

# Update Diabetes und Nieren Nephrofachtagung Ulm 2023



**Dr. Th. Schneider**

gMVZ Internistisch-Nephrologisches Zentrum Stuttgart  
Wolframstraße 60  
70191 Stuttgart

0711 / 250 120

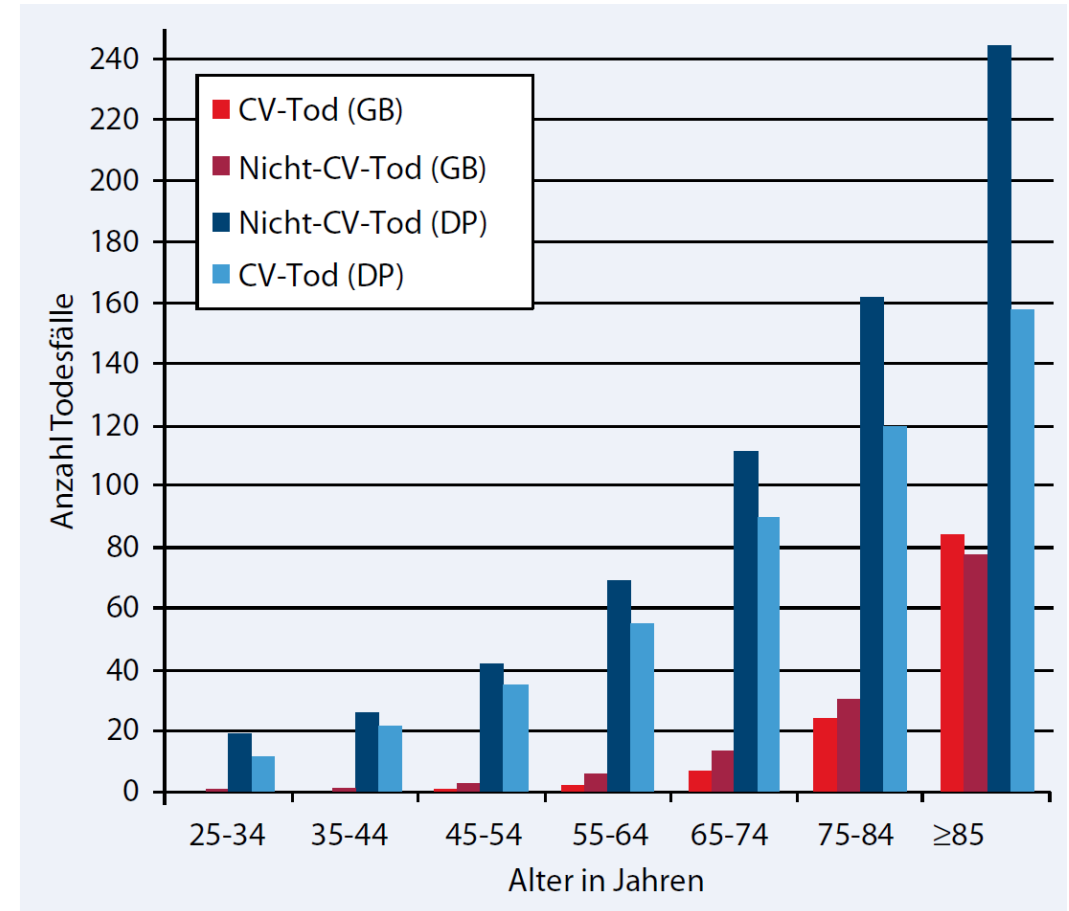
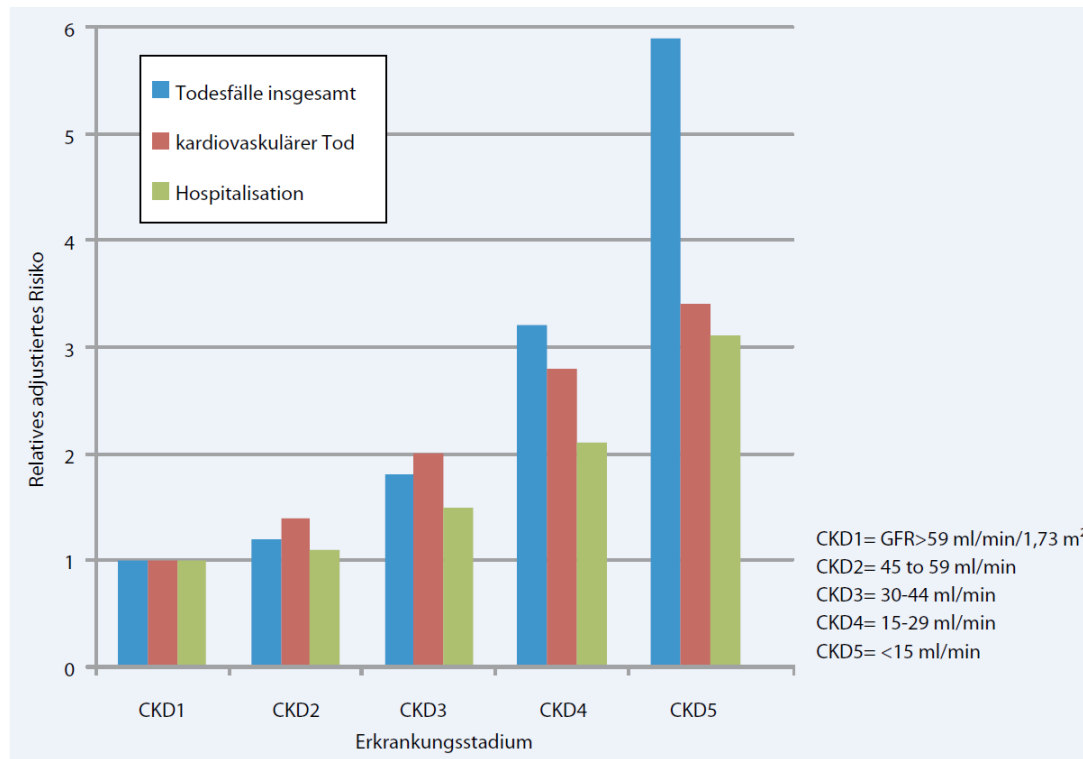
[www.nierenzentrum-stuttgart.de](http://www.nierenzentrum-stuttgart.de)  
schneider.thomas@mvz-gmbh.de

