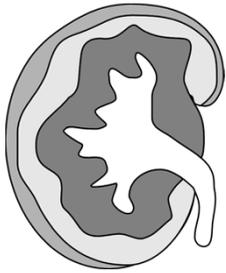


**Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum**

# **Diabetische Nephropathie**

**15.08.2017**

Dr. Lutz Fricke



**Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum**

# **Die diabetische Nephropathie ist weltweit die führende Ursache des terminalen Nierenversagens.**

Bei 40-63 % der in 2009 und 2010 dialysepflichtig gewordenen Patienten lag ein Diabetes mellitus ursächlich zu Grunde

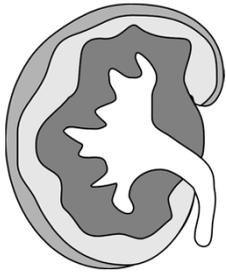
Collins et al. Am J Kidney Dis 2012; (Supp1): e1

# Typ-2-Diabetes: Nierenbeteiligung erhöht Mortalitätsrisiko

„... die mit Nierenbeteiligung führen im Wesentlichen zur erhöhten Mortalität von Typ-2-Diabetikern“.

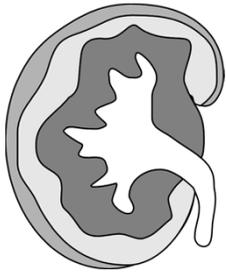
	Allgemeinbevölkerung	Typ 2 Diabetes ohne Nierenbeteiligung	Typ 2 Diabetes mit Mikroalbuminurie	Typ 2 Diabetes mit reduzierter Nierenleistung	Typ 2 Diabetes mit Mikroalbuminurie und reduzierter Nierenleistung
10 Jahres Mortalität	7,7%	11,8%	25,5%	31,6%	54,7%
Differenz zur Allgemeinbevölkerung		4,1%	17,8%	23,9%	47%

15.046 über 20 jährige Teilnehmer an NHANES III  
 Afkarian, M. et al.: Kidney Disease and Increased Mortality Risk in Type 2 Diabetes  
 J Am Soc Nephrol 24: 302-308, 2013



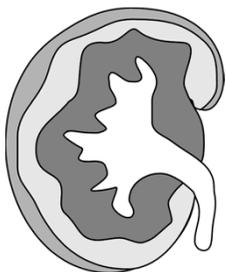
## **Risikofaktoren**

- Genetische Veranlagung
- Alter
- Blutdruck
- Glomeruläre Filtrationsrate
- Rasse
- Adipositas
- Rauchen



## Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

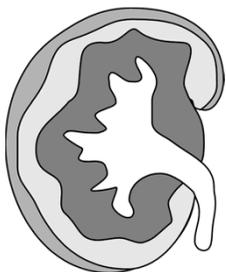
- Entwicklung und Progression werden beschleunigt durch
  - unzureichende BZ-Einstellung
  - Hypertonie
  - Rauchen
  - evtl. Anämie
  - erhöhte Eiweißzufuhr



## Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

### Pathogenese

1. Glomeruläre Hyperfiltration und Hypertension → Glomerulosklerose
2. Hyperglykämie und advanced glycation end products (AGEs) → mesangiale Zellvermehrung
3. Aktivierung von Zytokinen, profibrotischen Faktoren, Entzündungen und Wachstumsfaktoren
4. Verringerte Nephrinexpression
5. Geschädigte Podozyten-spezifische Insulinsignalübertragung



**Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum**

## **Verlauf Diabetes mellitus Typ 1 und Nephropathie**

Frühere Verläufe:

Nach 20 Jahren entwickeln 25-45% eine manifeste Nephropathie und 4 -17 % wurden dialysepflichtig

Aktuelle Verläufe:

Nach 15 Jahren lässt sich bei 20-30% eine Mikroalbuminurie nachweisen, davon entwickeln weniger als 50% eine manifeste diabetische Nephropathie

