inklusive kardiovaskulärem Tod bestanden signifikante Unterschiede bei niereninsuffizienten Diabetikern mit Albuminurie (23 von 107 Patienten = 22 %) vs Albuminurie <20 mg/l (24 von 57 Patienten = 44 %). Die Patienten mit einer Albuminurie <20 mg/l erreichten den kardiovaskulären Endpunkt signifikant öfter und signifikant schneller: von den Diabetikern mit Albuminurie verstarben 17 (16 %), davon 9 (53 %) an kardiovaskulären Komplikationen. Von den Diabetiker mit Albuminurie <20 mg/l verstarben 11 (19 %), davon 9 (82 %) an kardiovaskulären Komplikationen. Niereninsuffiziente Diabetiker mit Albuminurie <20 mg/l sind hinsichtlich kardiovaskulärer Komplikationen als Hochrisikopatienten mindestens ebenso gefährdet wie Patienten mit Albuminurie \geq 20 mg/l. In unserer Untersuchung hatten Patienten mit Albuminurie <20 mg/l ein höheres kardiovaskuläres Risiko.

Den renalen Endpunkt erreichte hingegen nur einer von 57 Patienten (2 %) mit Albuminurie <20 mg/l gegenüber 18 von 107 Patienten (17 %) mit Albuminurie \geq 20 mg/l. Die schlechteste Gesamtprognose hatten die 25 Diabetiker mit einer Albuminurie >1 g/l. Jeder Dritte von ihnen verstarb, 42 % erreichten den renalen und 28 % den kardiovaskulären Endpunkt. Erstaunlicherweise hatten die Patienten mit einer initialen Albuminurie von >0,2 bis 1 g/l die beste Prognose.

Bei 111 von 164 Patienten war die Albuminurie auch am Ende der Nachbeobachtung eruiert. Bei 14 dieser 111 Patienten (12 %) konnte die Albuminurie beseitigt oder auf ein niedrigeres Niveau zurückgeführt werden. Bei 24 Patienten dieser 111 Patienten (21 %) kam es zu einer Zunahme der Albuminurie.

Die Ergebnisse zeigen insbesondere drei Aspekte, die Auswirkungen für die Versorgung niereninsuffizienter Typ 2 Diabetiker in der Praxis haben sollten:

Niereninsuffiziente Typ 2 Diabetiker mit Albuminurie <20 mg/l sind hinsichtlich des Auftretens kardiovaskulärer Komplikationen mindestens ebenso gefährdet wie Patienten mit Albuminurie. Es besteht bei ihnen die große Gefahr, dass in der Praxis das kardiovaskuläre Risiko aufgrund des fehlenden Symptoms Albuminurie unterschätzt wird.

Patienten ohne Albuminurie haben trotz bereits bestehender fortgeschrittener Niereninsuffizienz mit einer eGFR unter 60 ml/min nur ein sehr geringes Risiko terminal niereninsuffizient zu werden. Sie bedürfen deshalb neben der nephrologischen Anbindung und der guten hausärztlichen Behandlung zusätzlich einer intensiven kardiologischen Mitbetreuung.

Bei Patienten mit einer Makroalbuminurie von $>0,2$ bis 1 g/l bestehen, im Gegensatz zur Albuminurie über 1 g/l, gute Chancen einer weiteren Progression der Niereninsuffizienz entgegenwirken zu können. Die nephrologischen Behandlungskapazitäten sollten beim Diabetes mellitus besonders auf diese Patienten konzentriert werden, da das Erkennen und die Behandlung der Mikroalbuminurie (Albuminurie bis 0,2g/l) in erster Linie Aufgabe des Hausarztes und des Diabetologen sein sollte.

Literaturverzeichnis

- (UKPDS)X, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. UK Prospective Diabetes Study (1993): Urinary albumin excretion over 3 years in diet-treated type 2, (non-insulin-dependent) diabetic patients, and association with hypertension, hyperglycaemia and hypertriglyceridaemia, *Diabetologia* 36 [10], Seite 1021-9.
- Abrahamson, D. R. (1986): Recent studies on the structure and pathology of basement membranes, *J Pathol* 149 [4], Seite 257-78.
- ADA (2004): Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, *Diabetes Care* 27 [suppl 1], Seite s5-s10. URL: http://care.diabetesjournals.org/content/27/suppl_1/s5.short 21.10.2011
- ADA (2010): Executive Summary: Standards of Medical Care in Diabetes-2010, *Diabetes Care* 33 [Supplement 1], Seite S4-S10. URL: http://care.diabetesjournals.org/content/33/Supplement_1/S4.short 11.12.2011
- Adler, A. I.; Stevens, R. J.; Manley, S. E.; Bilous, R. W.; Cull, C. A. und Holman, R. R. (2003): Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64), *Kidney Int* 63 [1], Seite 225-32.
- Adler, A. I.; Stratton, I. M.; Neil, H. A.; Yudkin, J. S.; Matthews, D. R.; Cull, C. A.; Wright, A. D.; Turner, R. C. und Holman, R. R. (2000): Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study, *BMJ* 321 [7258], Seite 412-9.
- Agodoa, Lawrence Y.; Appel, Lawrence; Bakris, George L.; Beck, Gerald; Bourgoignie, Jacques; Briggs, Josephine P.; Charleston, Jeanne; Cheek, DeAnna; Cleveland, William; Douglas, Janice G.; Douglas, Margaret; Dowie, Donna; Faulkner, Marquetta; Gabriel, Avril; Gassman, Jennifer; Greene, Tom; Hall, Yvette; Hebert, Lee; Hiremath, Leena; Jamerson, Kenneth; Johnson, Carolyn J.; Kopple, Joel; Kusek, John; Lash, James; Lea, Janice; Lewis, Julia B.; Lipkowitz, Michael; Massry, Shaul; Middleton, John; Miller, Edgar R.; Norris, Keith; O'Connor, Daniel; Ojo, Akinlou; Phillips, Robert A.; Pogue, Velvie; Rahman, Mahboob; Randall, Otelio S.; Rostand, Stephen; Schulman, Gerald; Smith, Winifred; Thornley-Brown, Denyse; Tisher, C. Craig; Toto, Robert D.; Wright, Jackson T.; Xu, Shichen; for the African American Study of Kidney, Disease und Hypertension Study, Group (2001): Effect of Ramipril vs Amlodipine on Renal Outcomes in Hypertensive Nephrosclerosis, *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 285 [21], Seite 2719-2728. URL: <http://jama.ama-assn.org/content/285/21/2719.abstract> 21.10.2011
- Alberti, K. G. und Zimmet, P. Z. (1998): Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation, *Diabet Med* 15 [7], Seite 539-53.