# Agenda

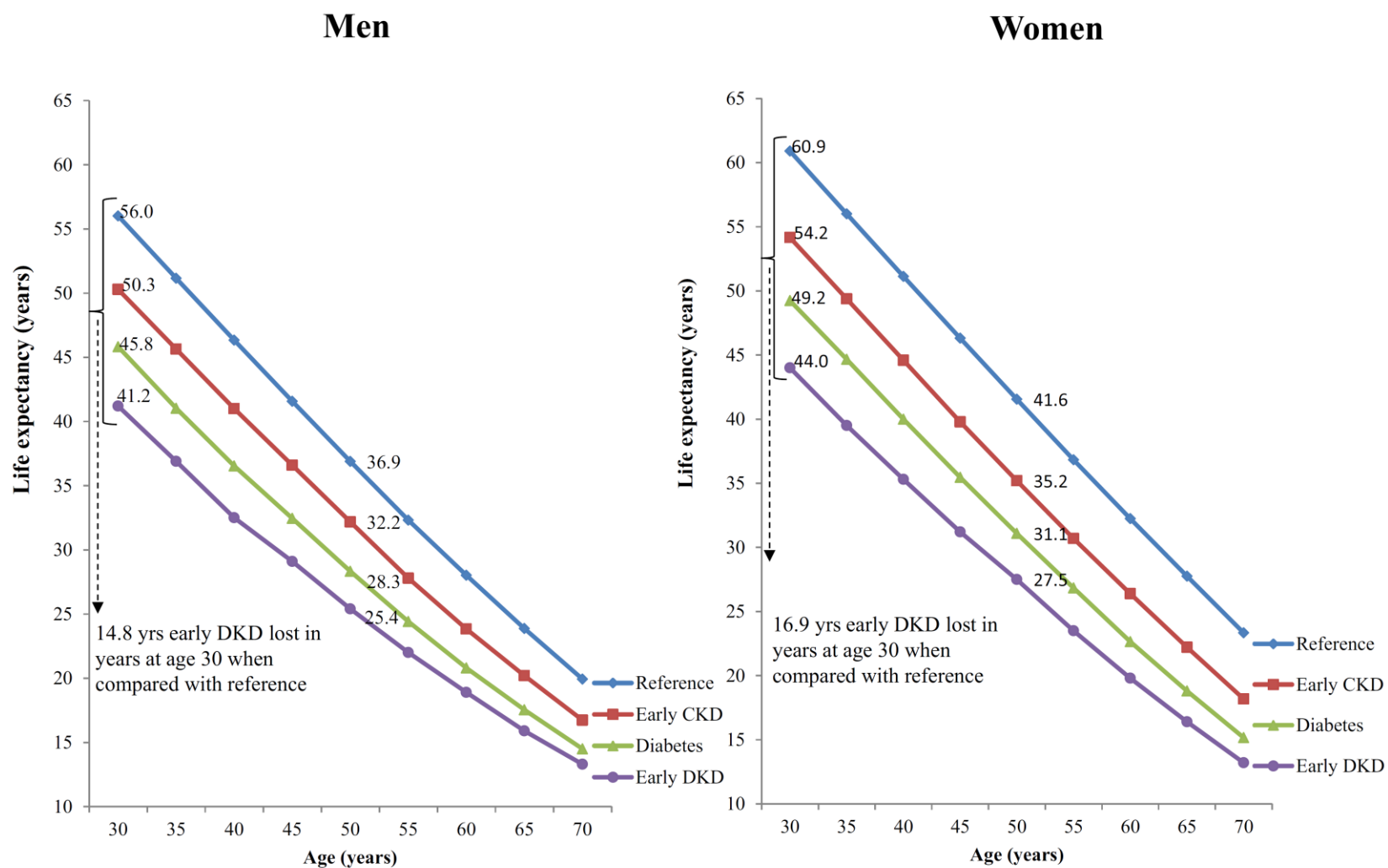
- Einfluss Diabetes für die Nierenfunktion und das Überleben der Betroffenen?
  - Diagnose Nephropathie (Reveal-Studie)
- Medikamente
  - Jardiance<sup>®</sup> (Empa-Kidney)
  - Ausblick Tirzepatid<sup>®</sup>
- BZ-Diagnostik
  - kontinuierliche Blutzuckerselbstmessung
- KDIGO-Leitlinie Diabetes bei CKD
  - Finerenon (Fidelio)



# Ist die Nephropathie von Bedeutung?

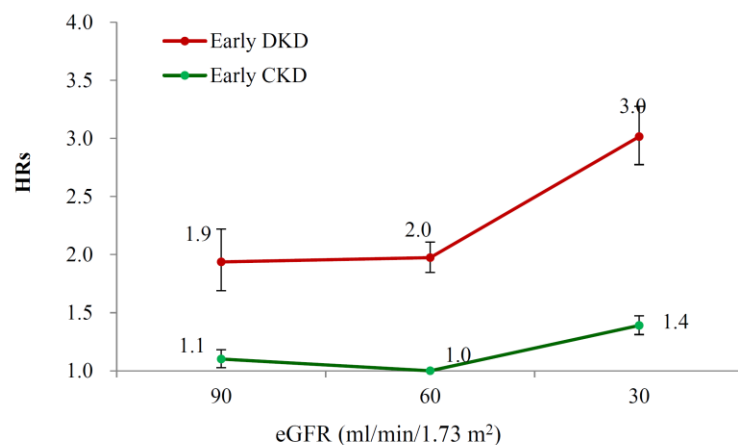


# Welchen Einfluss hat Diabetes?

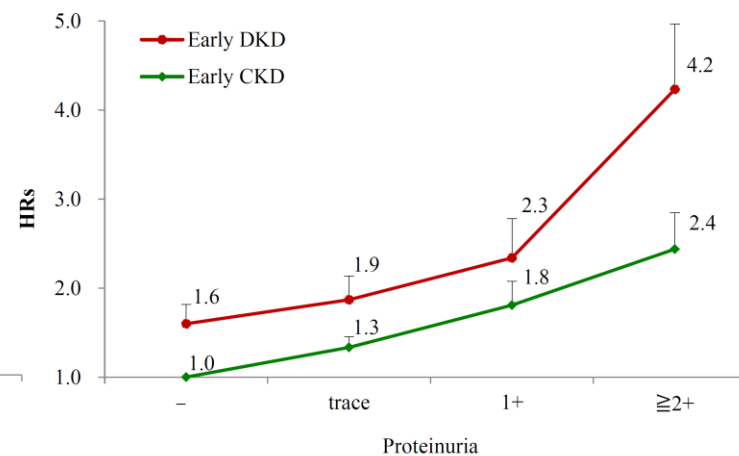


# Welchen Einfluss hat Diabetes?

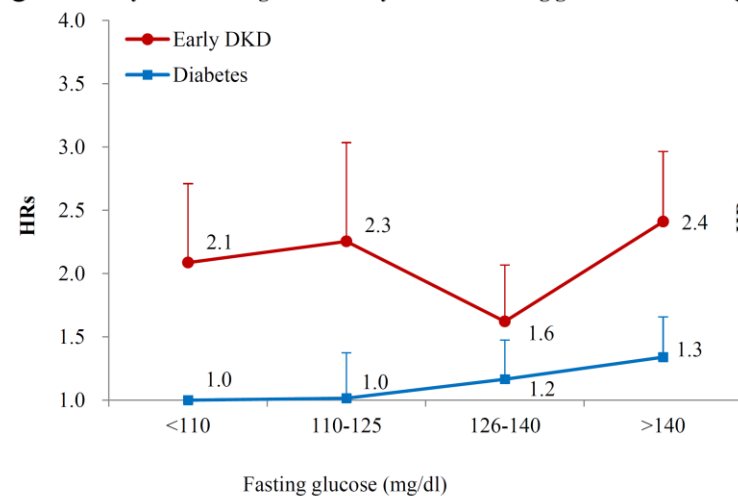
**a** Early DKD had higher mortality across all eGFR levels



