

## Insulintherapie bei nachlassender Nierenfunktion

Die diabetische Nephropathie ist heute die häufigste Ursache für eine Nierenersatztherapie. Die Gründe hierzu sind vielfältig: Zunahme von Diabeteshäufigkeit und Lebenserwartung, Unterschätzung des Nephropathierisikos bei Typ-2-Diabetikern, kein konsequentes Mikroalbuminurischescreening zur Frühdiagnose bzw. ungenügende Umsetzung der therapeutischen Möglichkeiten. Bekannt ist, dass die Stoffwechseleinstellung und – bei Typ-2-Diabetikern – auch der Blutdruck das Auftreten einer Mikroalbuminurie wesentlich beeinflussen. Unbestritten ist weiter, dass bei bereits bestehender Nierenschädigung der Hochdrucktherapie überragende Bedeutung für den weiteren Verlauf zukommt. Unklar war bisher die Rolle der Stoffwechseleinstellung. In den letzten Jahren haben mehrere Studien jedoch klar gezeigt, dass auch die Stoffwechselführung Nephropathieprogression und Lebensprognose entscheidend mitprägen.

### Gute Stoffwechseleinstellung verbessert Nephropathieprognose

Vier Studien wurden in den letzten 5 Jahren publiziert, die in einem prospektiven Design bei intensiviert und konventionell behandelten Diabetikern mit Mikroalbuminurie die Nephropathieprogression beobachteten

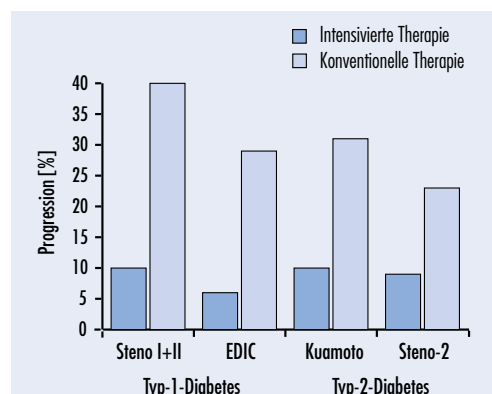


Abb. 1. Verlangsamte Nephropathieprogression unter intensiver Stoffwechselführung

[6,7,10,14]. Das Ergebnis war eindeutig: sowohl bei Typ-1- als auch bei Typ-2-Diabetes wiesen die intensiviert behandelten Patienten mit besserer Stoffwechselkontrolle eine deutlich geringere Progression auf als die konventionell behandelten Patienten (Abb. 1). Manto et al. [8] konnten bei Typ-1-Diabetikern mit bereits bestehender Niereninsuffizienz zeigen, dass das Ziehen aller therapeutischen Register, d. h. Optimierung der Stoffwechsel- und Blutdruckeinstellung, Einsatz von ACE-Hemmern und Normalisierung der Eiweißzufuhr nicht nur den progredienten Nierenverlust aufhalten, sondern die Nierenfunktionsleistung wieder verbessern konnten (Abb. 2). Eine gute Stoffwechseleinstellung im Stadium der präterminalen Niereninsuffizienz hat offenbar auch einen deutlichen Einfluss auf die Lebensprognose der Patienten unter anschließender Dialysetherapie. Abb. 3 zeigt die Lebenserwartung von Dialysepatienten in Abhängigkeit vom HbA<sub>1c</sub>-Wert unmittelbar vor Dialysebeginn. Es wird deutlich, dass die stoffwechselfähiger besser Eingestellten eine wesentlich bessere 5-Jahresüberlebensrate aufwiesen als die schlechter Eingestellten: diese Patienten hatten eine Lebenserwartung wie bei einem gastrointestinalen Karzinom.

Die Ergebnisse unterstreichen eindrücklich die Notwendigkeit, Patienten auch bei bestehender Nephropathie stoffwechselfähiger so gut wie möglich einzustellen. Bei

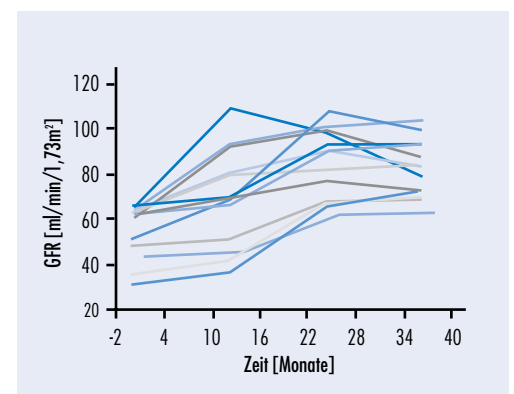


Abb. 2. Verbesserung der Nierenfunktion durch intensivierte Stoffwechsel- und Blutdrucktherapie