- Atkins, R. C.; Polkinghorne, K. R.; Briganti, E. M.; Shaw, J. E.; Zimmet, P. Z. und Chadban, S. J. (2004): Prevalence of albuminuria in Australia: the AusDiab Kidney Study, *Kidney Int Suppl* [92], Seite S22-4.
- ÄZQ, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2002): NVL Typ-2-Diabetes, 1. Auflage (2002), 1, 25.10.2011, <http://www.versorgungsleitlinien.de/methodik/nvl-archiv/Vorversionen%20DM2/nvl-dm2-1.aufkl-kurz-1.2.pdf>, 25.10.2011,
- Bakris, George L.; Weir, Matthew R.; Shanifar, Shahnaz; Zhang, Zhongxin; Douglas, Janice; van Dijk, David J. und Brenner, Barry M. (2003): Effects of Blood Pressure Level on Progression of Diabetic Nephropathy: Results From the RENAAL Study, *Arch Intern Med* 163 [13], Seite 1555-1565. URL: <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/abstract/163/13/1555> 28.12.2011
- Barthel (2011): Cystatin C, Labor Limbach, 2011, <http://www.labor-limbach.de/Cystatin-C.232.0.html>, 05.03.2011
- Basi, Seema und Lewis, Julia B. (2006): Microalbuminuria as a Target to Improve Cardiovascular and Renal Outcomes, *American Journal of Kidney Diseases* 47 [6], Seite 927-946. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/B6W9N-4K223XJ-8/2/9c4f74c3c85d7f8c6d619db90ad02049> 21.10.2011
- Berthold, Heiner K.; Gouni-Berthold, Ioanna; Bestehorn, Kurt; Böhm, Michael und Krone, Wilhelm (2007): Kardiovaskuläre Risikofaktoren bei Typ-2-Diabetikern in Deutschland – ein Versorgungsparadox, *Dtsch Arztebl* 104 [13], Seite 861-. URL: <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=55035> 21.10.2011
- Bertolotto, M.; Quaia, E.; Galli, G.; Martinoli, C. und Locatelli, M. (2000): Color Doppler sonographic appearance of renal perforating vessels in subjects with normal and impaired renal function, *J Clin Ultrasound* 28 [6], Seite 267-76.
- Bogdanovica, Ilze; Godfrey, Fiona; McNeill, Ann und Britton, John (2011): Smoking prevalence in the European Union: a comparison of national and transnational prevalence survey methods and results, *Tobacco Control* 20 [1], Seite e4. URL: <http://tobaccocontrol.bmj.com/content/20/1/e4.abstract>
- Bramlage, P.; Pittrow, D.; Lehnert, H.; Hofler, M.; Kirch, W.; Ritz, E. und Wittchen, H. U. (2007): Frequency of albuminuria in primary care: a cross-sectional study, *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 14 [1], Seite 107-13.
- Bramlage, P.; Wittchen, H. U.; Pittrow, D.; Dikow, R.; Kirch, W.; Lehnert, H. und Ritz, E. (2003): [Diabetes, hypertension and microalbuminuria in primary care], *Fortschr Med Orig* 121 Suppl 1, Seite 33-8.
- Brenner, Barry M.; Cooper, Mark E.; de Zeeuw, Dick; Keane, William F.; Mitch, William E.; Parving, Hans-Henrik; Remuzzi, Giuseppe; Snapinn, Steven M.; Zhang, Zhonxin und Shahinfar, Shahnaz (2001): Effects of Losartan on Renal and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Nephropathy, *New England Journal of Medicine* 345 [12], Seite 861-869. URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa011161> 21.10.2011

- Briganti, E. M.; Branley, P.; Chadban, S. J.; Shaw, J. E.; McNeil, J. J.; Welborn, T. A. und Atkins, R. C. (2002): Smoking is associated with renal impairment and proteinuria in the normal population: the AusDiab kidney study. Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study, *Am J Kidney Dis* 40 [4], Seite 704-12.
- Bundesärztekammer (BÄK); Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) und (AWMF), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (2010): Nationale VersorgungsLeitlinie Nierenerkrankungen bei Diabetes im Erwachsenenalter, *ÄZQ – Redaktion Nationale VersorgungsLeitlinien*, 2010, 1.2, 11/2010, http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/diabetes2/dm2_nephro, 11/2010,
- Camargo, E. G.; Soares, A. A.; Detanico, A. B.; Weinert, L. S.; Veronese, F. V.; Gomes, E. C. und Silveiro, S. P. (2011): The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation is less accurate in patients with Type 2 diabetes when compared with healthy individuals, *Diabetic Medicine* 28 [1], Seite 90-95. URL: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03161.x> 14.12.2011
- Caramori, M. L.; Fioretto, P. und Mauer, M. (2003): Low glomerular filtration rate in normoalbuminuric type 1 diabetic patients: an indicator of more advanced glomerular lesions, *Diabetes* 52 [4], Seite 1036-40.
- Carey, V. J.; Walters, E. E.; Colditz, G. A.; Solomon, C. G.; Willett, W. C.; Rosner, B. A.; Speizer, F. E. und Manson, J. E. (1997): Body fat distribution and risk of non-insulin-dependent diabetes mellitus in women. The Nurses' Health Study, *Am J Epidemiol* 145 [7], Seite 614-9.
- Chan, Juliana C. N.; Wat, Nelson M. S.; So, Wing-Yee; Lam, Karen S. L.; Chua, Chin-Teong; Wong, Kok-Seng; Morad, Zaki; Dickson, Tania Z.; Hille, Darcy; Zhang, Zhongxin; Cooper, Mark E.; Shahinfar, Shahnaz; Brenner, Barry M. und Kurokawa, Kiyoshi (2004): Renin Angiotensin Aldosterone System Blockade and Renal Disease in Patients With Type 2 Diabetes, *Diabetes Care* 27 [4], Seite 874-879. URL: <http://care.diabetesjournals.org/content/27/4/874.abstract> 21.10.2011
- Cockcroft, D. W. und Gault, M. H. (1976): Prediction of creatinine clearance from serum creatinine, *Nephron* 16 [1], Seite 31-41.
- Cordell, HJ und Todd, JA (1995): Multifactorial inheritance in type 1 diabetes, *Trends Genet* 11 [12], Seite 499-504.
- Coresh, J.; Astor, B. C.; McQuillan, G.; Kusek, J.; Greene, T.; Van Lente, F. und Levey, A. S. (2002): Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate, *Am J Kidney Dis* 39 [5], Seite 920-9.
- Damsgaard, E. M.; Froland, A.; Jorgensen, O. D. und Mogensen, C. E. (1990): Microalbuminuria as predictor of increased mortality in elderly people, *BMJ* 300 [6720], Seite 297-300.