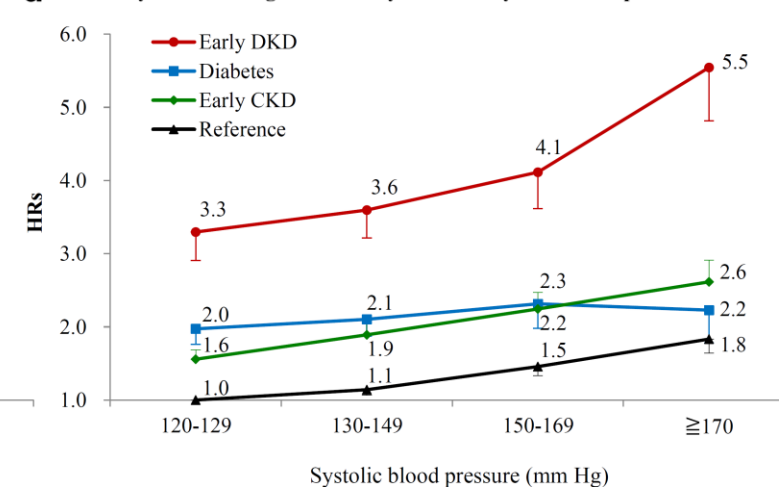
**b** Early DKD had higher mortality across all levels of proteinuria



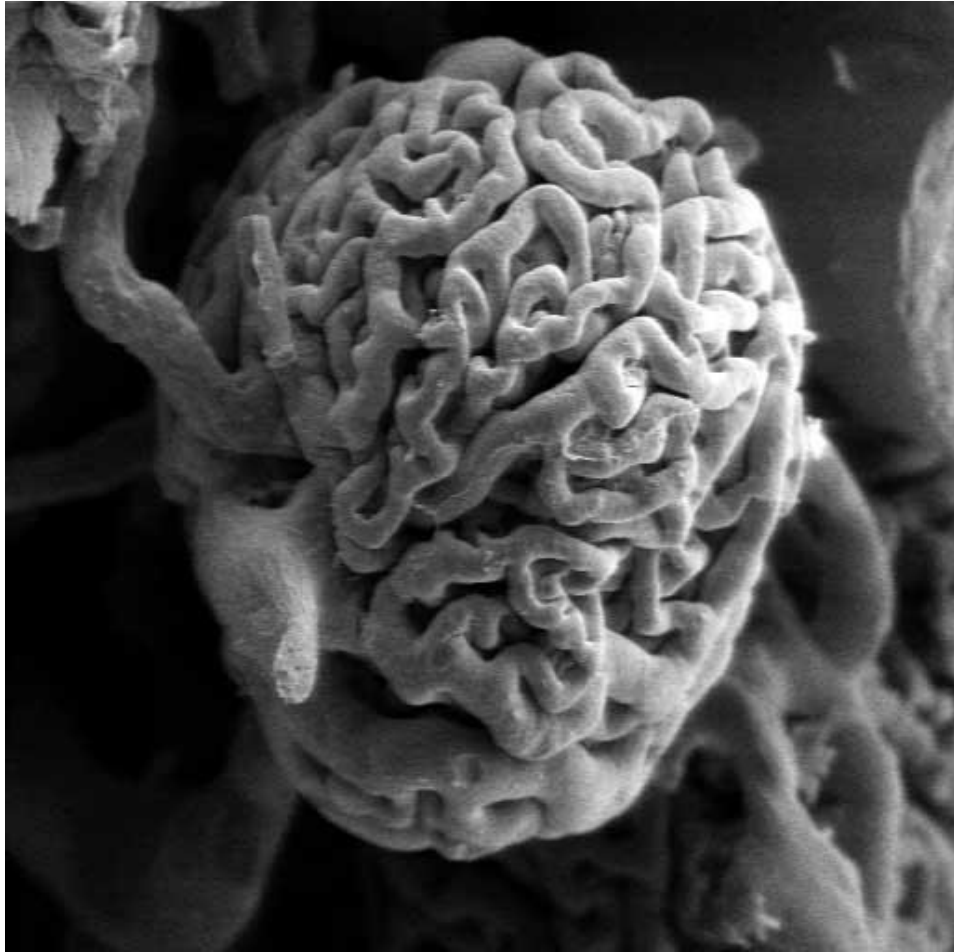
**c** Early DKD had higher mortality across all fasting glucose levels