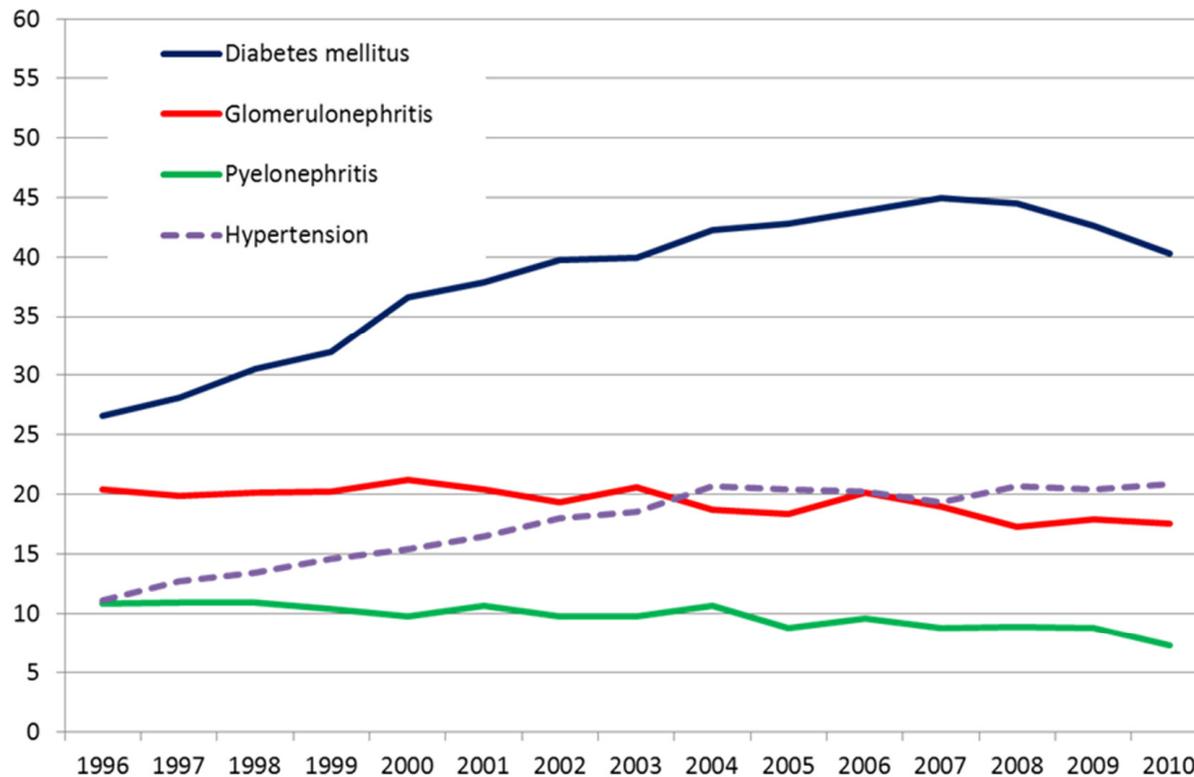
Dr. Lutz Fricke

# ESRD Incident cases in European countries



NDT 2015; Sep 11, pii: gfv327

Number per year

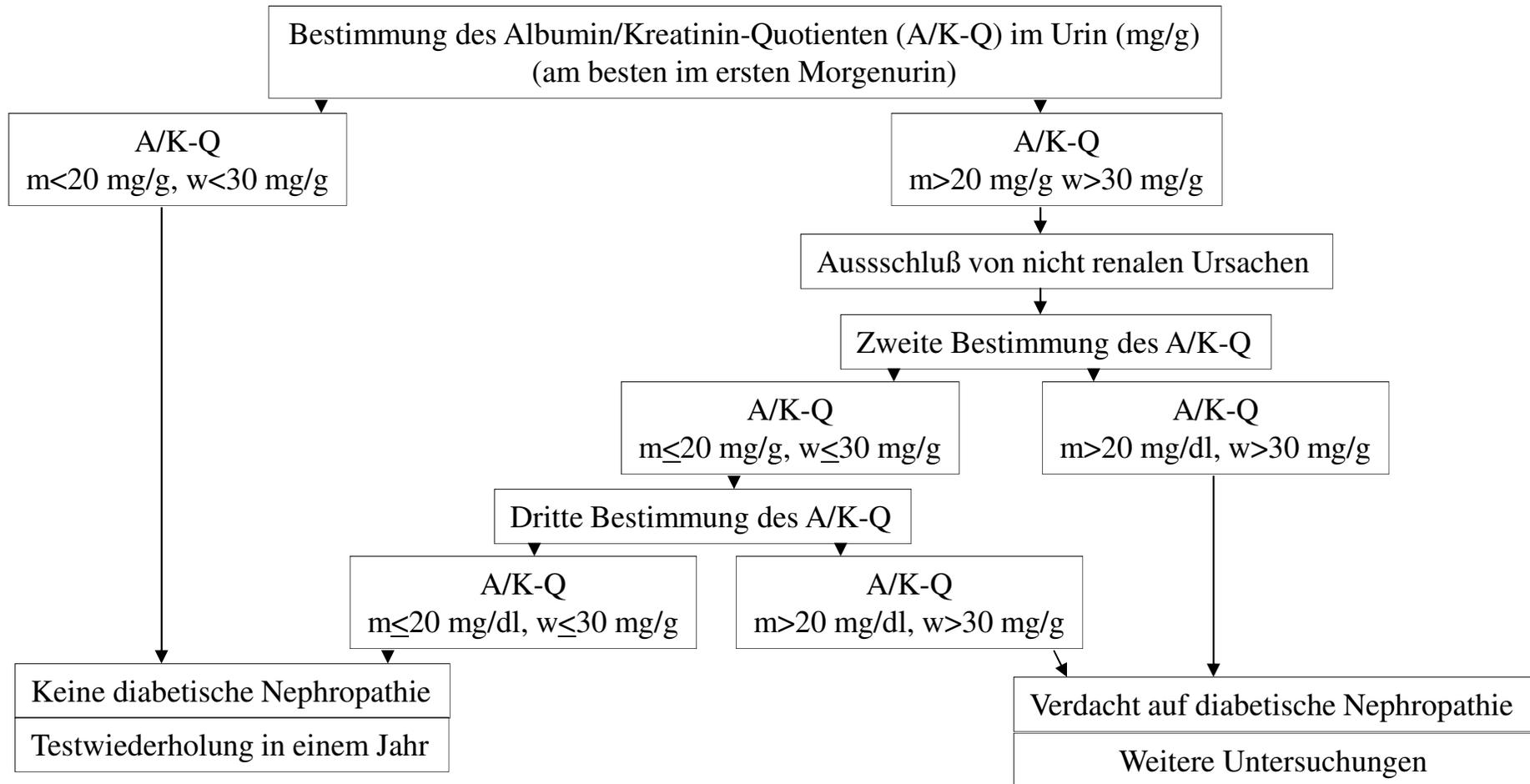


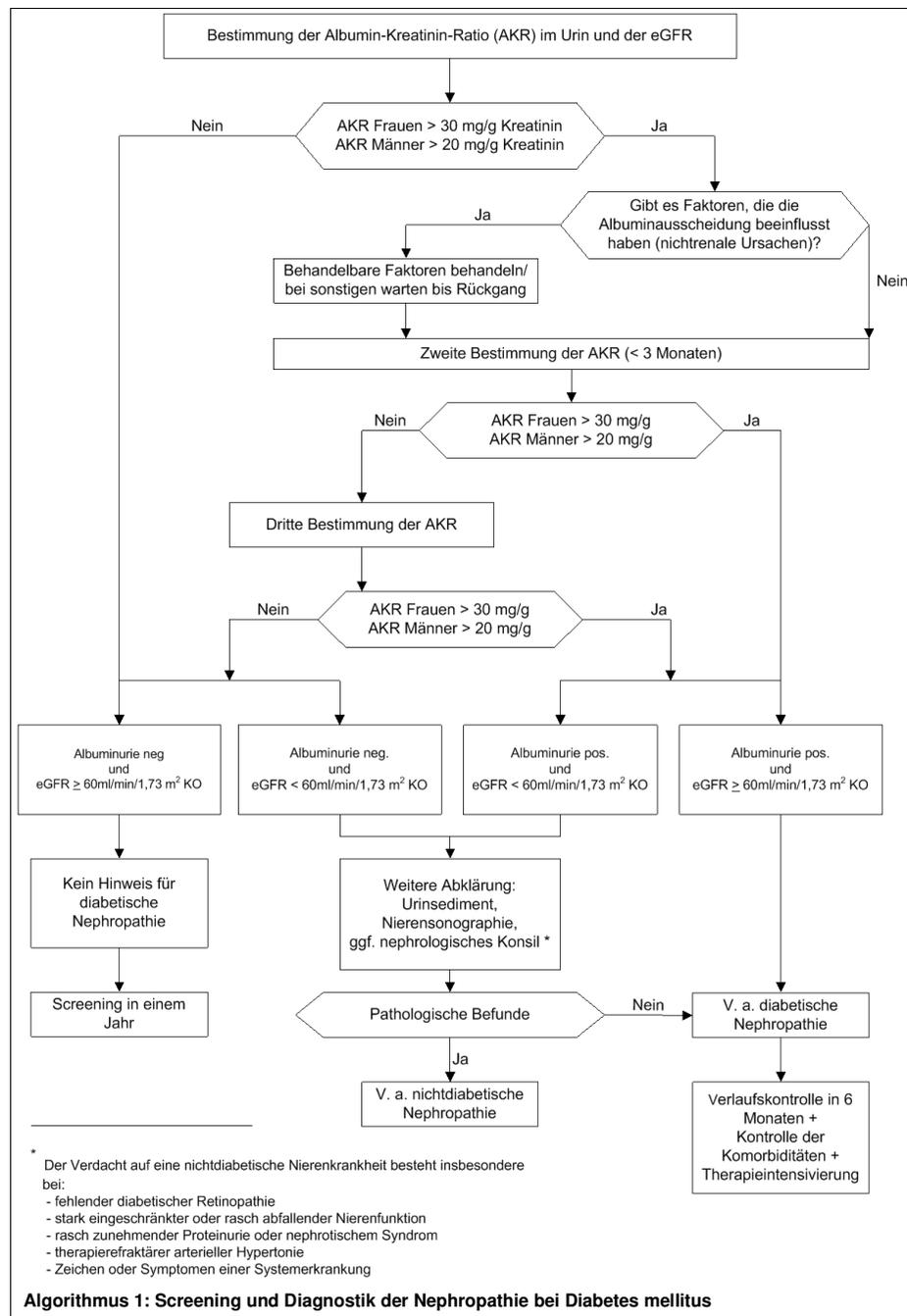
- Austria
- Belgium
- Denmark
- Finland
- Greece
- Iceland
- Norway
- Sweden
- Netherlands
- England
- Wales
- Scotland
- Spanish registries

..... a declining RRT incidence, particularly in patients aged 45-64 years, 65-74 years and secondary to diabetic nephropathy.

# Screening und Diagnose

Hasslacher C et al. Diabetische Nephropathie... Diabetologie 2012; 7:S99-102





# Nephropathie-Stadien und assoziierte Begleiterkrankungen

Stadium / Beschreibung	glomeruläre Filtrationsrate (ml / min)	Albumin / Kreatinin-Quotient im Urin (mg / g)	Bemerkungen
Nierenschädigung mit normaler Nierenfunktion			S-Kreatinin im Normbereich Blutdruck im Normbereich steigend oder Hypertonie
1 a Mikroalbuminurie	>90	♂ 20–200*; ♀ 30–300*	Dyslipidämie, raschere Progression von KHK, AVK, Retinopathie und Neuropathie
1 b Makroalbuminurie	>90	♂ >200*; ♀ >300*	
Nierenschädigung mit Niereninsuffizienz (NI)			S-Kreatinin grenzwertig oder erhöht, Hypertonie, Dyslipidämie, Hypoglykämie-Neigung
2 leichtgradige NI	60–89	♂ >200**; ♀ >300**	rasche Progression von KHK, AVK, Retinopathie u. Neuropathie.
3 mässiggradige NI	30–59	abnehmend	
4 hochgradige NI >	15–29	abnehmend	Anämie-Entwicklung, Störung des Knochenstoffwechsels
5 terminale NI	<15		

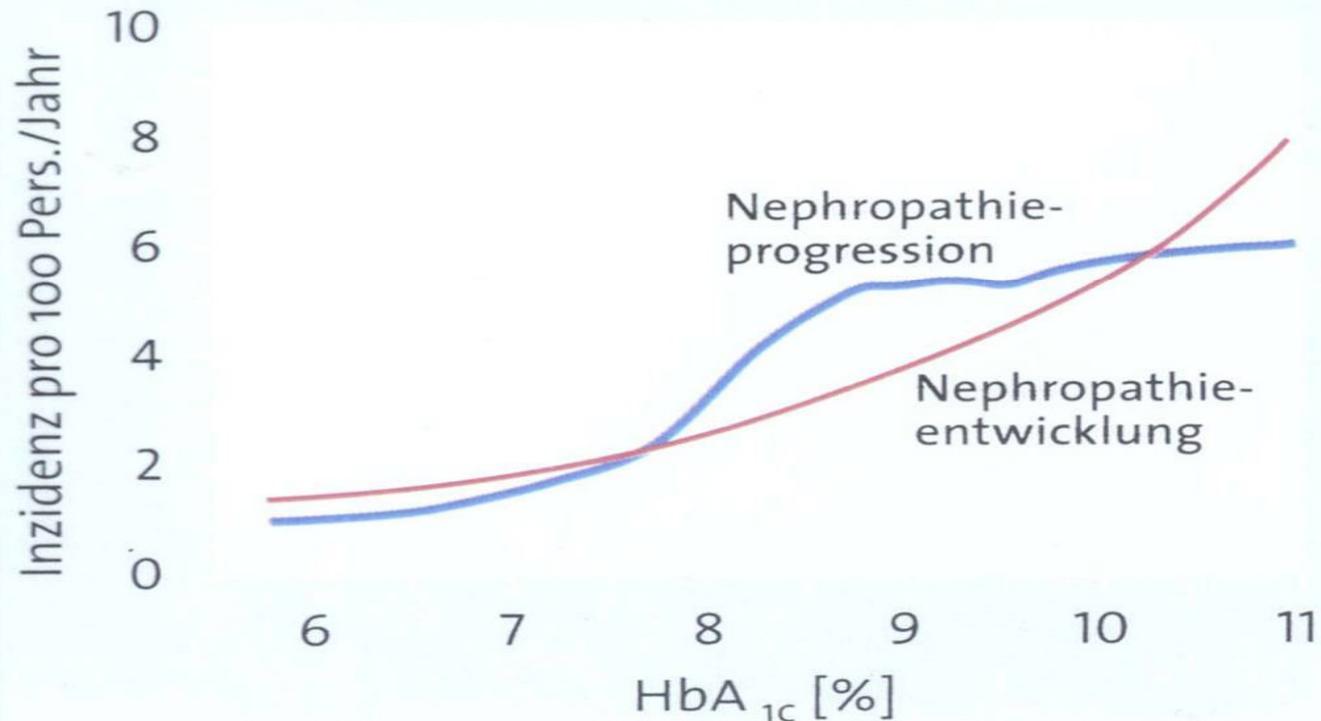
# KDIGO: Einteilung der Niereninsuffizienz

Composite ranking for relative risks by GFR and albuminuria (KDIGO 2009)

Composite ranking for relative risks by GFR and albuminuria (KDIGO 2009)				Albuminuria stages, description and range (mg/g)				
				A1		A2	A3	
				Optimal and high-normal		High	Very high and nephrotic	
				<10	10–29	30–299	300–1999	≥ 2000
GFR stages, description and range (ml/min per 1.73 m <sup>2</sup> )	G1	High and optimal	>105					
			90–104					
	G2	Mild	75–89					
			60–74					
	G3a	Mild-moderate	45–59					
	G3b	Moderate-severe	30–44					
	G4	Severe	15–29					
G5	Kidney failure	<15						

Abb. 4

### Nephropathie-Entwicklung und -Progression in Abhängigkeit der Stoffwechselkontrolle



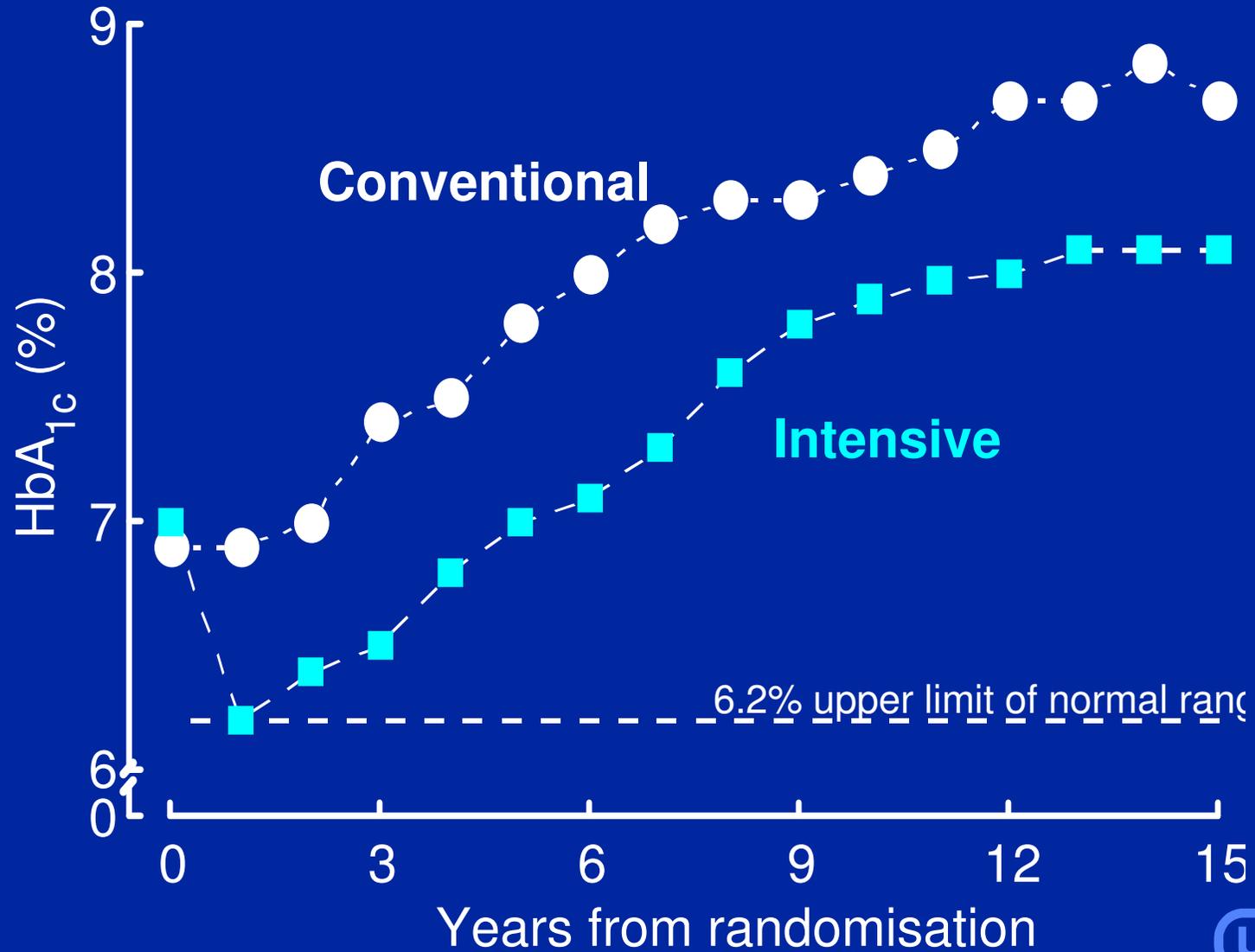
DCCT:

Risiko der Nephropathieentwicklung (rot)

und der Progression einer vorliegenden Nephropathie (blau)