- DDG (2007): Praxis-Leitlinien Diabetes; Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus Diabetologie und Stoffwechsel 2 [S2], Seite 147-149. URL: <https://www.thieme-connect.de/ejournals/pdf/ds/doi/10.1055/s-2007-960631.pdf> 23.10.2011
- de Boer, I. H. und Steffes, M. W. (2007): Glomerular filtration rate and albuminuria: twin manifestations of nephropathy in diabetes, *J Am Soc Nephrol* 18 [4], Seite 1036-7.
- de Jong, P. E. und Gansevoort, R. T. (2010): Albuminuria in non-primary renal disease: risk marker rather than risk factor, *Nephrol Dial Transplant* 25 [3], Seite 656-8.
- de Zeeuw, D.; Ramjit, D.; Zhang, Z.; Ribeiro, A. B.; Kurokawa, K.; Lash, J. P.; Chan, J.; Remuzzi, G.; Brenner, B. M. und Shahinfar, S. (2006): Renal risk and renoprotection among ethnic groups with type 2 diabetic nephropathy: a post hoc analysis of RENAAL, *Kidney international* 69 [9], Seite 1675-82.
- Deckert, T.; Feldt-Rasmussen, B.; Borch-Johnsen, K.; Jensen, T. und Kofoed-Enevoldsen, A. (1989): Albuminuria reflects widespread vascular damage. The Steno hypothesis, *Diabetologia* 32 [4], Seite 219-26.
- Deckert, T.; Feldt-Rasmussen, B.; Djurup, R. und Deckert, M. (1988): Glomerular size and charge selectivity in insulin-dependent diabetes mellitus, *Kidney Int* 33 [1], Seite 100-6.
- Dhar, G. C. (2009): Intensive glycemic control: implications of the accord, advance, and VADT trials for family physicians, *Can Fam Physician* 55 [8], Seite 803-4.
- Dimdi (2010): ICD-10-GM 2010 (10. Ausgabe, German Modification, Version 2010) 21.10.2011, <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlgcm2010/index.htm>, 21.10.2011,
- Drury, P.; Ting, R.; Zannino, D.; Ehnholm, C.; Flack, J.; Whiting, M.; Fassett, R.; Ansquer, J. C.; Dixon, P.; Davis, T.; Pardy, C.; Colman, P. und Keech, A. (2011): Estimated glomerular filtration rate and albuminuria are independent predictors of cardiovascular events and death in type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study, *Diabetologia* 54 [1], Seite 32-43. URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-010-1854-1> 21.10.2011
- Duckworth, W.; Abraira, C.; Moritz, T.; Reda, D.; Emanuele, N.; Reaven, P. D.; Zieve, F. J.; Marks, J.; Davis, S. N.; Hayward, R.; Warren, S. R.; Goldman, S.; McCarren, M.; Vitek, M. E.; Henderson, W. G. und Huang, G. D. (2009): Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes, *N Engl J Med* 360 [2], Seite 129-39.
- Duckworth, W. C.; McCarren, M. und Abraira, C. (2006): Control of cardiovascular risk factors in the Veterans Affairs Diabetes Trial in advanced type 2 diabetes, *Endocr Pract* 12 Suppl 1, Seite 85-8.

- Elley, C. Raina; Robinson, Elizabeth; Kenealy, Tim; Bramley, Dale und Drury, Paul L. (2010): Derivation and Validation of a New Cardiovascular Risk Score for People With Type 2 Diabetes, *Diabetes Care* 33 [6], Seite 1347-1352. URL: <http://care.diabetesjournals.org/content/33/6/1347.abstract> 21.10.2011
- Fliser, Danilo (2008): Assessment of renal function in elderly patients, *Current Opinion in Nephrology & Hypertension* 17 [6], Seite 604-608.
- Frauchiger, B.; Zierler, R.; Bergelin, R. O.; Isaacson, J. A. und Strandness, D. E., Jr. (1996): Prognostic significance of intrarenal resistance indices in patients with renal artery interventions: a preliminary duplex sonographic study, *Cardiovasc Surg* 4 [3], Seite 324-30.
- Gaede, P.; Lund-Andersen, H.; Parving, H. H. und Pedersen, O. (2008): Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes, *N Engl J Med* 358 [6], Seite 580-91.
- Gambara, V.; Mecca, G.; Remuzzi, G. und Bertani, T. (1993): Heterogeneous nature of renal lesions in type II diabetes, *J Am Soc Nephrol* 3 [8], Seite 1458-66.
- Glasscock, R. J. (2010): Is the presence of microalbuminuria a relevant marker of kidney disease?, *Curr Hypertens Rep* 12 [5], Seite 364-8.
- Gross, Jorge L.; de Azevedo, Mirela J.; Silveiro, Sandra P.; Canani, LuÃs Henrique; Caramori, Maria Luiza und Zelmanovitz, Themis (2005): Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment, *Diabetes Care* 28 [1], Seite 164-176. URL: <http://care.diabetesjournals.org/content/28/1/164.abstract> 21.10.2011
- Hallan, Stein I. und Orth, Stephan R. (2011): Smoking is a risk factor in the progression to kidney failure, *Kidney Int* 80 [5], Seite 516-523. URL: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2011.157> 14.12.2011
- Hamano, Kumiko; Nitta, Ai; Ohtake, Takayasu und Kobayashi, Shuzo (2008): Associations of Renal Vascular Resistance With Albuminuria and Other Macroangiopathy in Type 2 Diabetic Patients, *Diabetes care* 31 [9], Seite 1853-1857. URL: <http://care.diabetesjournals.org/content/31/9/1853.abstract> 27.12.2011
- Hasslacher, C.; Wolf, G.; Kempe, P.; Ritz, E. und S (2009): Diabetische Nephropathie, *Diabetologie und Stoffwechsel* 3 [Suppl 2], Seite 143-146.
- Hauner, H. (2005): Epidemiologie und Kostenaspekte des Diabetes in Deutschland, *Dtsch Med Wochenschr* 130 [S 2], Seite S64,S65.
- Heine, G. H.; Reichart, B.; Ulrich, C.; Kohler, H. und Girndt, M. (2007): Do ultrasound renal resistance indices reflect systemic rather than renal vascular damage in chronic kidney disease?, *Nephrol Dial Transplant* 22 [1], Seite 163-70.
- Heller, S. R. (2009): A summary of the ADVANCE Trial, *Diabetes Care* 32 Suppl 2, Seite S357-61.

- Holtkamp, Frank A.; de Zeeuw, Dick; de Graeff, Pieter A.; Laverman, Gozewijn D.; Berl, Tom; Remuzzi, Giuseppe; Packham, David; Lewis, Julia B.; Parving, Hans-Henrik und Lambers Heerspink, Hidde J. (2011): Albuminuria and blood pressure, independent targets for cardioprotective therapy in patients with diabetes and nephropathy: a post hoc analysis of the combined RENAAL and IDNT trials, *European Heart Journal*. URL: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/early/2011/03/17/eurheartj.ehr017.abstract> 21.10.2011
- Ibsen, H.; Olsen, M. H.; Wachtell, K.; Borch-Johnsen, K.; Lindholm, L. H.; Mogensen, C. E.; Dahlöf, B.; Devereux, R. B.; de Faire, U.; Fyhrquist, F.; Julius, S.; Kjeldsen, S. E.; Lederballe-Pedersen, O.; Nieminen, M. S.; Omvik, P.; Oparil, S. und Wan, Y. (2005): Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study, *Hypertension* 45 [2], Seite 198-202.
- Icks, A.; Rathmann, W.; Haastert, B.; Mielck, A.; Holle, R.; Lowel, H.; Giani, G. und Meisinger, C. (2006): [Quality of care and extent of complications in a population-based sample of patients with type 2 diabetes mellitus. The KORA Survey 2000], *Dtsch Med Wochenschr* 131 [3], Seite 73-8.
- Ismail-Beigi, Faramarz; Craven, Timothy; Banerji, Mary Ann; Basile, Jan; Calles, Jorge; Cohen, Robert M.; Cuddihy, Robert; Cushman, William C.; Genuth, Saul; Grimm Jr, Richard H.; Hamilton, Bruce P.; Hoogwerf, Byron; Karl, Diane; Katz, Lois; Krikorian, Armand; O'Connor, Patrick; Pop-Busui, Rodica; Schubart, Ulrich; Simmons, Debra; Taylor, Harris; Thomas, Abraham; Weiss, Daniel und Hramiak, Irene (2010): Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial, *The Lancet* 376 [9739], Seite 419-430. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673610605764> 21.10.2011
- Ito, H.; Takeuchi, Y.; Ishida, H.; Antoku, S.; Abe, M.; Mifune, M. und Togane, M. (2010): High frequencies of diabetic micro- and macroangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus with decreased estimated glomerular filtration rate and normoalbuminuria, *Nephrology, Dialysis, Transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.
- Ito, Hiroyuki; Takeuchi, Yuichiro; Ishida, Hidenori; Antoku, Shinichi; Abe, Mariko; Mifune, Mizuo und Togane, Michiko (2010): High frequencies of diabetic micro- and macroangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus with decreased estimated glomerular filtration rate and normoalbuminuria, *Nephrology Dialysis Transplantation* 25 [4], Seite 1161-1167. URL: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/25/4/1161.abstract> 28.12.2011
- Jeffers, B. W.; Estacio, R. O.; Raynolds, M. V. und Schrier, R. W. (1997): Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in non-insulin dependent diabetes mellitus and its relationship with diabetic nephropathy, *Kidney Int* 52 [2], Seite 473-7.