**d** Early DKD had higher mortality across all systolic blood pressure levels



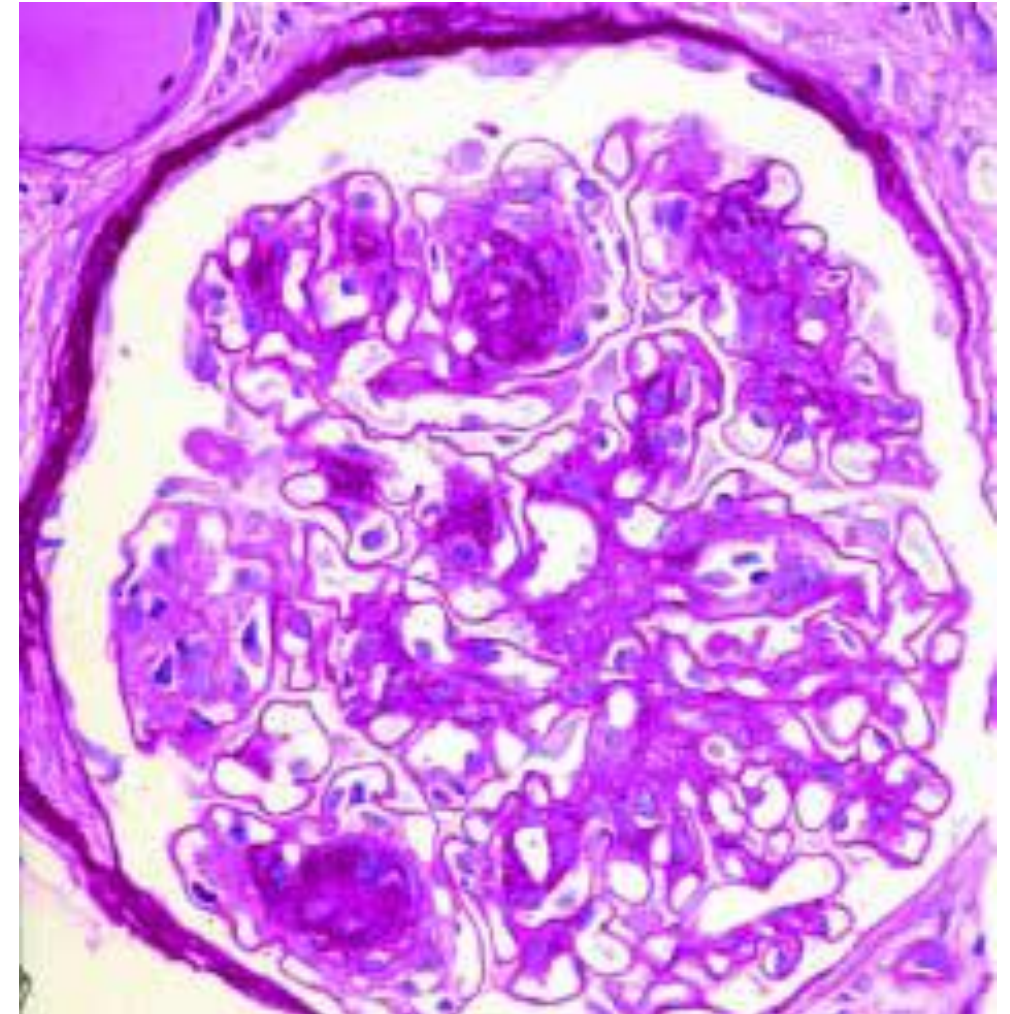
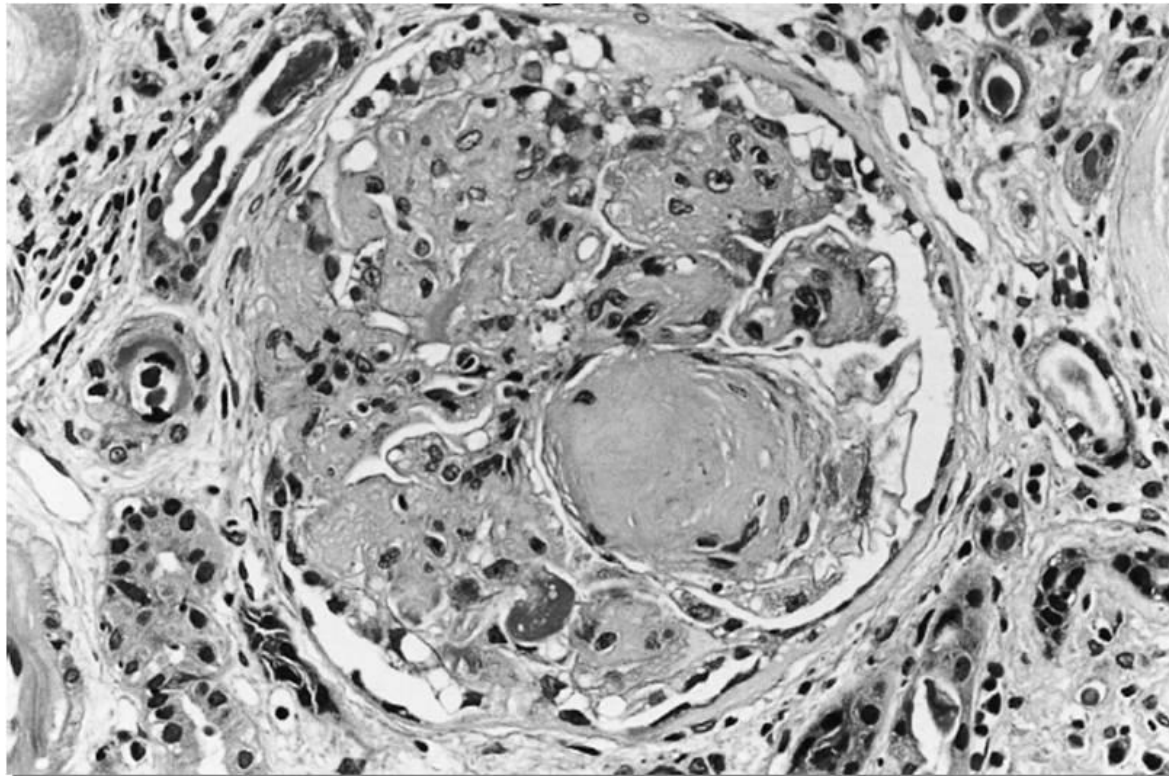
# Eine Schädigung des Glomerulus ...



# ... erkennt man histologisch ...

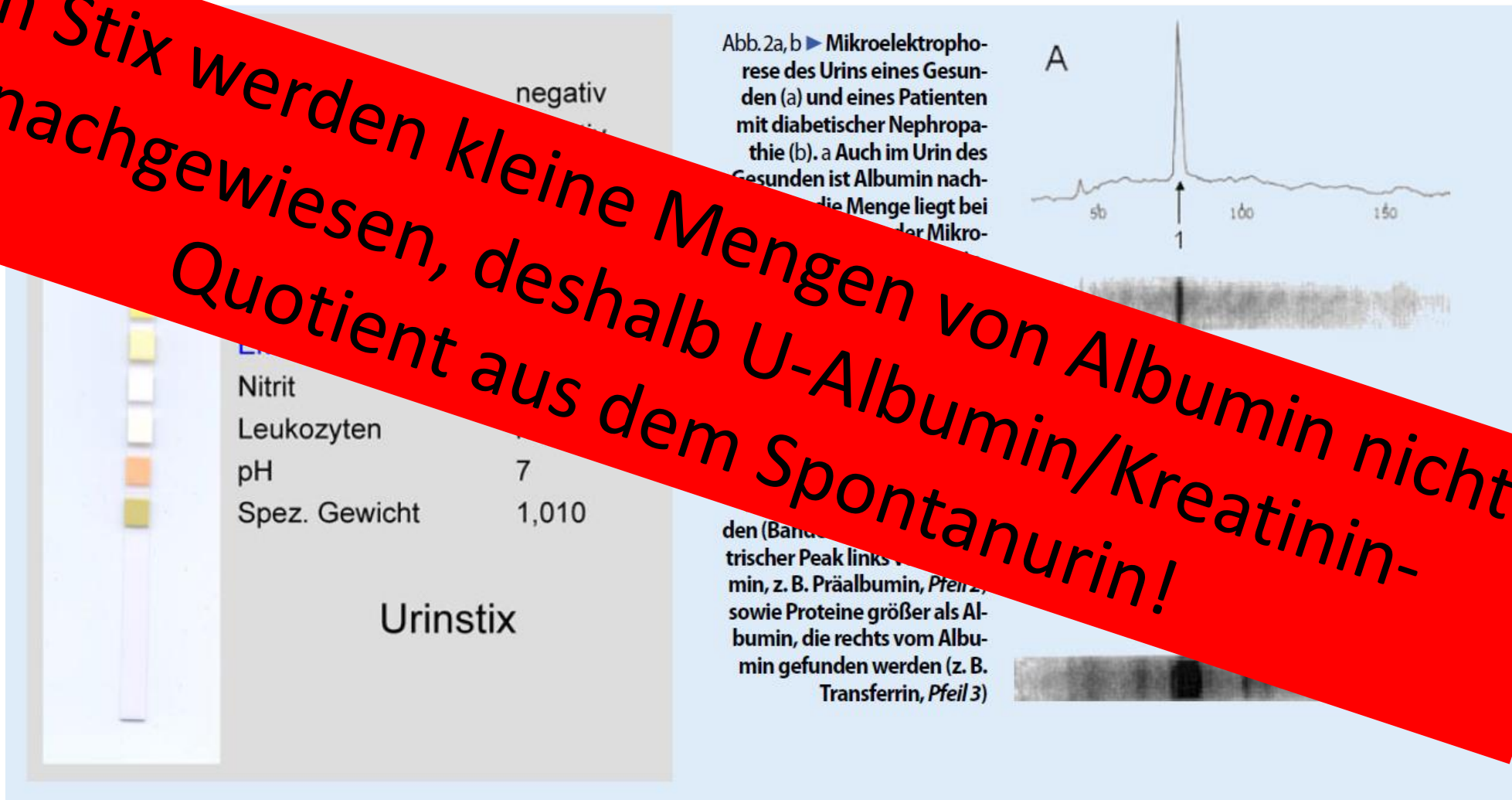
Diffuse Glomerulosklerose häufiger bei Typ 2 (Kombination mit Hypertonie)