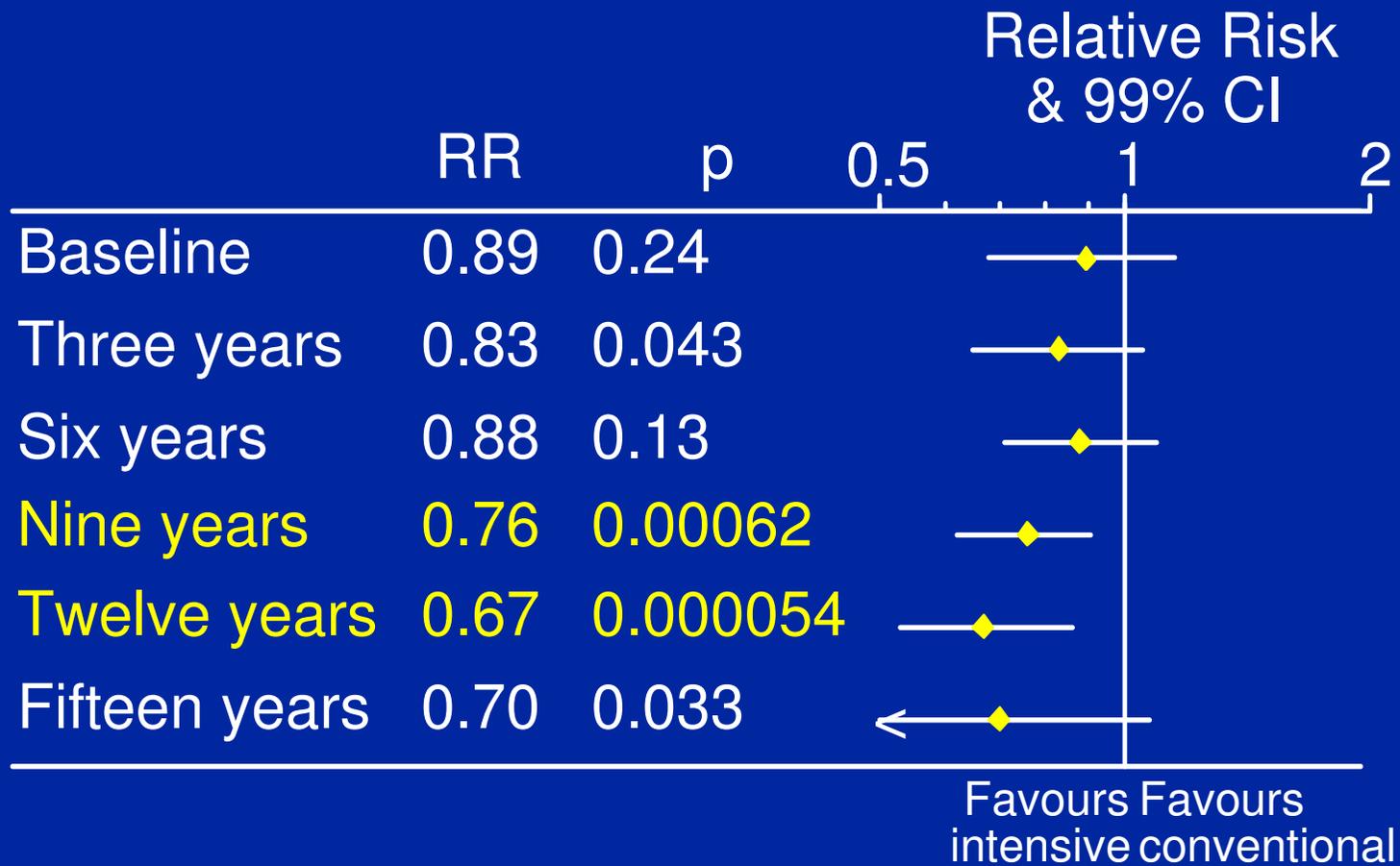
# HbA<sub>1c</sub>

cross-sectional, median values



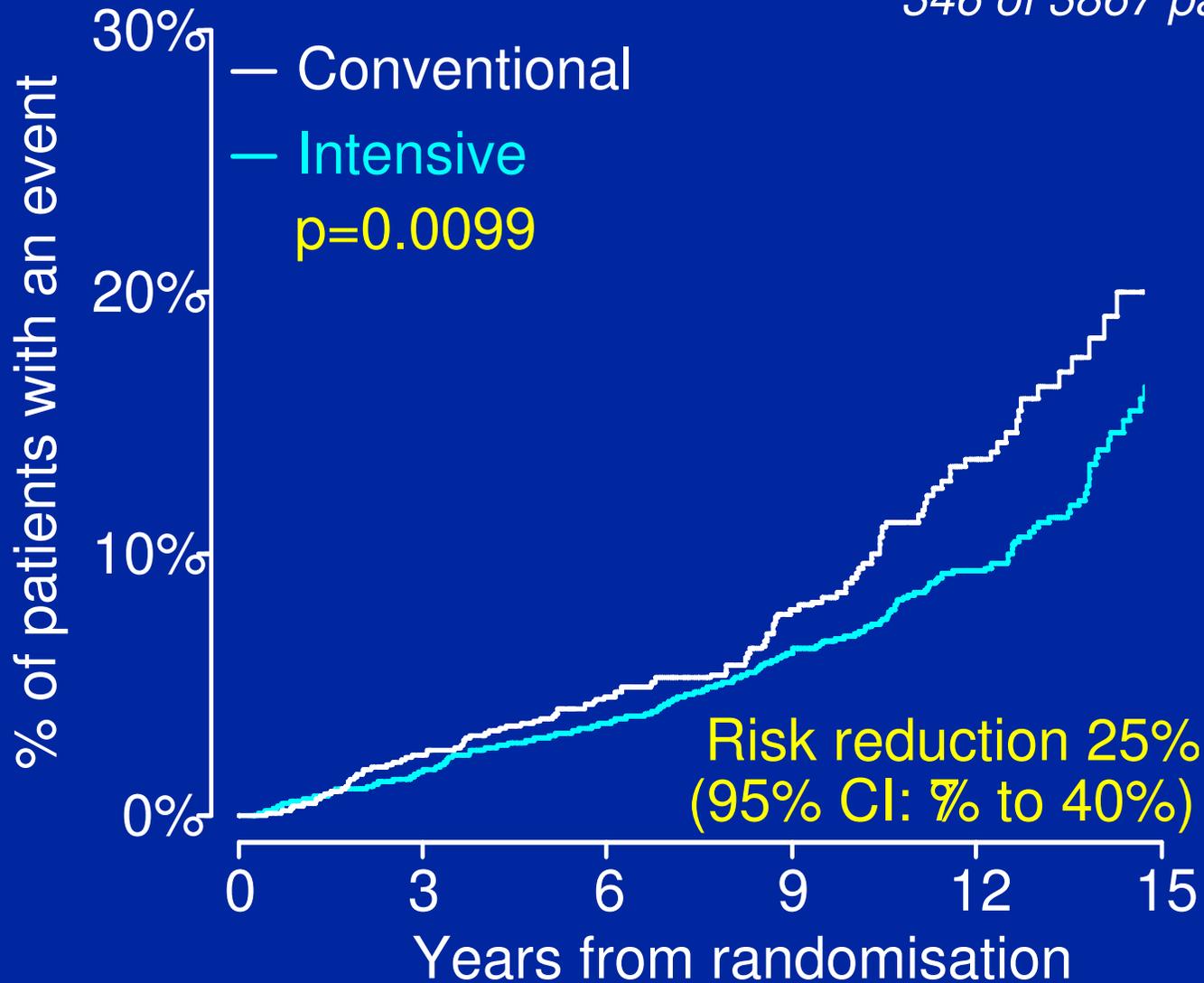
# Microalbuminuria

Urine albumin >50 mg/L

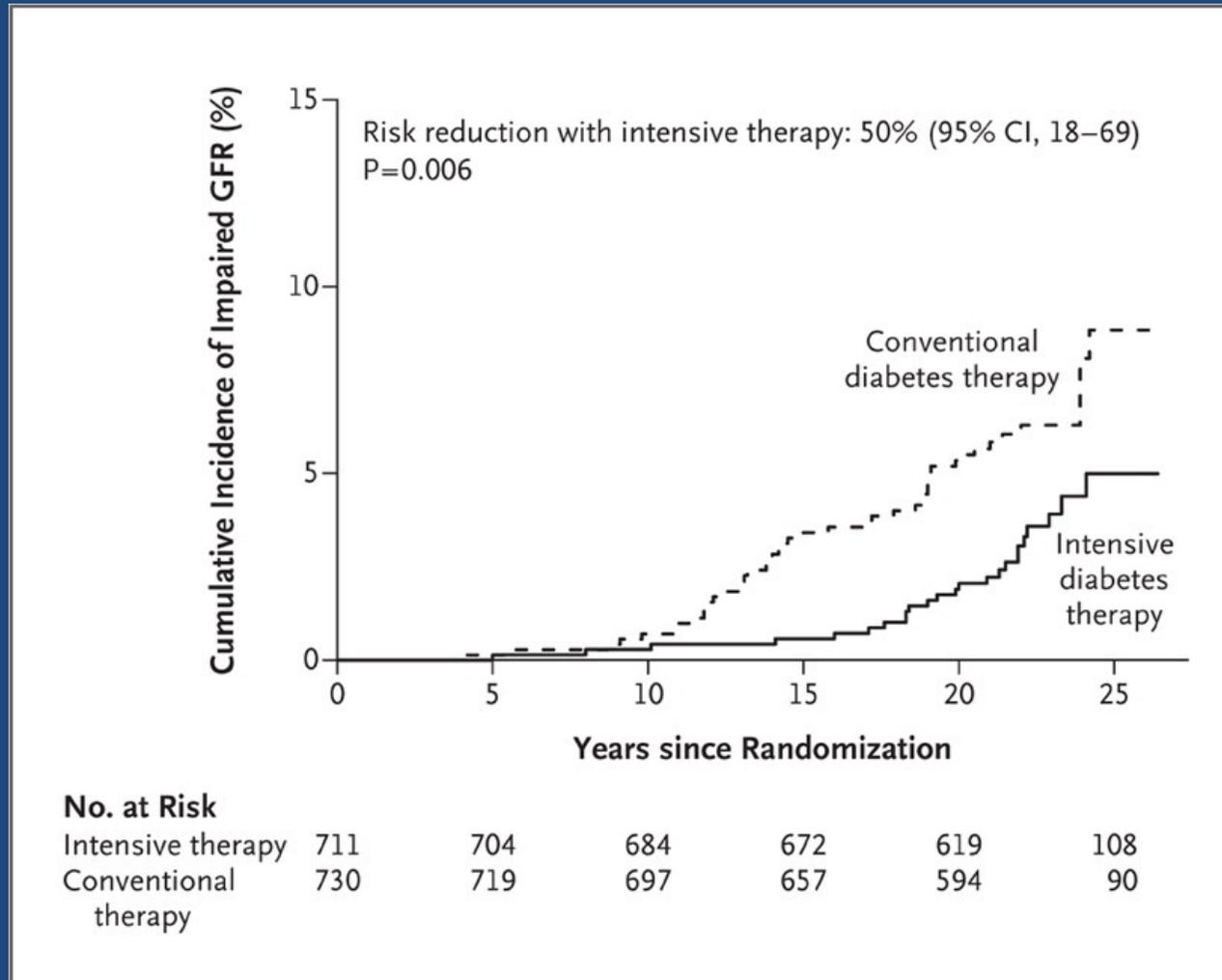


# Microvascular Endpoints (cumulative)

*renal failure or death, vitreous haemorrhage or photocoagulation*  
346 of 3867 patients (9%)