- Jensen, G. (1995): Renovascular hypertension. New diagnostic and therapeutic procedures, Scand J Urol Nephrol Suppl 170, Seite 1-78.
- Johnson, DD; Palumbo, PJ und Chu, CP (1980): Diabetic ketoacidosis in a community-based population, Mayo Clin Proc 55 [2], Seite 83-88.
- Jones, C. A.; Francis, M. E.; Eberhardt, M. S.; Chavers, B.; Coresh, J.; Engelgau, M.; Kusek, J. W.; Byrd-Holt, D.; Narayan, K. M.; Herman, W. H.; Jones, C. P.; Salive, M. und Agodoa, L. Y. (2002): Microalbuminuria in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey, Am J Kidney Dis 39 [3], Seite 445-59.
- Karalliedde, J. und Gnudi, L. (2008): ACCORD and ADVANCE: a tale of two studies on the merits of glycaemic control in type 2 diabetic patients, Nephrol Dial Transplant 23 [6], Seite 1796-8.
- KDIGO (2010): Kidney Disease: Improving Global Outcomes, 21.10.2011, http://www.kdigo.org/nephrology_guideline_database/guideline_overviews.php, 21.10.2011,
- Kenfield, Stacey A.; Stampfer, Meir J.; Rosner, Bernard A. und Colditz, Graham A. (2008): Smoking and Smoking Cessation in Relation to Mortality in Women, JAMA: The Journal of the American Medical Association 299 [17], Seite 2037-2047. URL: <http://jama.ama-assn.org/content/299/17/2037.abstract> 21.10.2011
- Kerner W, Brückel J, Böhm BO (2004): Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus, Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG), Oktober 2004, http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL_Klassifikation_Update_2004.pdf Oktober 2004,
- Kerner, W. und Brückel, J. (2010): Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus, Diabetologie und Stoffwechsel 2010 [5 Suppl. 2], Seite 109-112. URL: http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/redaktion/mitteilungen/leitlinien/PL_DD2010_Klassifikation 21.10.2011
- Kimmelstiel, P. und Wilson, C. (1936): Benign and malignant hypertension and nephrosclerosis. A clinical and pathological study, Am J Pathol 12, Seite 45–48.
- Kjellen, L. (2003): Glucosaminyl N-deacetylase/N-sulphotransferases in heparan sulphate biosynthesis and biology, Biochem Soc Trans 31 [2], Seite 340-2.
- Klahr, Saulo; Levey, Andrew S.; Beck, Gerald J.; Caggiula, Arlene W.; Hunsicker, Lawrence; Kusek, John W.; Striker, Gary und The Modification of Diet in Renal Disease Study, Group (1994): The Effects of Dietary Protein Restriction and Blood-Pressure Control on the Progression of Chronic Renal Disease, N Engl J Med 330 [13], Seite 877-884. URL: <http://content.nejm.org/cgi/content/abstract/330/13/877> 21.10.2011

- Kleinwechter H; Bühner C; Hunger-Battefeld W; Kainer F; KautzkyWiller A; Pawlowski B; Reiher H; Schäfer-Graf U und M., Sorger (2008): Diabetes und Schwangerschaft, Scherbaum WA, Haak T (Hrsg.), Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft (DDG), 11.12.2011, http://www.deutsche-diabetes-gesellschaft.de/leitlinien/EBL_Schwangerschaft_2008.pdf 11.12.2011,
- Knobler, H.; Zornitzki, T.; Vered, S.; Oettinger, M.; Levy, R.; Caspi, A.; Faraggi, D. und Livschitz, S. (2004): Reduced glomerular filtration rate in asymptomatic diabetic patients: predictor of increased risk for cardiac events independent of albuminuria, J Am Coll Cardiol 44 [11], Seite 2142-8.
- Kramer, C. K.; Leitaó, C. B.; Pinto, L. C.; Boza, J.; Silveiro, S. P.; Gross, J. L. und Canani, L. H. (2009): Risk factors for micro and macrovascular disease in black and white patients with type 2 diabetes mellitus, Rev Assoc Med Bras 55 [3], Seite 308-14.
- Kramer, C. K.; Leitaó, C. B.; Pinto, L. C.; Silveiro, S. P.; Gross, J. L. und Canani, L. H. (2007): Clinical and laboratory profile of patients with type 2 diabetes with low glomerular filtration rate and normoalbuminuria, Diabetes Care 30 [8], Seite 1998-2000.
- Kramer, H. J.; Nguyen, Q. D.; Curhan, G. und Hsu, C. Y. (2003): Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus, JAMA 289 [24], Seite 3273-7.
- Kramer, H. und Molitch, M. E. (2005): Screening for kidney disease in adults with diabetes, Diabetes Care 28 [7], Seite 1813-6.
- Krumme, B.; Blum, U.; Schwertfeger, E.; Flugel, P.; Hollstin, F.; Schollmeyer, P. und Rump, L. C. (1996): Diagnosis of renovascular disease by intra- and extrarenal Doppler scanning, Kidney Int 50 [4], Seite 1288-92.
- Kuhlmann, U. und Hoyer, J. (2008): Kann man die Progression der chronischen Niereninsuffizienz verzögern?, Der Internist 49 [4], Seite 451-61.
- Laterza, O. F.; Price, C. P. und Scott, M. G. (2002): Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate?, Clin Chem 48 [5], Seite 699-707.
- Leimbach; Aign und Kron (2009): Renale und kardiovaskuläre Prognose des niereninsuffizienten Typ-2-Diabetikers mit und ohne Albuminurie - eine prospektive Untersuchung, Kongress für Nephrologie, Göttingen, 26.-29.09.2009, <https://www.aey-congresse.com/nephrokongress2009/%28X%281%29S%285iwxzfsh53dki5t52krqqfal%29%29/Beitrag.aspx?AID=1325>, 08.07.2013,
- Levey, Andrew S.; Bosch, Juan P.; Lewis, Julia Breyer; Greene, Tom; Rogers, Nancy und Roth, David (1999): A More Accurate Method To Estimate Glomerular Filtration Rate from Serum Creatinine: A New Prediction Equation, Annals of Internal Medicine 130 [6], Seite 461-470. URL: <http://www.annals.org/content/130/6/461.abstract> 21.10.2011