Noduläre Kimmelstiel-Wilson-Glomerulosklerose häufiger bei Typ 1



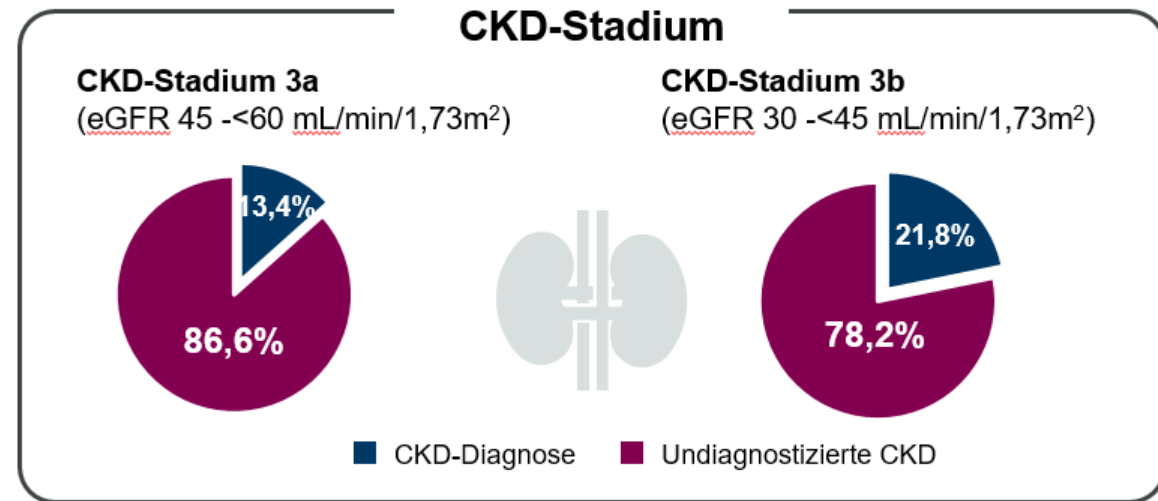
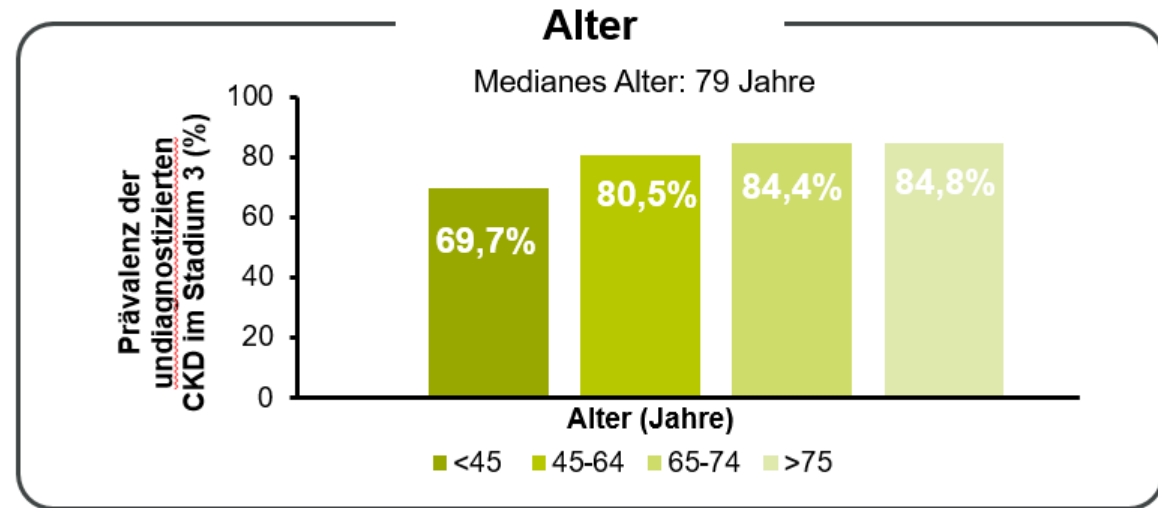
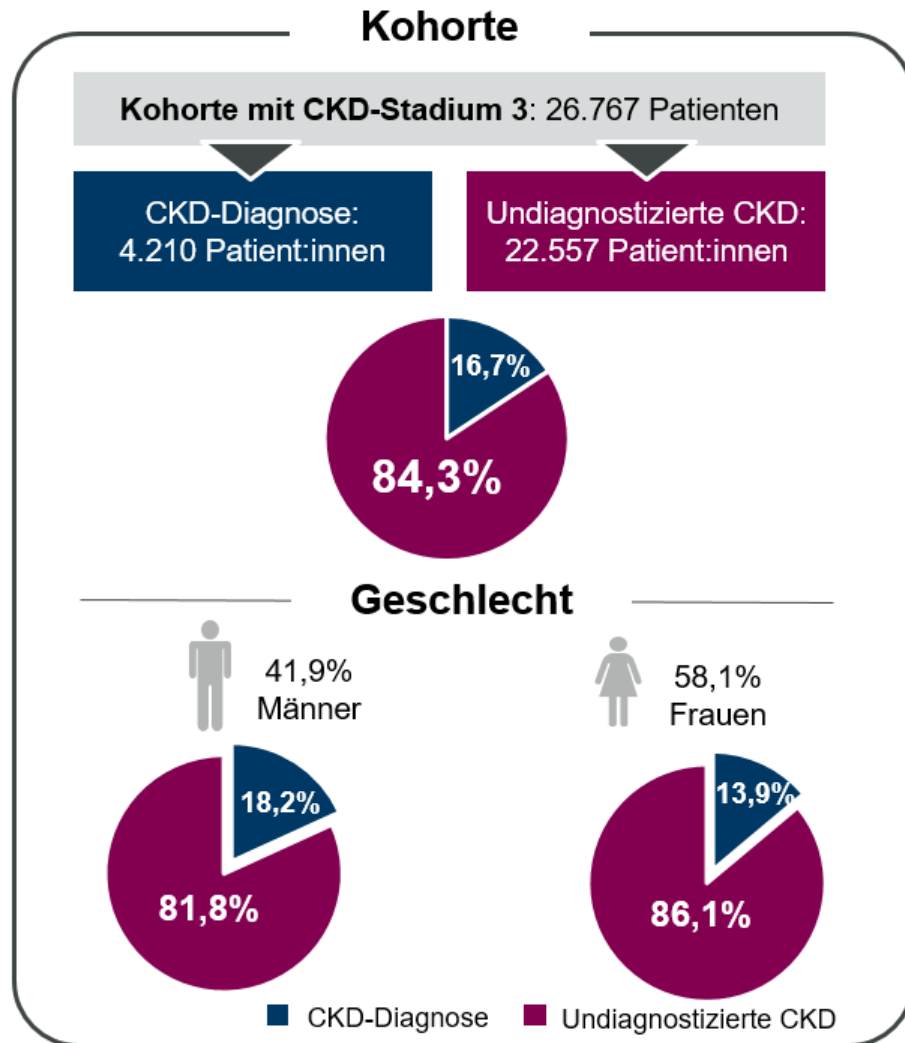
# Grund an der Proteinurie (?)