# Cumulative Incidence of an Impaired Glomerular Filtration Rate, According to Treatment Group.



# Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes

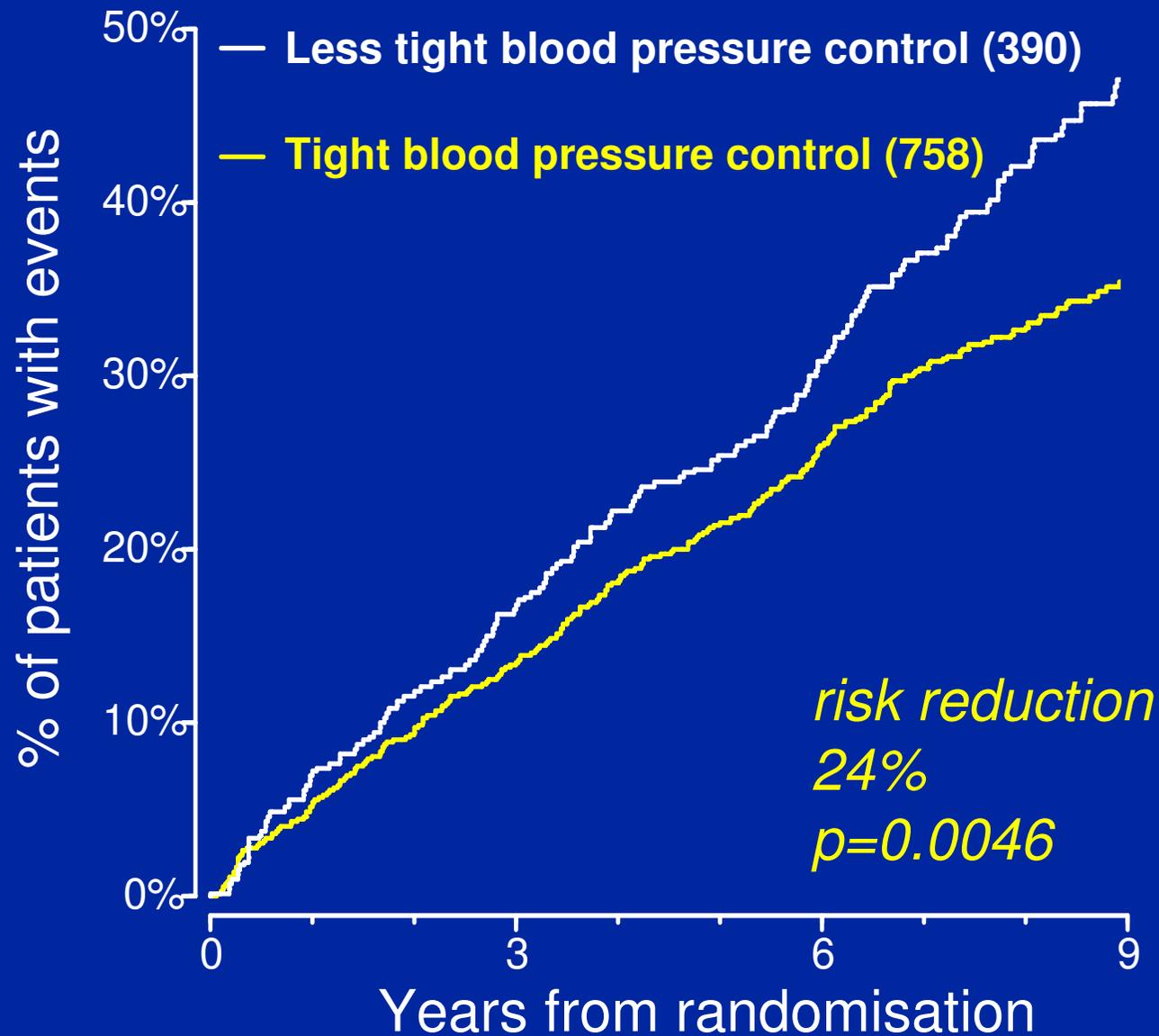
The ADVANCE Collaborative Group

- Eine intensivierete blutzuckersenkende Therapie (Glicazid und ggf. anderen Medikamenten), die den HbA1c auf 6,5 % absenkt, führte zu einer relativen Risikoreduktion von 10 % bezüglich des kombinierten Endpunktes von größeren makrovasculären und mikrovasculären Ereignissen,
- primär wegen einer rel. Risikoreduktion von 21 % bezüglich der Entstehung einer Nephropathie.

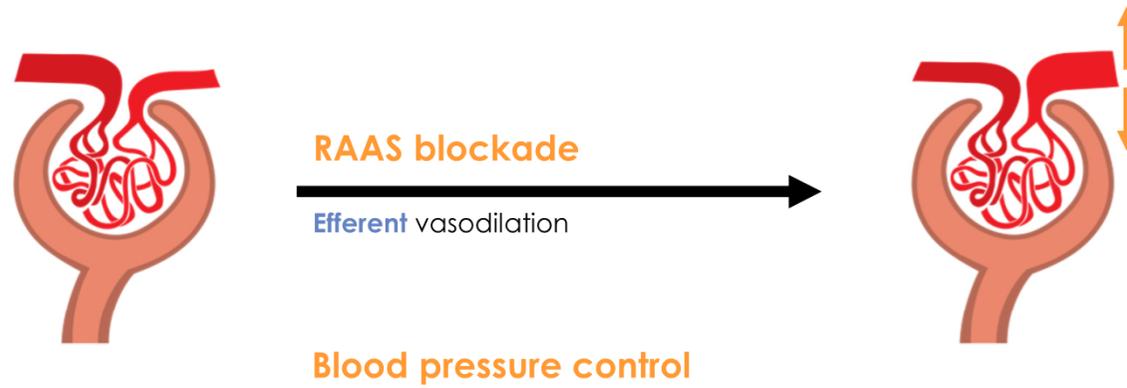


The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

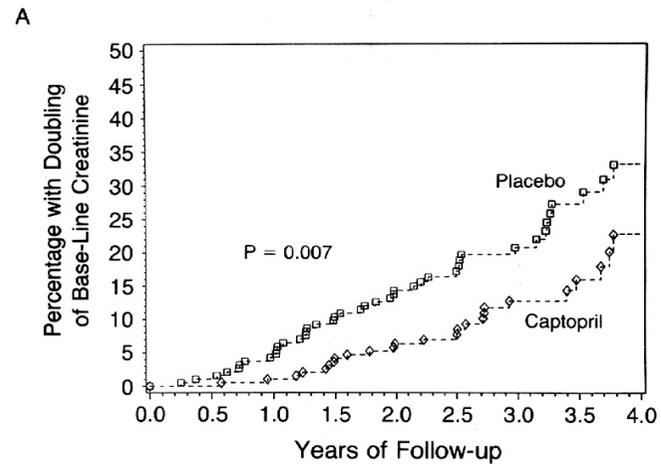
# Any diabetes-related endpoints



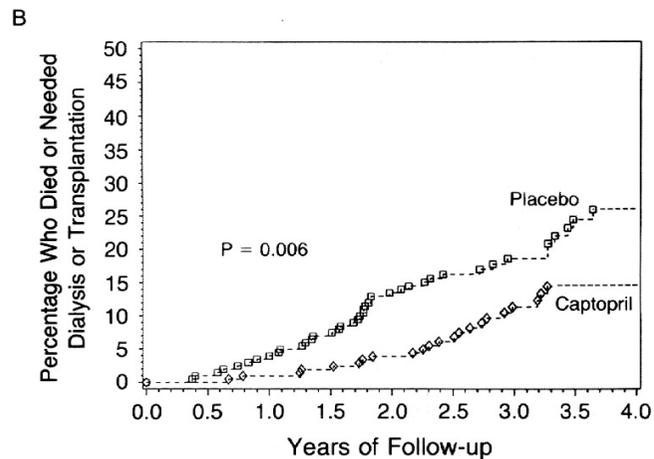
## Current treatment with RAS-Inhibitors



# Cumulative Incidence of Events in Patients with Diabetic Nephropathy in the Captopril and Placebo Groups.

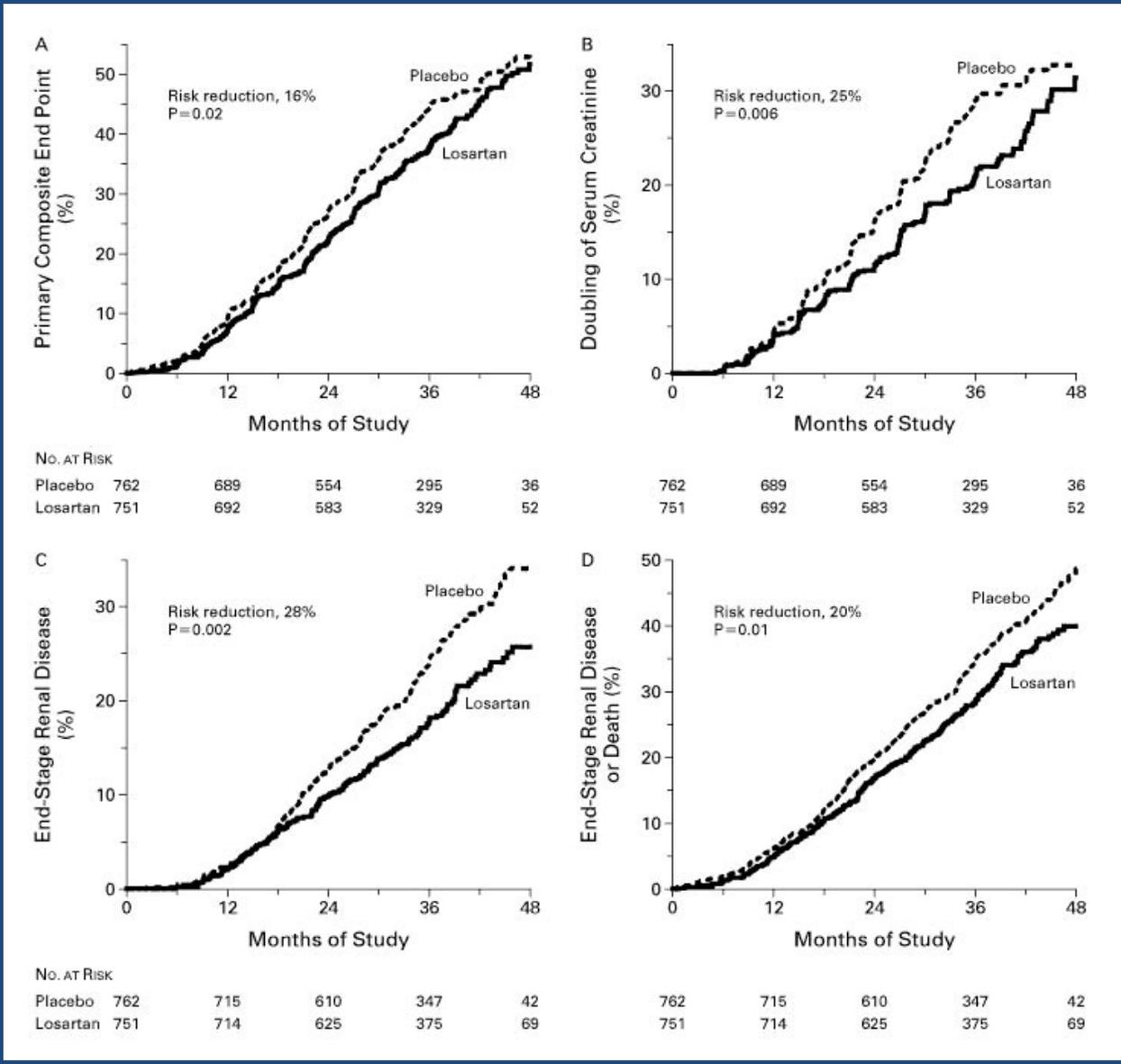


Placebo	202	184	173	161	142	99	75	45	22
Captopril	207	199	190	180	167	120	82	50	24



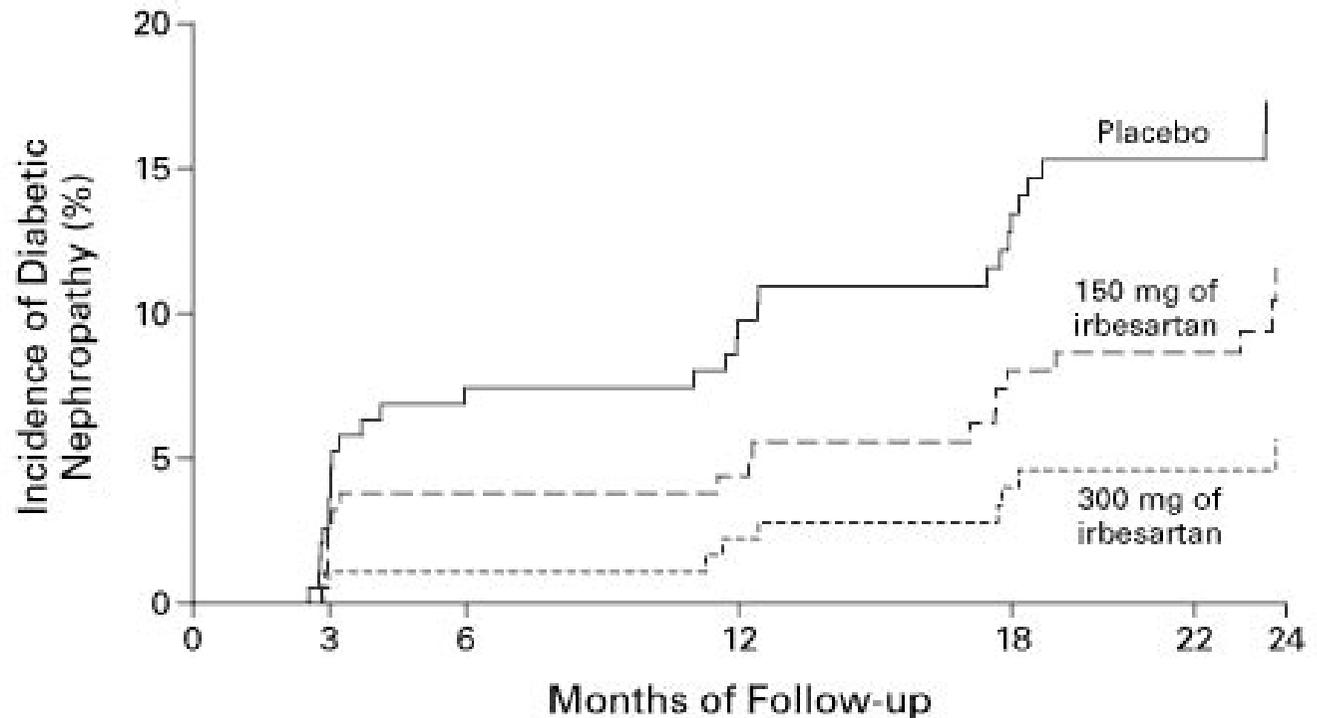
Placebo	202	198	192	186	171	121	100	59	26
Captopril	207	207	204	201	195	140	103	64	37

# RENAAL-Studie



# Incidence of Progression to Diabetic Nephropathy during Treatment with 150 mg of Irbesartan Daily, 300 mg of Irbesartan Daily, or Placebo in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes and Persistent Microalbuminuria.