- Levey, Andrew S.; Stevens, Lesley A.; Schmid, Christopher H.; Zhang, Yaping; Castro, Alejandro F.; Feldman, Harold I.; Kusek, John W.; Eggers, Paul; Van Lente, Frederick; Greene, Tom; Coresh, Josef und for the, Ckd-Epi (2009): A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate, *Annals of Internal Medicine* 150 [9], Seite 604-612. URL: <http://www.annals.org/content/150/9/604.abstract> 21.10.2011
- Lewis, Edmund J.; Hunsicker, Lawrence G.; Clarke, William R.; Berl, Tomas; Pohl, Marc A.; Lewis, Julia B.; Ritz, Eberhard; Atkins, Robert C.; Rohde, Richard und Raz, Itamar (2001): Renoprotective Effect of the Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan in Patients with Nephropathy Due to Type 2 Diabetes, *New England Journal of Medicine* 345 [12], Seite 851-860. URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa011303> 21.10.2011
- Liese, A. D.; Hense, H. W.; Doring, A.; Stieber, J. und Keil, U. (2001): Microalbuminuria, central adiposity and hypertension in the non-diabetic urban population of the MONICA Augsburg survey 1994/95, *J Hum Hypertens* 15 [11], Seite 799-804.
- Lindstrom, T; Arnqvist, HJ; Ludvigsson, J und HH, von Schenck (1992): C-peptide profiles in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus before and during insulin treatment, *Acta Endocrinol (Copenh)* 126 [6], Seite 477-483.
- Maclsaac, R. J.; Panagiotopoulos, S.; McNeil, K. J.; Smith, T. J.; Tsalamandris, C.; Hao, H.; Matthews, P. G.; Thomas, M. C.; Power, D. A. und Jerums, G. (2006): Is nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes related to an increase in intrarenal vascular disease?, *Diabetes Care* 29 [7], Seite 1560-6.
- Maclsaac, R. J.; Tsalamandris, C.; Panagiotopoulos, S.; Smith, T. J.; McNeil, K. J. und Jerums, G. (2004): Nonalbuminuric renal insufficiency in type 2 diabetes, *Diabetes Care* 27 [1], Seite 195-200.
- Marre, Michel; Lievre, Michel; Chatellier, Gilles; Mann, Johannes F. E.; Passa, Philippe und MÃ©nard, JoÃ©l (2004): Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study), *BMJ* 328 [7438], Seite 495. URL: <http://www.bmj.com/content/328/7438/495.abstract> 21.10.2011
- Martin, S und Kolb, H (1998): Pathogenese und Immuntherapie des Diabetes mellitus Typ 1, *Diabetes und Stoffwechsel* 7, Seite 17-24.
- Martínez-Ramírez, H. R.; Jalomo-Martínez, B.; Cortés-Sanabria, L.; Rojas-Campos, E.; Barragán, G.; Alfaro, G. und Cueto-Manzano, A. M. (2006): Renal function preservation in type 2 diabetes mellitus patients with early nephropathy: a comparative prospective cohort study between primary health care doctors and a nephrologist, *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 47 [1], Seite 78-87.
- Maschio, Giuseppe; Alberti, Daniele; Janin, Gérard; Locatelli, Francesco; Mann, Johannes F. E.; Motolese, Mario; Ponticelli, Claudio; Ritz, Eberhard und

- Zucchelli, Pietro (1996): Effect of the Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor Benazepril on the Progression of Chronic Renal Insufficiency, *New England Journal of Medicine* 334 [15], Seite 939-945. URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199604113341502> 21.10.2011
- Miralles, M.; Cairols, M.; Cotillas, J.; Gimenez, A. und Santiso, A. (1996): Value of Doppler parameters in the diagnosis of renal artery stenosis, *J Vasc Surg* 23 [3], Seite 428-35.
- Mogensen, C. E. (1987): Microalbuminuria as a predictor of clinical diabetic nephropathy, *Kidney Int* 31 [2], Seite 673-89.
- Mogensen, C. E. (2005): New concepts in blood pressure-lowering management in diabetic patients: the case for early ACE inhibitor combination therapy with diuretics, *J Hum Hypertens* 19 Suppl 1, Seite S15-20.
- Mogensen, C. E.; Solling, K. und Vittinghus, E. (1981): Studies on mechanisms of proteinuria using amino-acid-induced inhibition of tubular reabsorption in normal and diabetic man, *Contrib Nephrol* 26, Seite 50-65.
- Munikrishnappa, Devraj (2009): Limitations of Various Formulae and Other Ways of Assessing GFR in the Elderly: Is There a Role for Cystatin C?, *Geriatric Nephrology Curriculum*, Seite S.1-6. URL: http://www.asn-online.org/education_and_meetings/geriatrics/Chapter6.pdf 16.12.2011
- Newman, B; Selby, JV; King, MC; Slemenda, C ; Fabsitz, R und Friedman, GD (1987): Concordance for type 2 (non-insulindependent) diabetes mellitus in male twins, *Diabetologia* 30 [10], Seite 763-768.
- Ninomiya, T.; Perkovic, V.; de Galan, B. E.; Zoungas, S.; Pillai, A.; Jardine, M.; Patel, A.; Cass, A.; Neal, B.; Poulter, N.; Mogensen, C. E.; Cooper, M.; Marre, M.; Williams, B.; Hamet, P.; Mancina, G.; Woodward, M.; Macmahon, S. und Chalmers, J. (2009): Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes, *J Am Soc Nephrol* 20 [8], Seite 1813-21.
- NKF (2010): CKD guidelines, 21.10.2011, http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_commentaries.cfm#guidelines, 21.10.2011,
- NKF, Leitlinien der Nationalen Nierenstiftung der USA (2002): Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease, 14.05.2008, <http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/Clinical> 14.05.2008,
- Orth, S. R.; Ritz, E. und Schrier, R. W. (1997): The renal risks of smoking, *Kidney Int* 51 [6], Seite 1669-77.
- Ott, P.; Benke, I.; Stelzer, J.; Kohler, C. und Hanefeld, M. (2009): ["Diabetes in Germany"(DIG) study. A prospective 4-year-follow-up study on the quality of treatment for type 2 diabetes in daily practice], *Dtsch Med Wochenschr* 134 [7], Seite 291-7.