Im Stix werden kleine Mengen von Albumin nicht nachgewiesen, deshalb U-Albumin/Kreatinin-Quotient aus dem Spontanurin!





# REVEAL – CKD in Deutschland



# Klassifikation einer Nierenerkrankung

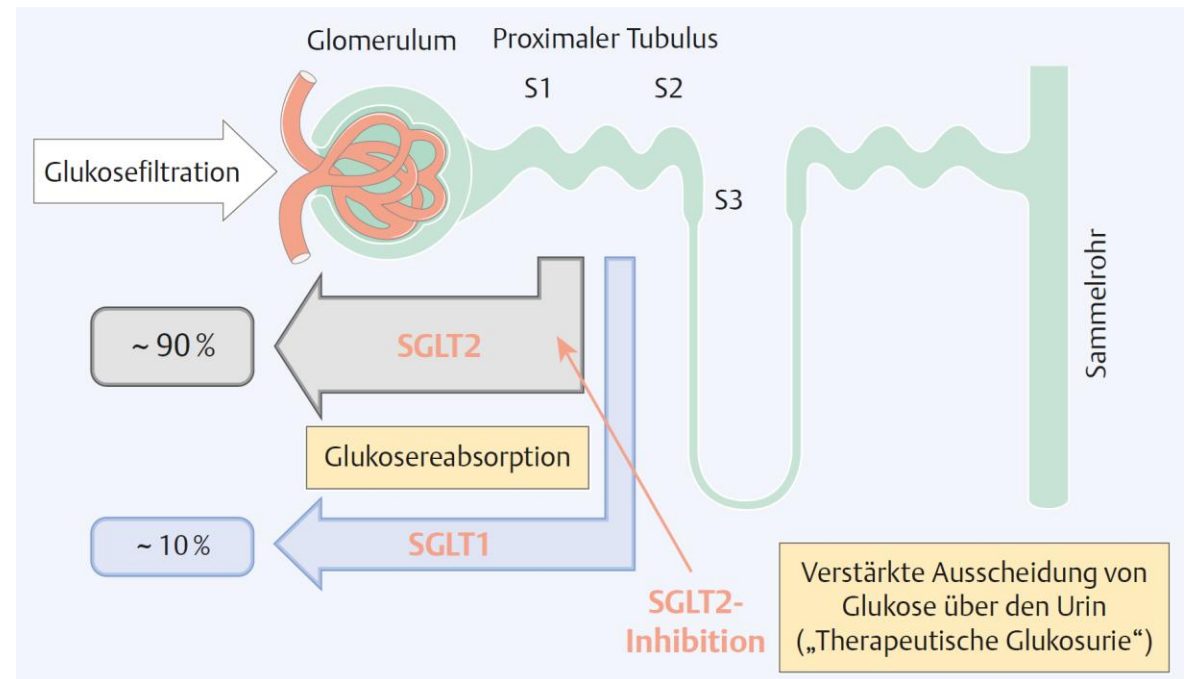
				Albuminausscheidung im Urin (mg/l)		
				A1 normal bis leicht erhöht < 30	A2 mäßig erhöht 30 – 300	A3 schwer erhöht > 300
Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	normal oder hoch	≥ 90			
	G2	leicht erniedrigt	60 – 89			
	G3a	leicht bis mäßig erniedrigt	45 – 59			
	G3b	mäßig bis schwer erniedrigt	30 – 44			
	G4	schwer erniedrigt	15 – 29			
	G5	Nierenversagen	< 15			

Prognosekriterien einer chronischen Nierenerkrankung bezüglich

- Gesamtmortalität
- CV-Mortalität
- Dialysepflichtigkeit
- Akutem Nierenversagen
- Progredienz der Niereninsuffizienz

# SGLT2 – Hemmer (sodium-glucose co-transporter 2)

- Hemmung des Na-Glukose-Transporters im proximalen Tubulus
  - Ausscheidung von Glukose/Na
- der Transporter ist für die Rückresorption von ca. 50 - 100 g Glukose täglich verantwortlich (ca. 1/3 der täglichen Kohlenhydratmenge)
- die **antidiabetische** Wirksamkeit ist von der Nierenfunktion abhängig und sinkt mit dem Grad der Niereninsuffizienz (bei GFR < 60 ml/min)
- Dapagliflozin (Forxiga<sup>®</sup>), Empagliflozin (Jardiance<sup>®</sup>)  
Ertugliflozin (Steglujan<sup>®</sup>)



# SGLT2 – Hemmer (sodium-glucose co-transporter 2)

- Ausscheidung von ca. 70 g Glukose täglich (ca. 280 kcal/Tag)
- Gewichtsabnahme in einem Jahr 2 - 4,5 kg
- Senkung des HbA1c um 0,63% (bei normaler Nierenfunktion)
  - KI: schwere Nierenfunktionsstörung
- bei Dapa- und Empagliflozin auch nachgewiesener kardialer und renaler Überlebensvorteil
- Zulassung aktuell bis GFR 30 ml/min (vermutlich Erweiterung bis GFR 20 ml/min)

## **Nebenwirkungen:**

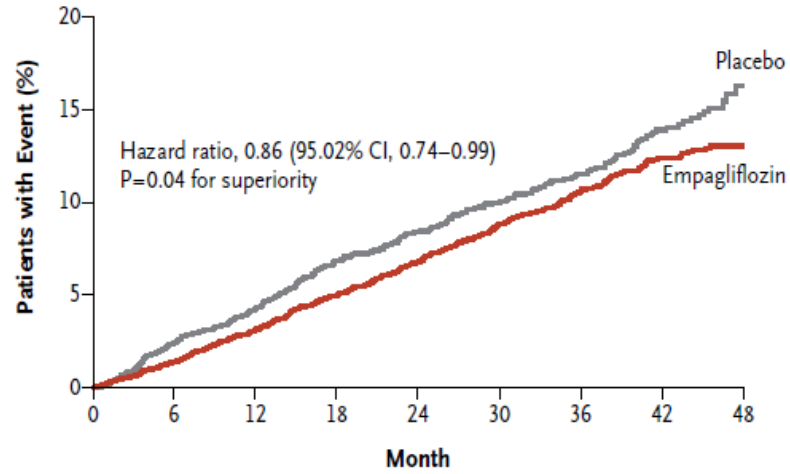
- vermehrte Harnwegsinfektionen
- verstärkte Urinausscheidung (ca. 375 ml/Tag)
- Blutdrucksenkung (2-4 mmHg systolisch)
- Beschwerden bei der Harnentleerung
- ein tatsächlicher Zusammenhang mit vermehrten Blasen- und Brustkrebsfällen konnte bislang nicht bestätigt werden
- Ketoazidose (KI: DM Typ 1)