INDENT 2001



No. AT RISK

Placebo	201	201	164	154	139	129	36
150 mg of irbesartan	195	195	167	161	148	142	45
300 mg of irbesartan	194	194	180	172	159	150	49

# Multimodale Therapie bei Typ-2-Diabetes

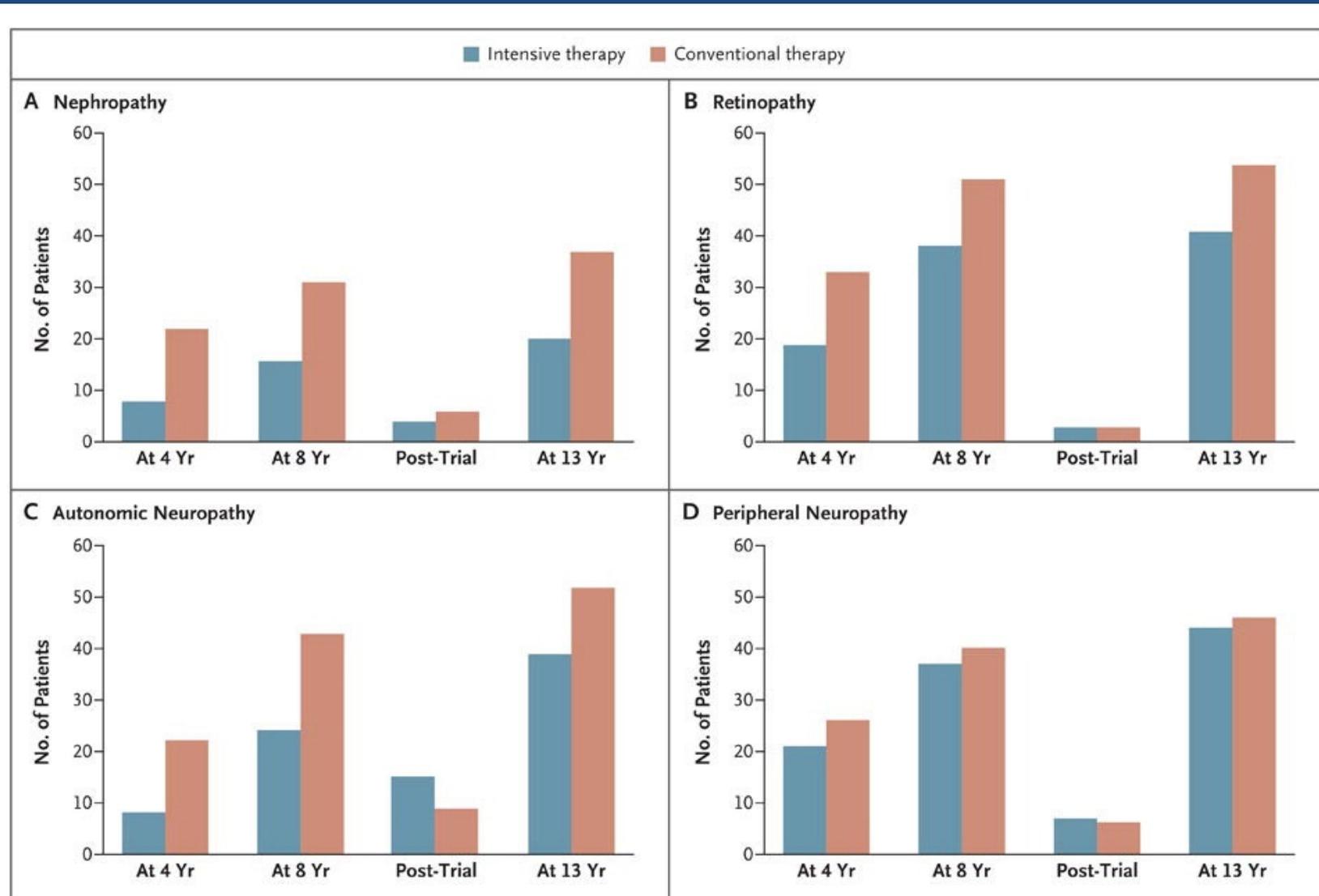
## Langzeitergebnisse Steno II- Studie

**Table 1. Treatment Goals for the Conventional-Therapy Group and the Intensive-Therapy Group.\***

Variable	Conventional Therapy		Intensive Therapy	
	1993–1999	2000–2001	1993–1999	2000–2001
Systolic blood pressure (mm Hg)	<160	<135	<140	<130
Diastolic blood pressure (mm Hg)	<95	<85	<85	<80
Glycosylated hemoglobin (%)	<7.5	<6.5	<6.5	<6.5
Fasting serum total cholesterol (mg/dl)	<250	<190	<190	<175
Fasting serum triglycerides (mg/dl)	<195	<180	<150	<150
Treatment with ACE inhibitor irrespective of blood pressure	No	Yes	Yes	Yes
Aspirin therapy				
For patients with known ischemia	Yes	Yes	Yes	Yes
For patients with peripheral vascular disease	No	No	Yes	Yes
For patients without coronary heart disease or peripheral vascular disease	No	No	No	Yes

80 Patienten Therapiegruppe  
 80 Patienten Kontrollgruppe  
 Jeweils mit Mikroalbuminurie  
 Durchschnittsalter 55,1 Jahre  
 7,8 Jahre Behandlung  
 danach Nachverfolgung  
 Gaede, P. et al.:  
 NEJM 348, January 30,  
 2003, No.5, 383-393

# Patients with Development or Progression of Diabetic Nephropathy, Retinopathy, Autonomic Neuropathy, and Peripheral Neuropathy.

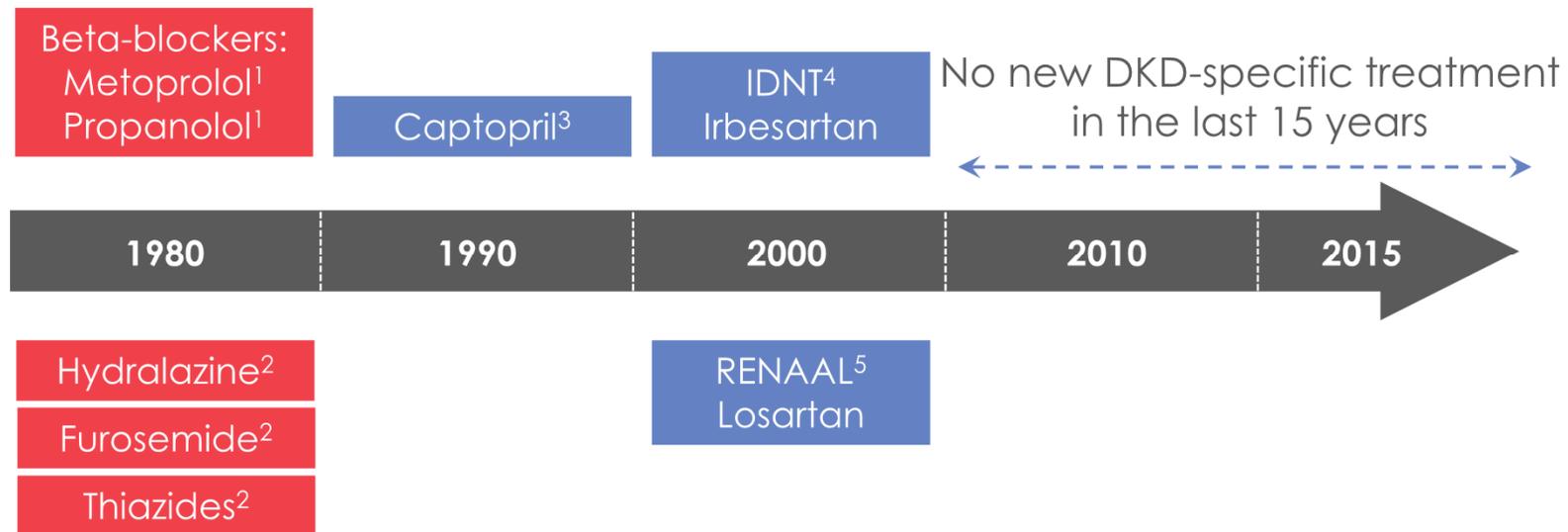


## Zusammenfassung Nachbeobachtung Steno II-Studie

19 Jahre nach Studienbeginn wurde eine 7,8 Jahre dauernde multifaktoriellen intensiven Therapie bei Typ-2-Diabetikern mit Mikroalbuminurie mit einer konventionellen Therapie verglichen:

- **Rückgang der kombinierten Endpunkte Gesamtmortalität und terminales Nierenversagen um 49%**
- Rückgang der kombinierten Endpunkte Gesamtmortalität, terminales Nierenversagen und Verdopplung des Kreatinins um 45%
- Rückgang des Risikos einer Progression zur diabetischen Nephropathie um 58%
- **Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie kann verringert und Beginn der Nierenersatztherapie um mehr als 6 Jahren verschoben werden**

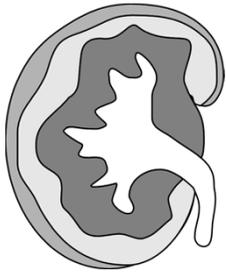
# The History of Treating Diabetic Kidney Disease



1. Mogensen CE *et al.* *Br Med J* 1982;285:685
2. Parving HH *et al.* *Lancet* 1983;1:11753
3. Lewis EJ *et al.* *NEJM* 1993;329:1456
4. Lewis EJ *et al.* *NEJM* 2001;345:8515
5. Brenner BM *et al.* *NEJM* 2001;345:861