- Pan, C. Y.; Ho, L. T.; Soegondo, S.; Prodjosudjadi, W.; Suwanwalaikorn, S.; Lim, S. C.; Chan, T. M.; Chow, K. W.; Thoenes, M. und Choi, D. S. (2008): Prevalence of albuminuria and cardiovascular risk profile in a referred cohort of patients with type 2 diabetes: an Asian perspective, *Diabetes Technol Ther* 10 [5], Seite 397-403.
- Parving, Hans-Henrik; Lehnert, Hendrik; Br  chner-Mortensen, Jens; Gomis, Ramon; Andersen, Steen und Arner, Peter (2001): The Effect of Irbesartan on the Development of Diabetic Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes, *New England Journal of Medicine* 345 [12], Seite 870-878. URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa011489> 21.10.2011
- Pedrinelli, R.; Dell'Omo, G.; Di Bello, V.; Pontremoli, R. und Mariani, M. (2002): Microalbuminuria, an integrated marker of cardiovascular risk in essential hypertension, *J Hum Hypertens* 16 [2], Seite 79-89.
- Penno, G.; Solini, A.; Bonora, E.; Fondelli, C.; Orsi, E.; Zerbini, G.; Trevisan, R.; Vedovato, M.; Gruden, G.; Cavalot, F.; Cignarelli, M.; Laviola, L.; Morano, S.; Nicolucci, A. und Pugliese, G. (2011): Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes, *J Hypertens* 29 [9], Seite 1802-1809.
- Pinto-Sietsma, S. J.; Mulder, J.; Janssen, W. M.; Hillege, H. L.; de Zeeuw, D. und de Jong, P. E. (2000): Smoking is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons, *Ann Intern Med* 133 [8], Seite 585-91.
- Pontremoli, R.; Sofia, A.; Tirota, A.; Ravera, M.; Nicoletta, C.; Viazi, F.; Magnasco, A.; Del Sette, M.; Martinoli, C. und Deferrari, G. (1996): Microalbuminuria is associated with a worse cardiovascular risk profile and target organ damage in essential hypertension, *Contrib Nephrol* 119, Seite 115-20.
- Radermacher, J.; Chavan, A.; Schaffer, J.; Stoess, B.; Vitzthum, A.; Kliem, V.; Rademaker, J.; Bleck, J.; Gebel, M. J.; Galanski, M. und Brunkhorst, R. (2000): Detection of significant renal artery stenosis with color Doppler sonography: combining extrarenal and intrarenal approaches to minimize technical failure, *Clin Nephrol* 53 [5], Seite 333-43.
- Radermacher, J. und Haller, H. (2003): The right diagnostic work-up: investigating renal and renovascular disorders, *J Hypertens Suppl* 21 [2], Seite S19-24.
- Remuzzi G Fau - Brenner, B. M. (1997): Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy, *The Lancet* 349 [9069], Seite 1857-1863. URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673696114458> 21.10.2011
- Retnakaran, R.; Cull, C. A.; Thorne, K. I.; Adler, A. I. und Holman, R. R. (2006): Risk Factors for Renal Dysfunction in Type 2 Diabetes; UKPDS 74, *Diabetes* 55 [6], Seite 1832-1839. URL: <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/55/6/1832.abstract> 28.12.2011

- Riehl, J.; Fritz, A. und Sieberth, H. G. (1997): The use of duplex sonography in the diagnosis of renal artery stenosis, *Eur J Med Res* 2 [1], Seite 14-22.
- Riehl, J.; Schmitt, H.; Bongartz, D.; Bergmann, D. und Sieberth, H. G. (1997): Renal artery stenosis: evaluation with colour duplex ultrasonography, *Nephrol Dial Transplant* 12 [8], Seite 1608-14.
- Rigalleau, V.; Lasseur, C.; Raffaitin, C.; Beauvieux, M. C.; Barthe, N.; Chauveau, P.; Combe, C. und Gin, H. (2007): Normoalbuminuric renal-insufficient diabetic patients: a lower-risk group, *Diabetes Care* 30 [8], Seite 2034-9.
- Ritz, E. und Tarng, D. C. (2001): Renal disease in type 2 diabetes, *Nephrology, Dialysis, Transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 16 Suppl 5, Seite 11-8.
- Ritz, E.; Viberti, G. C.; Ruilope, L. M.; Rabelink, A. J.; Izzo, J. L., Jr.; Katayama, S.; Ito, S.; Mimran, A.; Menne, J.; Rump, L. C.; Januszewicz, A. und Haller, H. (2010): Determinants of urinary albumin excretion within the normal range in patients with type 2 diabetes: the Randomised Olmesartan and Diabetes Microalbuminuria Prevention (ROADMAP) study, *Diabetologia* 53 [1], Seite 49-57.
- Romundstad, S.; Holmen, J.; Hallan, H.; Kvenild, K. und Ellekjaer, H. (2003): Microalbuminuria and all-cause mortality in treated hypertensive individuals: does sex matter? The Nord-Trøndelag Health Study (HUNT), Norway, *Circulation* 108 [22], Seite 2783-9.
- Ruggenenti, P.; Gambarà, V.; Perna, A.; Bertani, T. und Remuzzi, G. (1998): The nephropathy of non-insulin-dependent diabetes: predictors of outcome relative to diverse patterns of renal injury, *J Am Soc Nephrol* 9 [12], Seite 2336-43.
- Schatz, H. (2009): [2008--The year of the big studies about the therapy of type-2-diabetes. ACCORD, ADVANCE, VADT, and the UKPDS 10-year follow-up data], *MMW Fortschr Med* 151 [12], Seite 42-3.
- Schwerk, W. B.; Restrepo, I. K. und Prinz, H. (1993): [Semiquantitative analysis of intrarenal arterial Doppler flow spectra in healthy adults], *Ultraschall Med* 14 [3], Seite 117-22.
- Schwerk, W. B.; Restrepo, I. K.; Stellwaag, M.; Klose, K. J. und Schade-Brittinger, C. (1994): Renal artery stenosis: grading with image-directed Doppler US evaluation of renal resistive index, *Radiology* 190 [3], Seite 785-90.
- Silbernagl, S (2001): Die Funktion der Nieren, R Klinke, S Silbernagl, *Lehrbuch der Physiologie* Seite 287-336, Georg Thieme Verlag, Stuttgart - New York.
- So, W. Y.; Kong, A. P.; Ma, R. C.; Ozaki, R.; Szeto, C. C.; Chan, N. N.; Ng, V.; Ho, C. S.; Lam, C. W.; Chow, C. C.; Cockram, C. S.; Chan, J. C. und Tong, P. C. (2006): Glomerular filtration rate, cardiorenal end points, and all-cause mortality in type 2 diabetic patients, *Diabetes Care* 29 [9], Seite 2046-52.