7020 Typ2-Diabetiker mit  
kardiovaskulären  
Begleiterkrankungen

# SGLT2 – Hemmer Empa-Reg-Studie

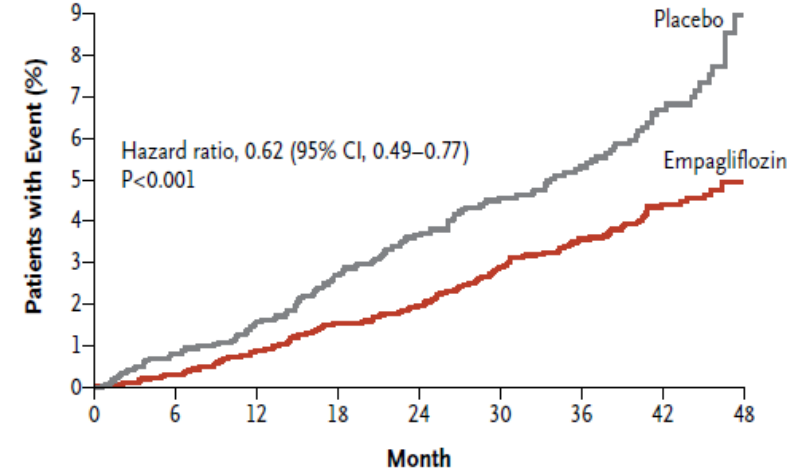
N Engl J Med 2015;373:2117-28.

**A Primary Outcome**



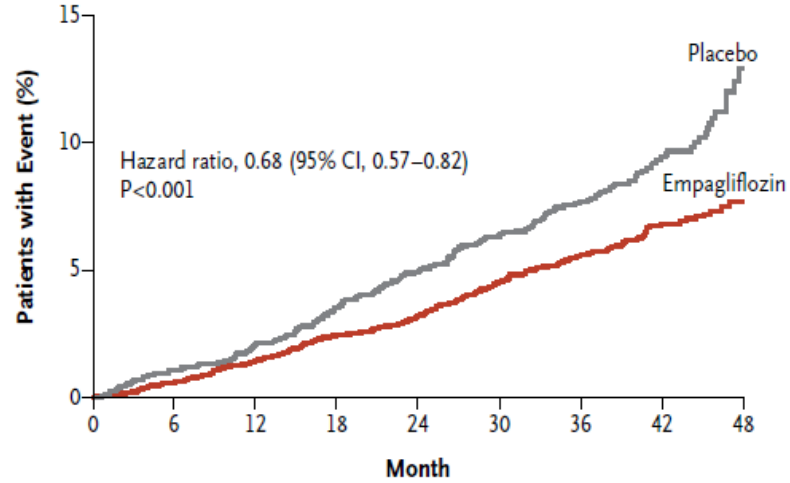
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4580	4455	4328	3851	2821	2359	1534	370
Placebo	2333	2256	2194	2112	1875	1380	1161	741	166

**B Death from Cardiovascular Causes**



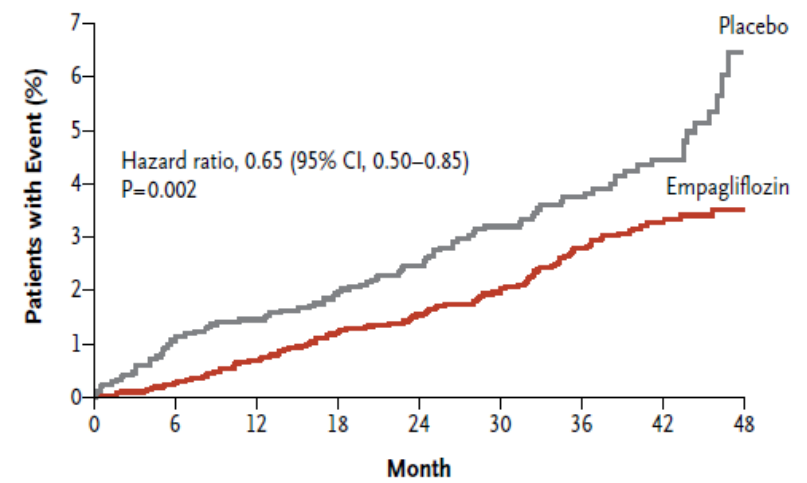
No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

**C Death from Any Cause**



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4651	4608	4556	4128	3079	2617	1722	414
Placebo	2333	2303	2280	2243	2012	1503	1281	825	177

**D Hospitalization for Heart Failure**



No. at Risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Empagliflozin	4687	4614	4523	4427	3988	2950	2487	1634	395
Placebo	2333	2271	2226	2173	1932	1424	1202	775	168

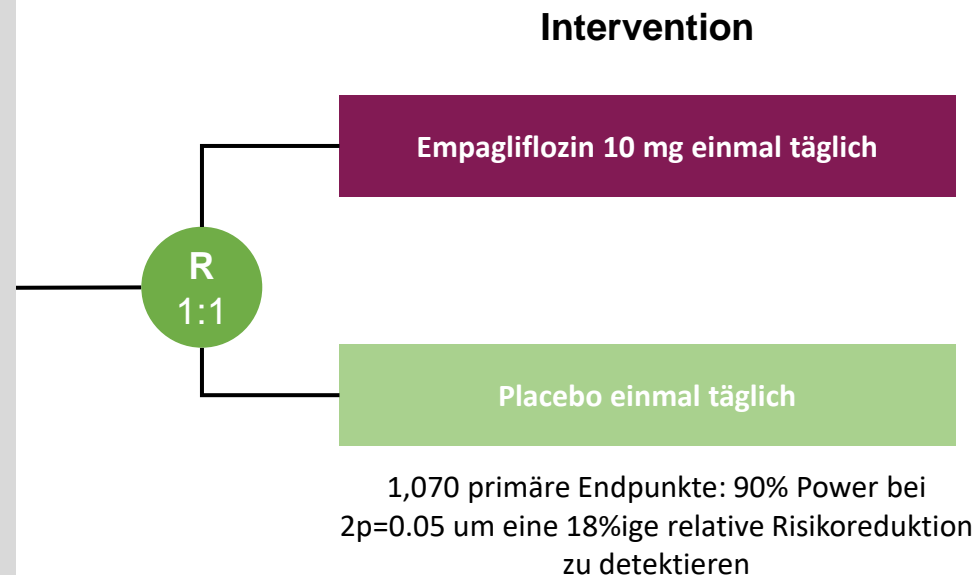
# Empa-Kidney

Herrington WG, et al. N Engl J Med 2022; doi 10.1056/NEJMoa2204233

## Doppel-blinde, placebo-kontrollierte Studie

um die Effekte einer SGLT-2-Hemmung in einer großen Gruppe von ca. 6000 Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) auf die Progression zu messen

- Erwachsene mit CKD-EPI geschätzter GFR (eGFR):
  - 20 - <45 mL/min/1.73m<sup>2</sup> oder
  - 45 - <90 mL/min/1.73m<sup>2</sup> mit UACR ≥200 mg/g (≥22.6 mg/mmol)
- keine Transplantierten oder Zystennierenpatienten
- ≥1/3 mit Diabetes und ≥1/3 ohne Diabetes
- Renin- und Angiotensin-Inhibitoren waren nach Maßgabe des Untersuchers erlaubt