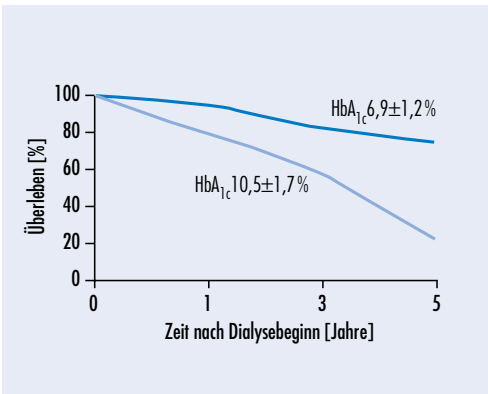


Abb. 3. Stoffwechselkontrolle und Überleben von dialysierten Diabetikern [Mai-Szu et al., *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12:2105]

nachlassender Nierenfunktion wirft dies jedoch therapeutische Probleme auf, da sich zum einen die pharmakokinetischen Eigenschaften verschiedener blutzuckersenkender Substanzen, zum anderen auch die Insulinresistenzlage ändern. In der vorliegenden Übersicht soll ausschließlich auf die Insulintherapie eingegangen werden.

## Verminderter Insulinabbau in den Nieren

Die beiden wichtigsten Organe für den Insulinabbau sind Leber und Niere. Beim Stoffwechselgesunden werden 40–50 % des von den Inselzellen sezernierten Insulins bei der ersten Leberpassage aus dem Blut extrahiert. Von dem in die Körperzirkulation gelangenden Hormon werden in den Nieren 30–80 % abgebaut [11]. Bei Insulin-spritzenden Patienten liegt der renal abgebaute Anteil durch die periphere Hormonzufuhr natürlich hoch. Die renale Insulin-clearance läuft anatomisch über zwei Strukturen: die glomerulären und die peritubulären Kapillaren (Abb. 4). In den Glomeruli wird Insulin zu etwa 90 % filtriert und dann in den proximalen Tubuluszellen rezeptorvermittelt oder

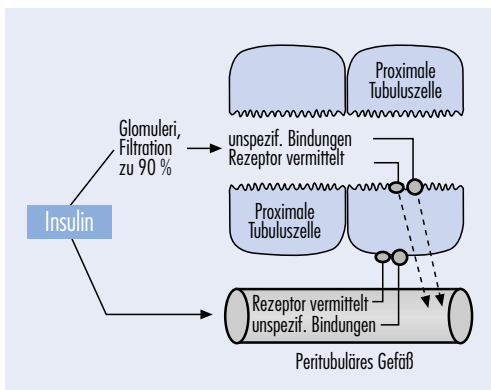


Abb. 4. Renale Abbauwege von Insulin

über unspezifische Bindungen fast vollständig aufgenommen und abgebaut. Im Urin sind weniger als 1 % des filtrierten Hormons nachweisbar. Aus den peritubulären Gefäßen diffundiert Insulin in das Gewebe, wird dann von kontraluminären Seite der Tubuluszellen aufgenommen und ebenfalls abgebaut [11]. Quantitativ betrachtet wird 2/3 des Insulins über den glomerulären Wege, 1/3 über die peritubulären Gefäße metabolisiert. Mit nachlassender Nierenfunktion wird der renale Insulinabbau also vermindert, die Insulinhalbwertszeit steigt an. Klinisch zeigt sich dies an einem nachlassenden Insulinbedarf.

## Veränderung der Insulinansprechbarkeit

Der Insulinbedarf bei Nephropathie wird jedoch nicht nur durch die Abnahme der Insulin-clearance bestimmt, sondern auch durch eine Insulinresistenz, die sich parallel bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz entwickelt [5,9]. Die Ursachen der Insulinresistenz sind multifaktoriell und im Einzelnen bisher nicht näher charakterisiert. Urämietoxine oder auch eine Downregulation der Insulinrezeptoren werden diskutiert. Klinische Folge kann ein Ansteigen des Insulinbedarfs sein, der jedoch beim einzelnen Patienten nicht vorhersehbar ist.