- Steffes, M. W. und Mauer, S. M. (1984): Diabetic glomerulopathy in man and experimental animal models, *Int Rev Exp Pathol* 26, Seite 147-75.
- Tervaert, T. W.; Mooyaart, A. L.; Amann, K.; Cohen, A. H.; Cook, H. T.; Drachenberg, C. B.; Ferrario, F.; Fogo, A. B.; Haas, M.; de Heer, E.; Joh, K.; Noel, L. H.; Radhakrishnan, J.; Seshan, S. V.; Bajema, I. M. und Bruijn, J. A. (2010): Pathologic classification of diabetic nephropathy, *J Am Soc Nephrol* 21 [4], Seite 556-63.
- Thomas, M. C.; Macisaac, R. J.; Jerums, G.; Weekes, A.; Moran, J.; Shaw, J. E. und Atkins, R. C. (2009): Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment co-existing with NIDDM [NEFRON] 11), *Diabetes Care* 32 [8], Seite 1497-502.
- Tonelli, M.; Wiebe, N.; Culeton, B.; House, A.; Rabbat, C.; Fok, M.; McAlister, F. und Garg, A. X. (2006): Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review, *J Am Soc Nephrol* 17 [7], Seite 2034-47.
- Tong, P. C.; Kong, A. P.; So, W. Y.; Yang, X.; Ng, M. C.; Ho, C. S.; Ma, R. C.; Ozaki, R.; Ng, V.; Chow, C. C.; Lam, C. W.; Chan, J. C. und Cockram, C. S. (2007): Interactive effect of retinopathy and macroalbuminuria on all-cause mortality, cardiovascular and renal end points in Chinese patients with Type 2 diabetes mellitus, *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 24 [7], Seite 741-6.
- Tsalamandris, C.; Allen, T. J.; Gilbert, R. E.; Sinha, A.; Panagiotopoulos, S.; Cooper, M. E. und Jerums, G. (1994): Progressive decline in renal function in diabetic patients with and without albuminuria, *Diabetes* 43 [5], Seite 649-55.
- U K Prospective Diabetes Study Group, UKPDS (1993): X. Urinary albumin excretion over 3 years in diet-treated Type 2, (non-insulin-dependent) diabetic patients, and association with hypertension, hyperglycaemia and hypertriglyceridaemia, *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS)*, *Diabetologia* 36 [10], Seite 1021-1029. URL: <http://dx.doi.org/10.1007/BF02374494> 21.10.2011
- van der Pijl, J. W.; Daha, M. R.; van den Born, J.; Verhagen, N. A.; Lemkes, H. H.; Bucala, R.; Berden, J. H.; Zwinderman, A. H.; Bruijn, J. A.; van Es, L. A. und van der Woude, F. J. (1998): Extracellular matrix in human diabetic nephropathy: reduced expression of heparan sulphate in skin basement membrane, *Diabetologia* 41 [7], Seite 791-8.
- Volhard, F (1923): Der arterielle Hochdruck, *Dtsch Ges Inn Med* 35, Seite 134.
- Völzke, Henry; Neuhauser, Hanne; Moebus, Susanne; Baumert, Jens; Berger, Klaus; Stang, Andreas; Ellert, Ute; Werner, André und Döring, Angela (2006): Rauchen: Regionale Unterschiede in Deutschland, *Dtsch Arztebl* 103 [42], Seite 2784-. URL: <http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?id=53157> 27.12.2011

- WHO, Expert Committee on Diabetes Mellitus (1965): Diabetes mellitus, Report of a WHO expert committee Tech Rep Ser 310 (1965) 1-44, 21.10.2011, [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO TRS 310.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_310.pdf), 21.10.2011,
- Wikipedia, Autoren (2011): Glomeruläre Filtrationsrate, Wikipedia, Die freie Enzyklopädie, 2011, 85987534, 3. März 2011, 09:20 UTC [http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Glomerul%C3%A4re Filtrationsrate&oldid=85987534](http://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Glomerul%C3%A4re_Filtrationsrate&oldid=85987534) 5. März 2011, 21:46 UTC
- Xu, Stanley; Shetterly, Susan; Powers, David; Raebel, Marsha A.; Tsai, Thomas T.; Ho, P. Michael und Magid, David (2012): Extension of Kaplan-Meier Methods in Observational Studies with Time-Varying Treatment, Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 15 [1], Seite 167-174. URL: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1098301511015634?showall=true>
- Yeh, H. C.; Duncan, B. B.; Schmidt, M. I.; Wang, N. Y. und Brancati, F. L. (2010): Smoking, smoking cessation, and risk for type 2 diabetes mellitus: a cohort study, Ann Intern Med 152 [1], Seite 10-7.
- Yokoyama, Hiroki; Sone, Hirohito; Oishi, Mariko; Kawai, Koichi; Fukumoto, Yoshihide; Kobayashi, Masashi und on behalf of Japan Diabetes Clinical Data Management Study, Group (2009): Prevalence of albuminuria and renal insufficiency and associated clinical factors in type 2 diabetes: the Japan Diabetes Clinical Data Management study (JDDM15), Nephrology Dialysis Transplantation 24 [4], Seite 1212-1219. URL: <http://ndt.oxfordjournals.org/content/24/4/1212.abstract> 21.10.2011
- Zeller, T.; Frank, U.; Spath, M. und Roskamm, H. (2001): [Color duplex ultrasound imaging of renal arteries and detection of hemodynamically relevant renal artery stenoses], Ultraschall Med 22 [3], Seite 116-21.
- Zoungas, Sophia; Patel, Anushka; Chalmers, John; de Galan, Bastiaan E.; Li, Qiang; Billot, Laurent; Woodward, Mark; Ninomiya, Toshiharu; Neal, Bruce; MacMahon, Stephen; Grobbee, Diederick E.; Kengne, Andre Pascal; Marre, Michel und Heller, Simon (2010): Severe Hypoglycemia and Risks of Vascular Events and Death, New England Journal of Medicine 363 [15], Seite 1410-1418. URL: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1003795> 08.08.2014

Erklärung

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Til Leimbach, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Untersuchungen zum Stellenwert der Albuminurie in der Diagnostik und Prognose der Nephropathie beim niereninsuffizienten Typ 2 Diabetiker“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum : 01.03.2014

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Til Leimbach hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Til Leimbach, Sabine Aign, Joachim Kron: „Renale und kardiovaskuläre Prognose des niereninsuffizienten Typ-2-Diabetikers mit und ohne Albuminurie - eine prospektive Untersuchung“, Poster P139 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie in Göttingen, 2009

Beitrag im Einzelnen: erste Aufarbeitung und Zusammenstellung der Daten der Praxisbeobachtung, Erstautor

Publikation 2: J. Kron, T. Leimbach, J. Czerny: Poster „Die Albuminurie ist kein ausreichend sensitiver Parameter für die Diagnostik einer Nephropathie beim Typ-2-Diabetiker“, Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie in Tübingen, 2008

Beitrag im Einzelnen: Aufarbeitung und Zusammenstellung der Daten der RI-Messung in der Praxisbeobachtung, Berechnungen und Tabellen, Co-Autor

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Danksagung

Für das Gelingen dieser Arbeit muss ich in erster Linie allen Kollegen des Nierenzentrums Köpenick danken. Zum einen für die langjährige Zusammenarbeit bei der Betreuung der hier untersuchten Patienten und natürlich auch für die Zeit, die sie mir, neben der Tätigkeit in der nephrologischen Praxis und Dialyse zum Erstellen der Arbeit, ermöglichten.

An dieser Stelle will ich mich vor allem und mit großer Achtung bei meinem langjährigen Kollegen und ehemaligen ärztlichen Leiter Dr. med. Joachim Kron bedanken. Ohne sein Insistieren und unermüdliches Motivieren wäre diese Arbeit nicht so zustanden gekommen. Bei vielen Fragen stand er immer mit Rat zur Seite. Dankbar bin ich auch allen lieben Menschen in meiner näheren Umgebung, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit über eine lange Zeit unterstützten.

Zu Dank bin ich auch meinem Doktorvater PD Dr. med. Andreas Kahl verpflichtet, für die selbstlose fachliche Betreuung dieser Arbeit im Promotionsverfahren.

**Lebenslauf (in der elektronischen Version nicht
veröffentlicht)**

Publikationsliste

Kahl, A. A.; Grosse-Siestrup, C.; Kahl, K. A., Leimbach, T., et al. (1994): Reduction of exit-site infections in peritoneal dialysis by local Applikation of metallic silver: a preliminary report, Perit Dial Int 14 (2), Seite 177-80.