## Not so successful trials

- Double RAS blockade
- Bardoxolone
- Soludexide



**Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum**

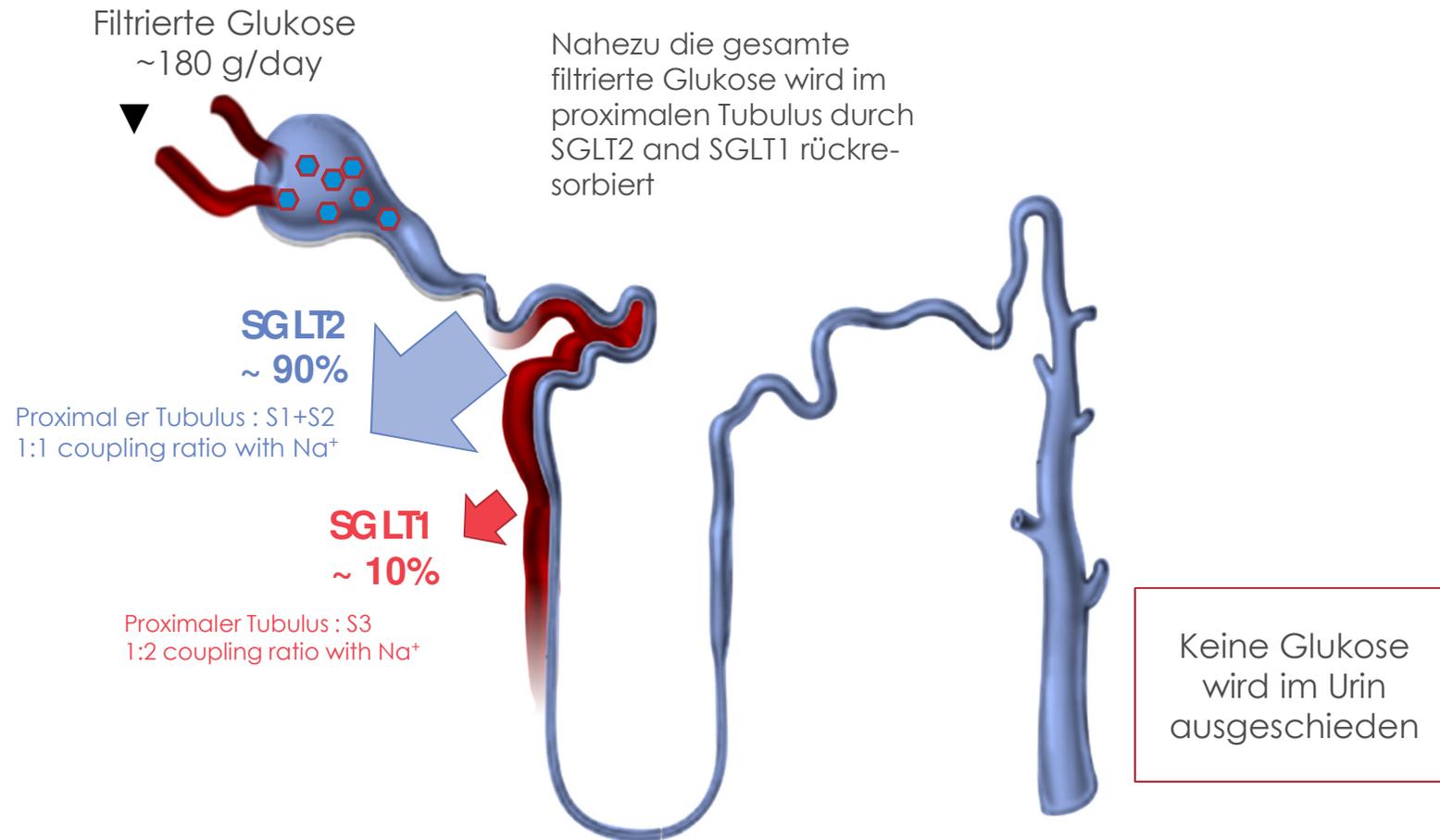
## **Neue Therapieoptionen?**

SLGT2-Inhibition

GLP1-Agonisten

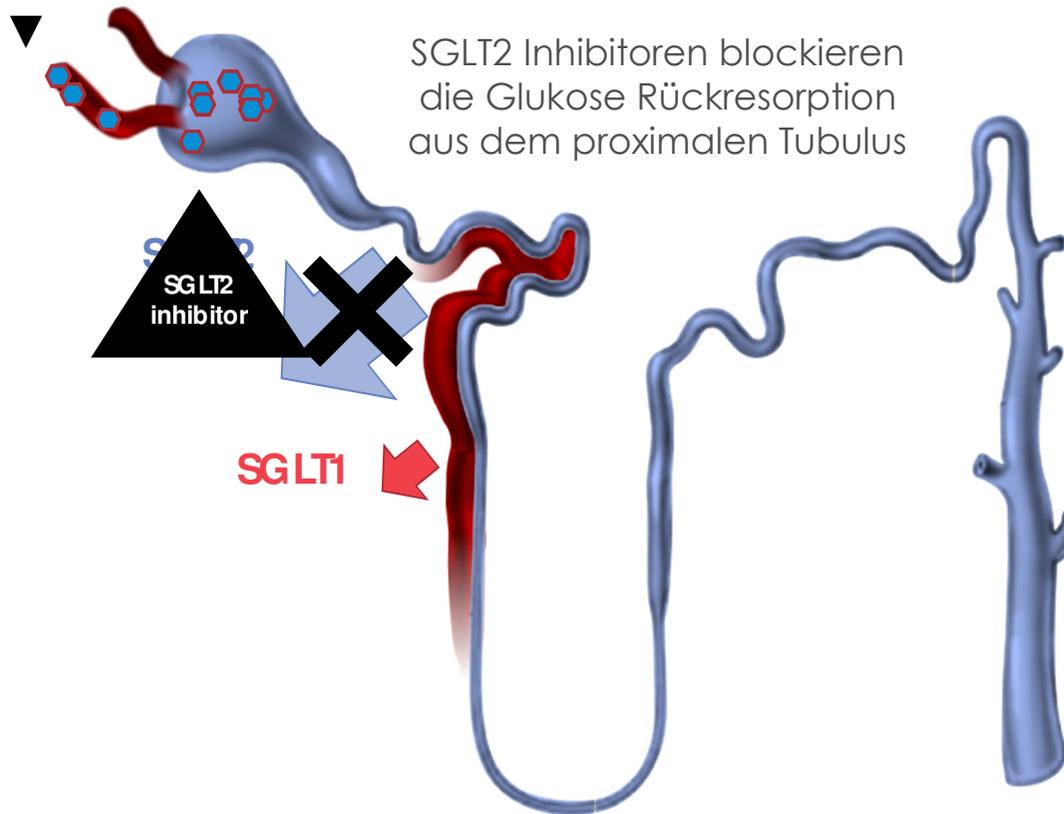
Dr. Lutz Fricke

# Physiologie der renalen Glukosereabsorption<sup>1,2</sup>



# Natrium-Glukose co-transporter(SGLT)2 Inhibitor Wirkung

Filtrierte Glukose  
> 180 g/day



Resultat:  
Uringlukoseaus-  
scheidung \* und  
osmotische  
Diurese



\*ungefähr  
80 g Zucker/Tag

Original Article

# Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes

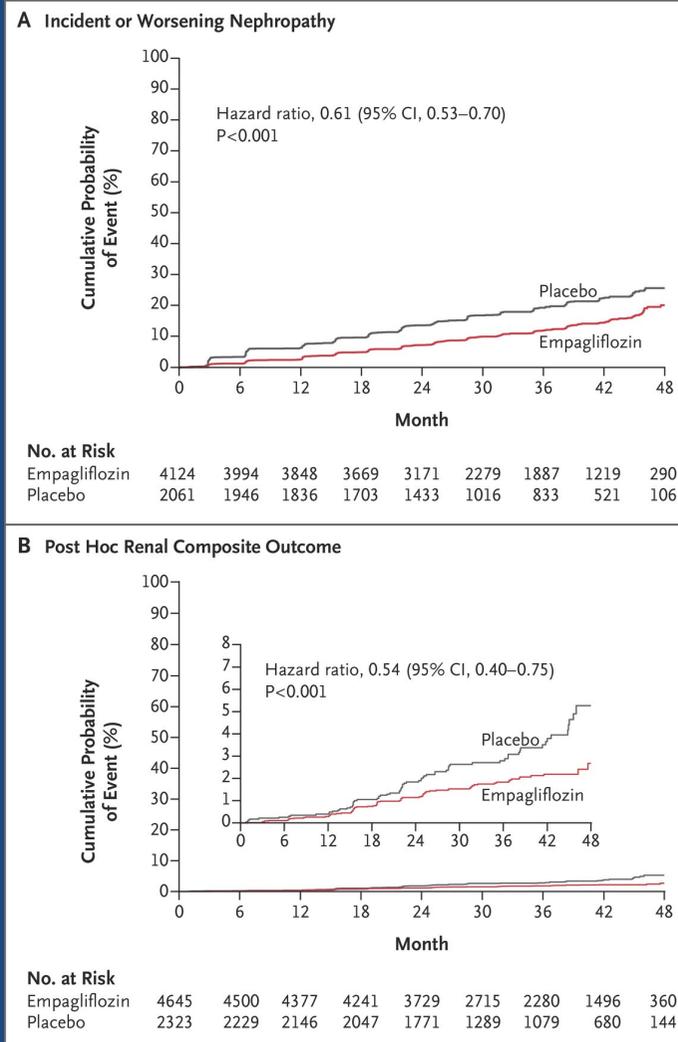
Christoph Wanner, M.D., Silvio E. Inzucchi, M.D., John M. Lachin, Sc.D.,  
David Fitchett, M.D., Maximilian von Eynatten, M.D., Michaela  
Mattheus, Dipl. Biomath., Odd Erik Johansen, M.D., Ph.D., Hans J.  
Woerle, M.D., Uli C. Broedl, M.D., Bernard Zinman, M.D., for the EMPA-REG  
OUTCOME Investigators