## Pharmakokinetik und Wirkung von Normal- und Analoginsulin bei Nephropathie

Die Änderungen des pharmakokinetischen und -dynamischen Profils von Normalinsulin und Insulin Lispro untersuchte kürzlich die Arbeitsgruppe um Heinemann [12]. Insulinspiegel und Insulinwirkung wurden bei 12 Typ-1-Diabetikern mit Nephropathie (Makroalbuminurie, Serumkreatinin > 1,5 mg/dl) gemessen und mit den Befunden von Typ-1-Diabetikern ohne Nephropathie verglichen. Nach Injektion von Normalinsulin (Abb. 5) und Insulin Lispro stiegen die Insulinspiegel bei den Nephropathiepatienten wesentlich höher als bei den Patienten ohne Nephropathie. Dies spricht für die oben beschriebene Abnahme der Insulin-clearance durch die bestehende Nierenschädigung. Insulin Lispro zeigte trotzdem die typischen Merk-

## Übersicht

### C. Hasslacher: Insulintherapie bei nachlassender Nierenfunktion

## Übersicht

### C. Hasslacher: Insulintherapie bei nachlassender Nierenfunktion

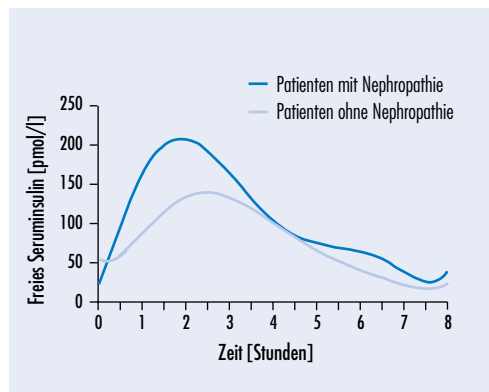


Abb. 5. Seruminsulinspiegel bei Typ-1-Diabetikern mit und ohne Nephropathie nach Injektion von Normalinsulin

male des Analoginsulins d.h. rascherer Wirkungseintritt und kürzerer Wirkungsdauer im Vergleich zum Normalinsulin.

Bei Untersuchung der metabolischen Effekte mittels euglykämischer Clamp-Technik zeigten sich jedoch Unterschiede sowohl zwischen den Patienten mit und ohne Nephropathie (Abb. 6) als auch zwischen den beiden Insulinen. Normalinsulin wies bei den Nephropathiepatienten trotz höherer Spiegel eine geringere blutzuckersenkende Wirkung auf als bei den nierengesunden Patienten. Wie Abb. 6 zeigt, war die notwendige Glukoseinfusionsrate bei Patienten mit Nephropathie geringer als bei Patienten ohne Nephropathie. Dies dürfte Ausdruck einer gewissen Insulinresistenz sein. Die Wirkung von Insulin Lispro war dagegen bei beiden Patientengruppen gleich [12].

## Praktische Konsequenzen

Die nach wie vor weit verbreitete Form der Insulintherapie mit ein- oder zweimaliger Gabe eines Mischinsulins ist bei Patienten mit Niereninsuffizienz problematisch. Durch die verlängerte Insulinwirkung kann

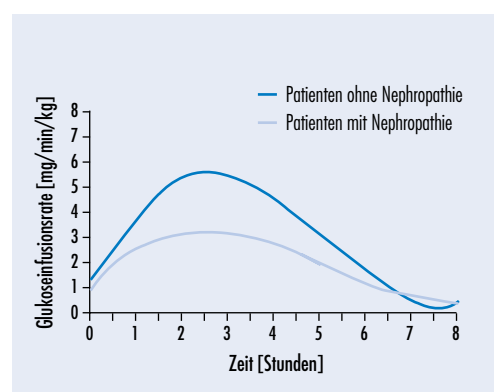


Abb. 6. Glukoseinfusionsrate bei Typ-1-Diabetikern mit und ohne Nephropathie nach Injektion von Normalinsulin

es zu Hypoglykämien kommen, insbesondere wenn z. B. bei ungenügender postprandialer Blutzuckersenkung infolge einer Insulinresistenz höhere Dosen gegeben werden. Nach einer kürzlich publizierten Studie ist die eingeschränkte Nierenfunktion neben dem Alter die zweithäufigste Ursache für Hypoglykämien [1]. Als ein zusätzlicher Faktor für die Hypoglykämiegefährdung dieser Patienten ist möglicherweise auch ein eingeschränktes Gegenregulationsvermögen der geschädigten Niere von Bedeutung. Die Niere ist beim Diabetiker für etwa 30 % der Gluconeogenesekapazität des Organismus verantwortlich [13]. Bei der hypoglykämiebedingten Gegenregulation kommt ihr jedoch eine besondere Rolle zu: wie kürzlich gezeigt wurde, steigt die Gluconeogenese in der Niere dann um das zweifache, in der Leber »nur« um das 1,4-fache an [3](siehe Stichwort).