Kron, J. und Leimbach, T. (2006): Progressionshemmung durch kombinierte Behandlung mit ACE-Hemmern und Angiotensinrezeptorblockern bei Glomerulonephritis mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz, Nieren- und Hochdruckkrankheiten, 35, 0300-5224,

Leimbach; Aign und Kron (2009): Renale und kardiovaskuläre Prognose des niereninsuffizienten Typ-2-Diabetikers mit und ohne Albuminurie - eine prospektive Untersuchung, Kongress für Nephrologie, Göttingen, 26.-29.09.2009, <https://www.aey-congresse.com/nephrokongress2009/%28X%281%29S%285iwxzfzsh53dki5t52krqqfaI%29%29/Beitrag.aspx?AID=1325> Access-Datum: 08.07.2013

Klein-Weigel, P.; Richter, J.; Arendt, U., Leimbach, T., et al. (2011): Quality management in the prophylaxis of venous thrombembolism--results of a survey including 464 medical and surgical patients, Vasa 40 (2), Seite 123-30.

Kron, J.; Kron, S.; Wenkel, R., Leimbach, T., et al. (2011): Extended daily on-line high-volume haemodiafiltration in septic multiple organ failure: a well-tolerated and feasible procedure, Nephrol Dial Transplant. Online

J. Kron; T. Leimbach; S. Aign; S. Kron P003 Eine einfache Methode zur Bestimmung des absoluten Blutvolumens bei Hämodialysepatienten <http://www.aey-congresse.com/nephrokongress2013/Sitzung.aspx?PSID=2320>
Access-Datum 01.12.2013

T. Leimbach; J. Czerny; B. Urbach; J. Kron; U. Thieme; C. Engler; A. Jordan¹; M. Naundorf¹; S. Aign: P 008: Aktives Shunt-Monitoring und frühzeitige elektive Interventionen verhindern Shunt-Verschlüsse <http://www.aey-congresse.com/nephrokongress2013/Sitzung.aspx?PSID=2320> Access-Datum 01.12.2013

J. Kron; S. Kron¹; D. Schneditz²; T. Leimbach; H.-U. Schuhmacher³; R. Wenkel; U. Thieme; H. Kern³; S. Aign P196: Blutvolumen-Monitoring in der Intensivmedizin: Der Schlüssel zur Verbesserung der Prognose von Patienten im septischen Schock? <http://www.aey-congresse.com/nephrokongress2013/Sitzung.aspx?PSID=2320>

Access-Datum 01.12.2013

J. Kron; R. Wenkel; S. Kron¹; T. Leimbach; S. Aign: Unterschiede zwischen optischer und Ultraschall-Methode bei der Bestimmung des relativen Blutvolumens im Natrium-Profil P100: <http://www.aey-congresse.com/nephrokongress2012/%28X%281%29S%282plmgciayq0rp05u3x35fd2l%29%29/Sitzung.aspx?PSID=1919> Access-Datum 01.12.2013

T. Leimbach; R. Wenkel; J. Kron; S. Aign: Stabilisierung des Blutvolumens durch Gabe von osmotisch wirksamen Substanzen? P111: <http://www.aey-congresse.com/nephrokongress2012/%28X%281%29S%282plmgciayq0rp05u3x35fd2l%29%29/Sitzung.aspx?PSID=1919> Access-Datum 01.12.2013

Anhang

Häufigkeit der Albuminurie und der Komorbidität bei Stadium 2 gegenüber Stadium 3 oder höher der Nierenkrankheit bei Diabetes mellitus Typ 2

In der vorliegenden Untersuchung wurden 277 Patienten mit einer eGFR \leq 90 ml/min identifiziert, von denen diejenigen mit einer eGFR $<$ 60 ml/min langfristig nachbeobachtet wurden. Die Patienten mit einer eGFR \geq 60 ml/min erhielten ebenfalls die vollständige Eingangsdatenerhebung, wurden dann aber hausärztlich weiterbetreut. Im Anhang werden diese beiden Gruppen kurz charakterisiert.

Bei den 182 untersuchten Typ 2 Diabetikern mit einer eGFR unter 60 ml/min hatten 67,5 % (n = 123) eine Albuminurie von mindestens 20 mg/l.

In der Gruppe der 95 Patienten mit einer eGFR zwischen 60 und 90 ml/min lag der Anteil der Diabetiker mit Albuminurie \geq 20mg/l ebenfalls bei 64 % (n = 61).

Die Prävalenz der kardiovaskulären Morbidität war unter den Diabetikern mit einer nur leicht eingeschränkten Nierenfunktion mit 54 % sehr hoch und stieg bei den niereninsuffizienten Patienten mit einer eGFR unter 60 ml/min auf 58 % an, dieser Unterschied ist nicht signifikant.

Schlechtere Nierenfunktion war ebenfalls mit einem nicht signifikanten Trend zur Zunahme der Retinopathiehäufigkeit assoziiert. Von 34 % bei eGFR \geq 60 ml/min auf 44 % bei eGFR $<$ 60 ml/min und bestehender Albuminurie \geq 20 mg/l, bei Albuminurie $<$ 20 mg/l von 21 % bei besserer Nierenfunktion auf 33 % bei schlechterer Nierenfunktion. Das bestätigt die Annahme dass schlechtere Nierenfunktion und höhere Albuminurie ein mehr an mikrovaskuläre Komplikationen bedeutet.

Bei Patienten mit einer stärkeren Nierenfunktionseinschränkung wurde signifikant häufiger ($p = 0,015$) ein erhöhter intrarenaler Widerstandsindex von $\geq 0,8$ gemessen. Allerdings zeigten sich keine Unterschiede bei den gemessenen RI-Werten in Bezug auf die Albuminausscheidung.

Häufigkeit eines stark erhöhten renalen Widerstandsindex ($RI \geq 0,8$)

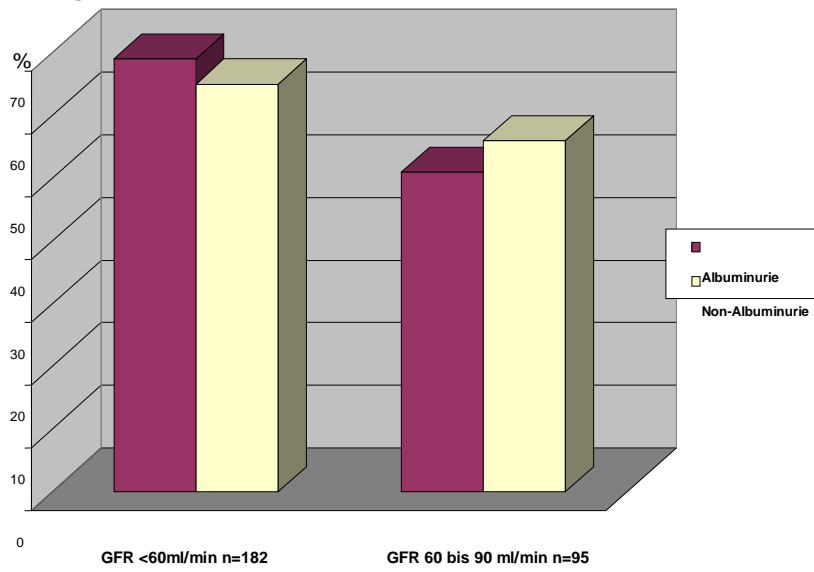


Abbildung 28: RI-Werte und Grad der Niereninsuffizienz in Prozent