N Engl J Med  
Volume 375(4):323-334  
July 28, 2016



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

# Kaplan–Meier Analysis of Two Key Renal Outcomes.

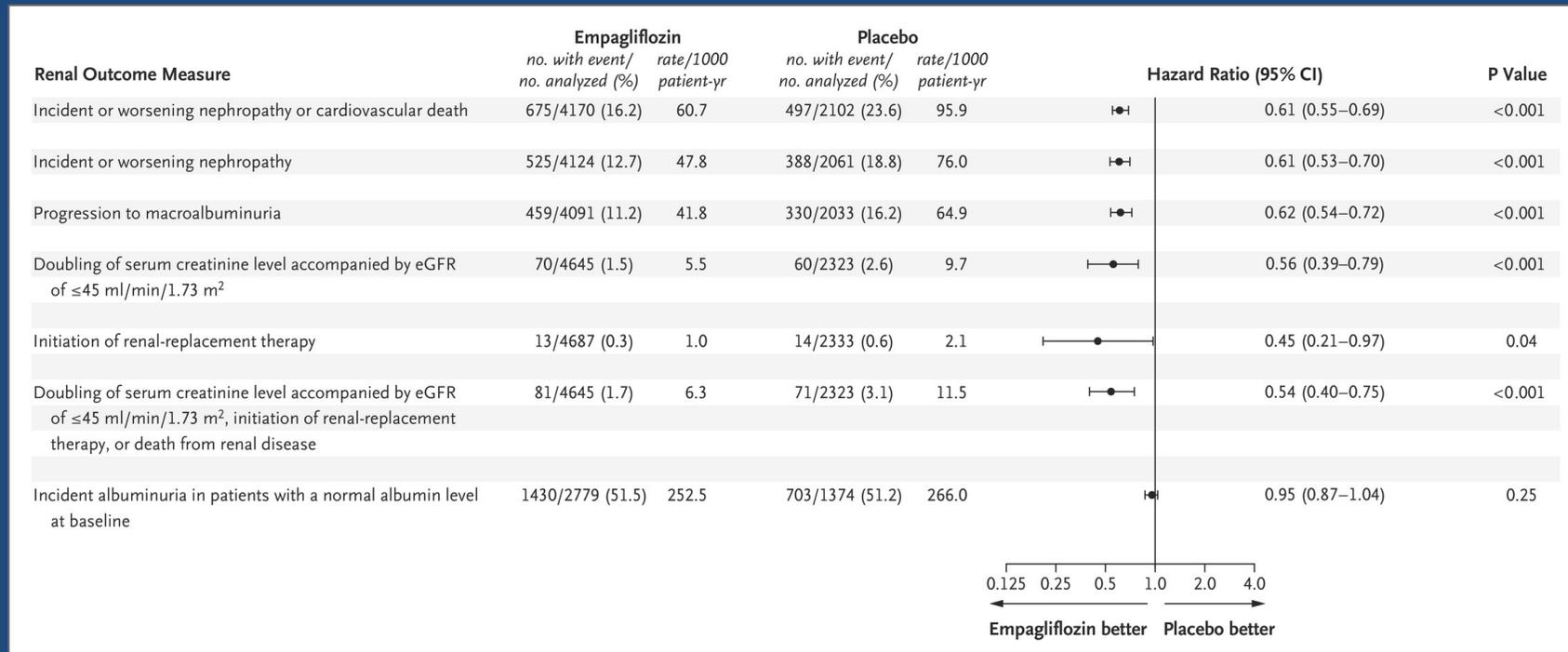


Wanner C et al. N Engl J Med 2016;375:323-334



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

## Risk Comparison for Seven Renal Outcomes.

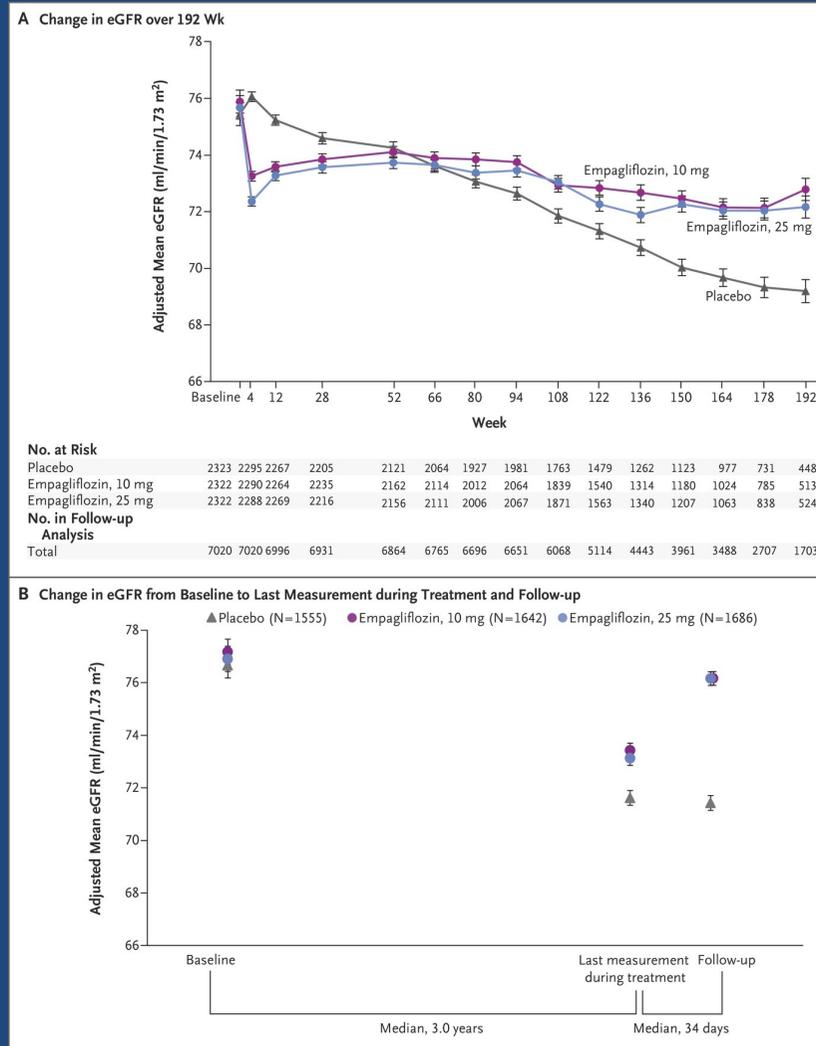


Wanner C et al. N Engl J Med 2016;375:323-334



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

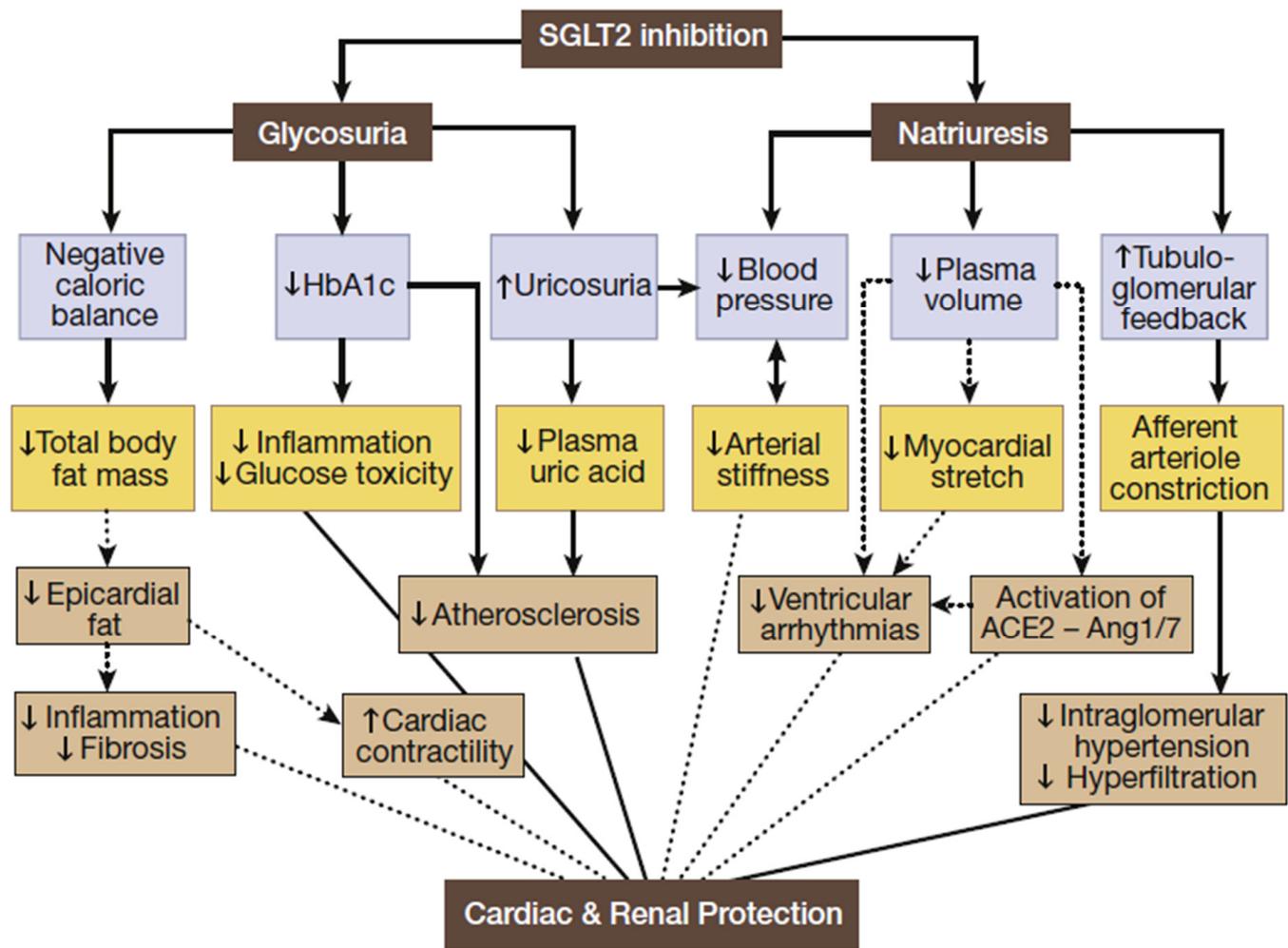
# Renal Function over Time.



Wanner C et al. N Engl J Med 2016;375:323-334



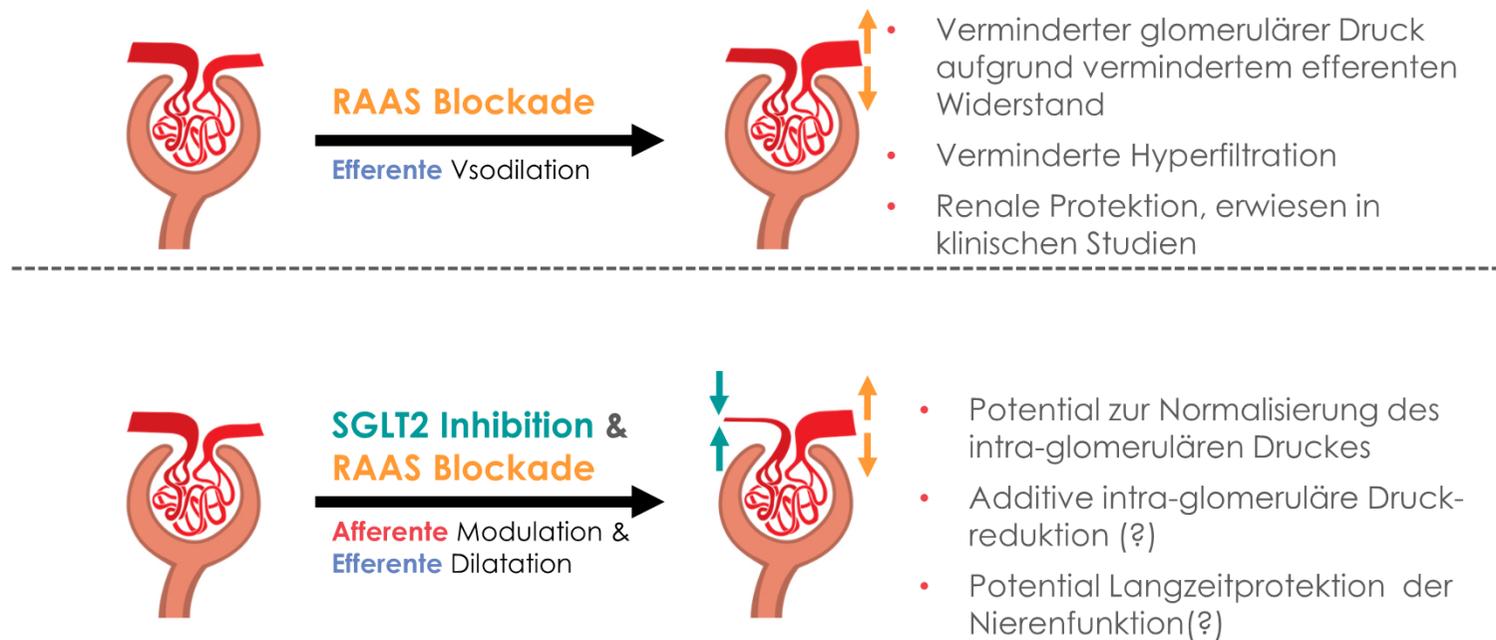
The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE



Possible mechanisms

*Kidney International* (2016) **89**, 524–526.

## Zukunft – Duale SGLT2 and RAAS Hemmung?



Original Article

# Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes

Steven P. Marso, M.D., Gilbert H. Daniels, M.D., Kirstine Brown-Frandsen, M.D., Peter Kristensen, M.D., E.M.B.A., Johannes F.E. Mann, M.D., Michael A. Nauck, M.D., Steven E. Nissen, M.D., Stuart Pocock, Ph.D., Neil R. Poulter, F.Med.Sci., Lasse S. Ravn, M.D., Ph.D., William M. Steinberg, M.D., Mette Stockner, M.D., Bernard Zinman, M.D., Richard M. Bergenstal, M.D., John B. Buse, M.D., Ph.D., for the LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators

N Engl J Med  
Volume 375(4):311-322  
July 28, 2016



The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE

# LEADER-Studie: Primary and Secondary Outcomes.

**Table 1. Primary and Secondary Outcomes.\***

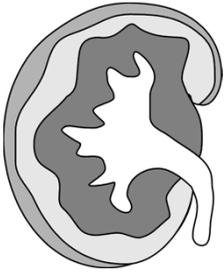
Outcome	Liraglutide (N=4668)	Incidence Rate	Placebo (N=4672)	Incidence Rate	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	no. of patients (%)	no. of events/ 100 patient-yr	no. of patients (%)	no. of events/ 100 patient-yr		
Primary composite outcome†	608 (13.0)	3.4	694 (14.9)	3.9	0.87 (0.78–0.97)	0.01
Expanded composite outcome‡	948 (20.3)	5.3	1062 (22.7)	6.0	0.88 (0.81–0.96)	0.005
Death from any cause	381 (8.2)	2.1	447 (9.6)	2.5	0.85 (0.74–0.97)	0.02
Death from cardiovascular causes	219 (4.7)	1.2	278 (6.0)	1.6	0.78 (0.66–0.93)	0.007
Death from noncardiovascular causes	162 (3.5)	0.9	169 (3.6)	1.0	0.95 (0.77–1.18)	0.66
Myocardial infarction§	292 (6.3)	1.6	339 (7.3)	1.9	0.86 (0.73–1.00)	0.046
Fatal§	17 (0.4)	0.1	28 (0.6)	0.2	0.60 (0.33–1.10)	0.10
Nonfatal	281 (6.0)	1.6	317 (6.8)	1.8	0.88 (0.75–1.03)	0.11
Silent§	62 (1.3)	0.3	76 (1.6)	0.4	0.86 (0.61–1.20)	0.37
Stroke§	173 (3.7)	1.0	199 (4.3)	1.1	0.86 (0.71–1.06)	0.16
Fatal§	16 (0.3)	0.1	25 (0.5)	0.1	0.64 (0.34–1.19)	0.16
Nonfatal	159 (3.4)	0.9	177 (3.8)	1.0	0.89 (0.72–1.11)	0.30
Transient ischemic attack§	48 (1.0)	0.3	60 (1.3)	0.3	0.79 (0.54–1.16)	0.23
Coronary revascularization	405 (8.7)	2.3	441 (9.4)	2.5	0.91 (0.80–1.04)	0.18
Hospitalization for unstable angina pectoris	122 (2.6)	0.7	124 (2.7)	0.7	0.98 (0.76–1.26)	0.87
Hospitalization for heart failure	218 (4.7)	1.2	248 (5.3)	1.4	0.87 (0.73–1.05)	0.14
Microvascular event	355 (7.6)	2.0	416 (8.9)	2.3	0.84 (0.73–0.97)	0.02
Retinopathy	106 (2.3)	0.6	92 (2.0)	0.5	1.15 (0.87–1.52)	0.33
Nephropathy	268 (5.7)	1.5	337 (7.2)	1.9	0.78 (0.67–0.92)	0.003

\* Hazard ratios and P values were estimated with the use of a Cox proportional-hazards model with treatment as a covariate.

† The primary composite outcome in the time-to-event analysis consisted of the first occurrence of death from cardiovascular causes (181 patients in the liraglutide group vs. 227 in the placebo group), nonfatal (including silent) myocardial infarction (275 vs. 304), or nonfatal stroke (152 vs. 163). The P value is for superiority.

‡ The expanded composite outcome included death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, nonfatal stroke, coronary revascularization, or hospitalization for unstable angina pectoris or heart failure.

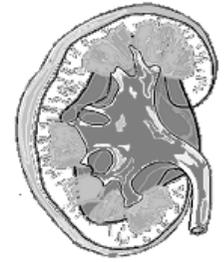
§ This analysis was not prespecified.



**Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum**

**Antidiabetische Therapie  
bei  
diabetischer Nephropathie  
und Niereninsuffizienz**

# Metformin und alpha-Glukosidase-Hemmer bei Niereninsuffizienz



Nephropathiestadium

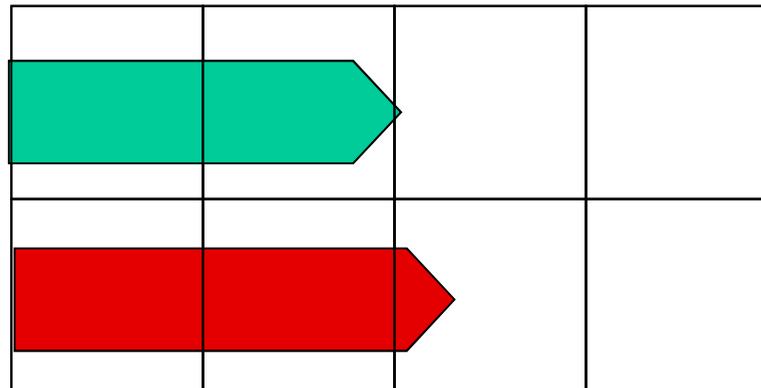
2

3

4

5

Metformin



GFR 30 – 45:

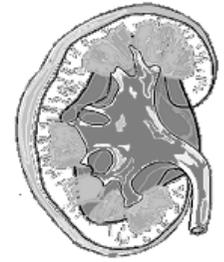
2 x 500 mg

GFR < 30 KI

Acarbose

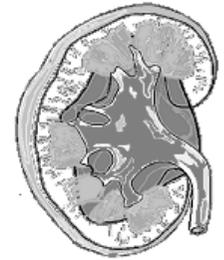
nur bis GFR 25

# Sulfonylharnstoffe bei Niereninsuffizienz



Nephropathiestadium	2	3	4	5	
Glibenclamid					abzuraten, kumuliert
Glimepirid					abzuraten, kumuliert
Gliquidon					möglich, kumuliert nicht, Zuzahlung

# Glinide bei Niereninsuffizienz



Nephropathiestadium

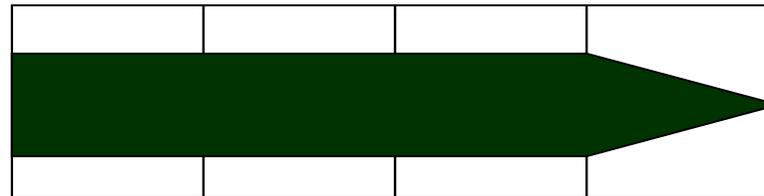
2

3

4

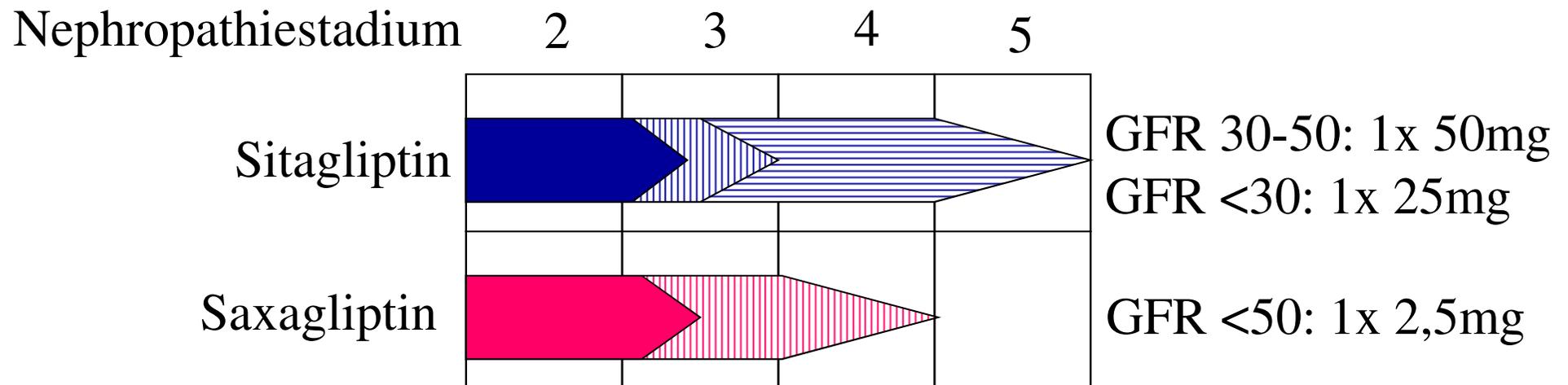
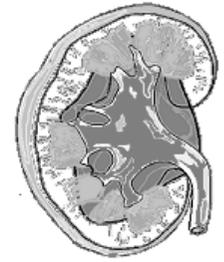
5

Repaglinid

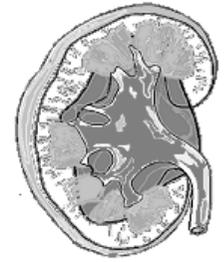


möglich, Erstattung  
nur bei GFR < 25

# DPP-IV-Hemmer bei Niereninsuffizienz

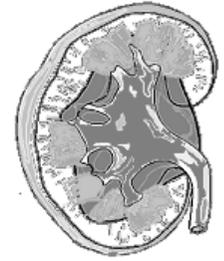


# GLP 1-Analoga bei Niereninsuffizienz



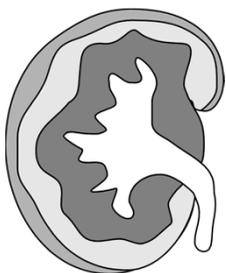
Nephropathiestadium	2	3	4	5	
Exenatide					GFR 30-50: 2x 5µg
Dulaglutid					bis GFR 30
Liraglutide					bis GFR 30

# SLGT 2-Hemmer bei Niereninsuffizienz



Nephropathiestadium	2	3	4	5	
Dapagliflozin					generell KI mit Schleifendiuretika  NW: Harnwegsinfekte
Empagliflozin					

auf Genitalhygiene hinweisen !



## Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

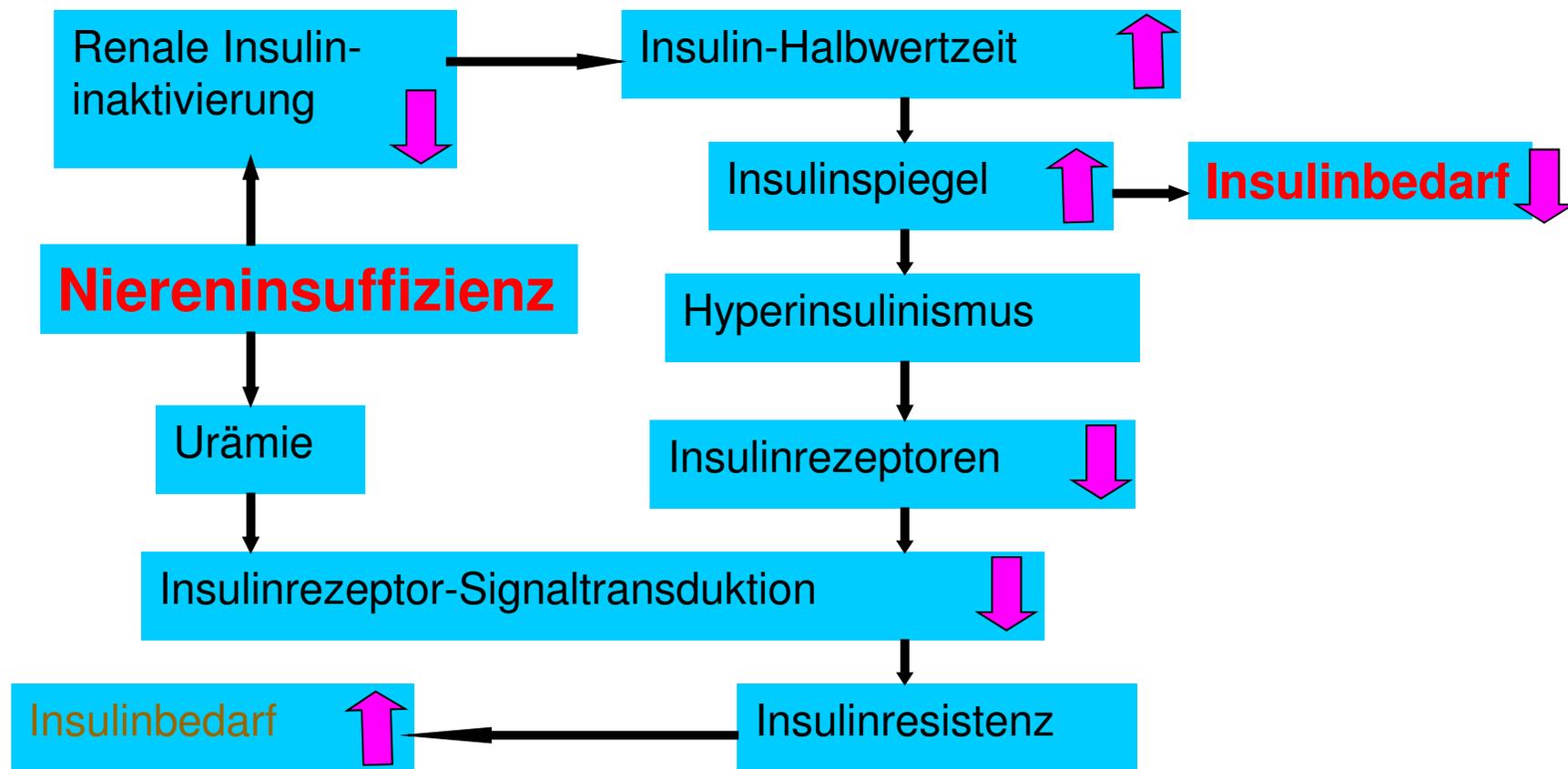
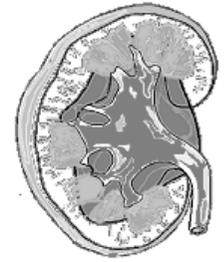
### Therapiekosten

Metformin 1000 mg	1-0-1	0,20 Euro/Tag
Glibenclamid 3,5 mg	1-0-0	0,08 Euro/Tag
Sitagliptin 100 mg	1-0-0	1,40 Euro/Tag
Liraglutid 1,2 mg	1 x tgl. s.c.	3,80 Euro/Tag
Dulaglutid 1,5 mg	1/Woche s.c.	3,62 Euro/Tag
Empaglifozin 10 mg	1-0-0	1,92 Euro/Tag
Dapaglifozin 10 mg	1-0-0	1,18 Euro/Tag

berechnet nach ifap- Datenbank Arznei aktuell

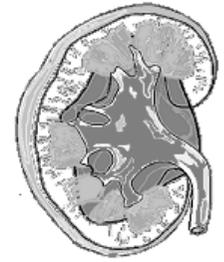
Dr. Lutz Fricke

# Insulinmetabolismus bei Niereninsuffizienz



Modifiziert nach Dr.L. Merker 2006

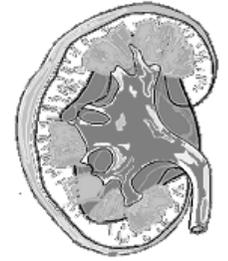
# Insulintherapie bei Niereninsuffizienz



- Der Insulinbedarf sinkt kontinuierlich mit zunehmender Niereninsuffizienz
- Bei Typ 1 Diabetes bis zur Dialysephase um 38 %
- Bei Typ 2 Diabetes bis zur Dialysephase um 51 %

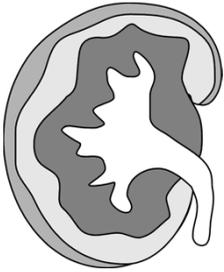
G. Biesenbach u.a.: Diabetic medicine 20(8), 2003, 642-5

# Insulintherapie bei Niereninsuffizienz



---

Bei Fortschreiten der Niereninsuffizienz muss die Insulindosis reduziert werden, da es durch die Verlängerung der Wirkzeit zu einer Kumulation von Insulin mit erhöhtem Hypoglykämie-Risiko kommt



## Praxis für Nierenerkrankungen und Diabetes Bochum

### Fazit

**Konsequente Behandlung des Diabetes mellitus und der Risikofaktoren**, insbesondere des **Bluthochdruckes**, führen zu einem **Rückgang der diabetischen Nephropathie** und zu einer **Verlangsamung der Progression**.

Inwieweit sich die neuen viel versprechenden Therapieansätze, **SLGT2-Hemmung und GLP1-Agonisten**, als zukünftige Therapiestandards durchsetzen, bleibt abzuwarten.