Bei der Behandlung von Diabetikern mit nachlassender Nierenfunktion empfiehlt das »American College of Physicians« generell eine 25%ige Reduktion der Insulindosis, wenn die glomeruläre Filtrationsrate zwischen 50 und 10 ml/Minute liegt, eine 50 % Reduktion, wenn sie unter 10 ml/Minute liegt [2]. Charpentier et al. [4] konnten bei rund 700 Typ-1-Diabetikern mit Nephropathie eine lineare Beziehung zwischen der errechneten Kreatininclearance und der Insulindosis nachweisen. So betrug der Insulinbedarf bei einer Kreatininclearance > 60 ml/Minute im Schnitt 0,73 U/kg Körpergewicht, bei einer Clearance zwischen 30 und 60 ml/Minute um 0,66 U/kg und bei weniger als 30 ml/Min. 0,46 U/kg. Wenn die Patienten an die Hämodialyse kamen, nahm der Insulinbedarf wieder zu.

Besser steuerbar und daher weniger risikoreich ist hier sicher eine Insulintherapie, bei der am Tage vorwiegend kurz wirksame Insuline verwendet werden, d.h. Normal- oder Analoginsulin. Bei einer Neueinstellung ist mit einer vorsichtigen Anfangsdosierung zu beginnen. Bei hohen Nüchternwerten morgens muss zur Nacht ein Basalinsulin gegeben werden, ebenfalls in niedriger Anfangsdosis (4–6 Einheiten). Inwieweit am Tage eine Basalinsulinabdeckung notwendig ist, können am besten Basalratentests zeigen (s. Spektrum der Diabetologie 1/2002, Stichwort). Generell gilt, dass der Patient mit Niereninsuffizienz regelmäßig Blutzuckerselbstkontrollen durchführen

sollte, gelegentlich auch nachts, um latente Hypoglykämien aufzudecken.

## Literatur

1. Ben-Ami H, Nagachandran et al. Drug-induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. *Arch Int Med* 1999;159:281–284.
2. Bennet WM, Aronoff GR et al. Drug prescribing in renal failure. Dosing guideline for adults. Third Edition, Philadelphia, American College of Physicians, 1994.
3. Cerosimo E, Garlick P, Ferretti J. Renal glucose production during Insulin-induced hypoglycemia in humans. *Diabetes* 1999;48:26–66.
4. Charpentier G, Riveline JP et al. Management of drugs affecting blood glucose in diabetic patients with renal failure. *Diabetes & Metabolism* 2000; 26:73-85.
5. DeFronzo RA, Alvestrand A et al. Insulin resistance in uremia. *J Clin Invest* 1981;67:563–568.
6. Feld-Rasmussen B, Mathiesen ER et al. Update of the Steno-studies. *Diabetologia* 1991;34:164–170.
7. Gaede P, Vedel P et al. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2-randomized study. *Lancet* 1999;353:617–622.
8. Manto A, Cortroneo G et al. Effect on intensive treatment in diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Kidney Int* 1995;47:231–235.
9. Mak RH. Correction of anemia by erythropoietin reverses insulin resistance and hyperinsulinemia in uremia. *Am J Physiol* 1996;270:F839–F844.
10. Ohkubo Y, Kishikawa H et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabet Res Clin Pract* 1995;28:103–117.
11. Rabkin R, Ryan MP et al. The renal metabolism of insulin. *Diabetologia* 1984;27:351–357.
12. Rave K, Heise T, Pflutzner A, Heinemann L, Sawicki PT. Impact of diabetic nephropathy on pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of insulin in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2001;24:886–890.
13. Stumvoll M, Meyer C et al. Renal glucose production and utilization – new aspects in humans. *Diabetologia* 1997;40:749–757.
14. The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381–389.

## Verfasser

Prof. Dr. med. C. Hasslacher  
St. Josefskrankenhaus  
Landhausstr. 25  
69115 Heidelberg