### Primärer kombinierter Endpunkt

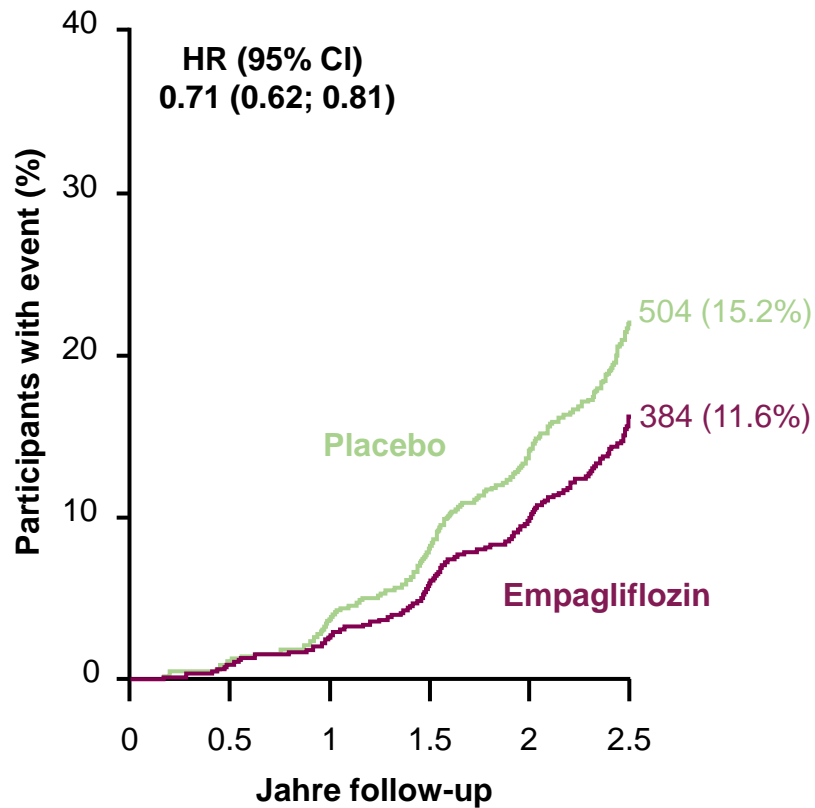
- CV Tod oder
- Nierenfunktionsverschlechterung
  - End-stage kidney disease (ESRD): Dialyse/Nierentransplantation, renaler Tod
  - eGFR Verschlechterung: ≥40% eGFR-Abnahme, oder auf <10 mL/min/1.73m<sup>2</sup>

In der Endauswertung: 54% ohne Diabetes, 34,5% mit GFR <30 ml/min, 48,3% mit UACR <300 mg/g

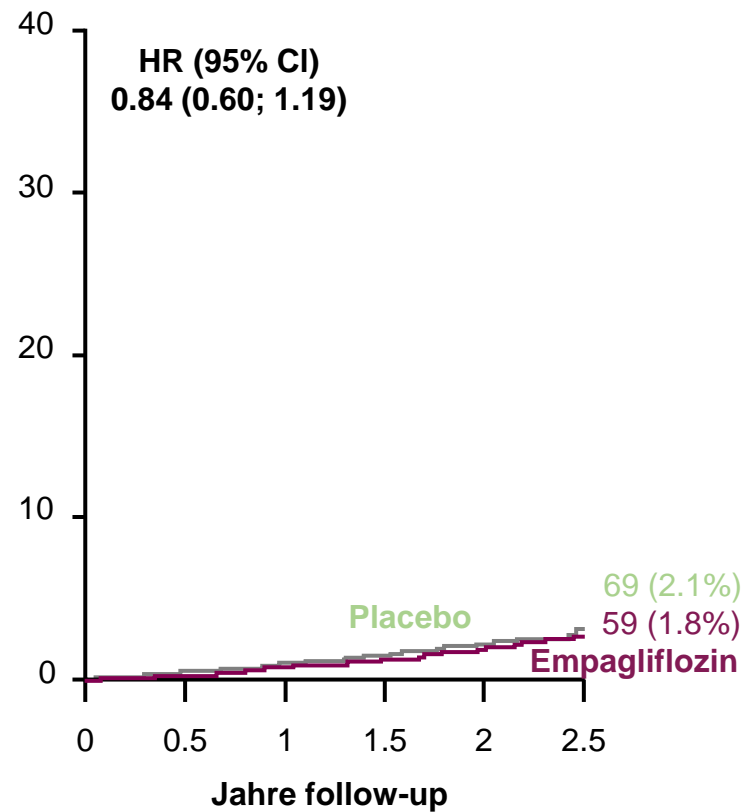
# Empa-Kidney

Herrington WG, et al. N Engl J Med 2022; doi 10.1056/NEJMoa2204233

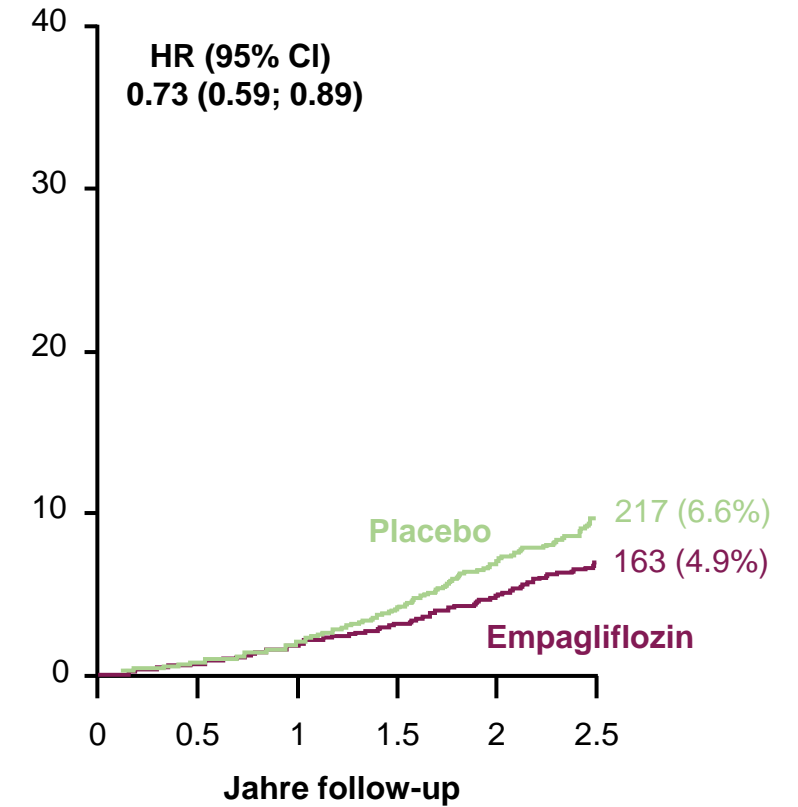
## Nierenfunktionsverschlechterung



## Kardiovaskulärer Tod

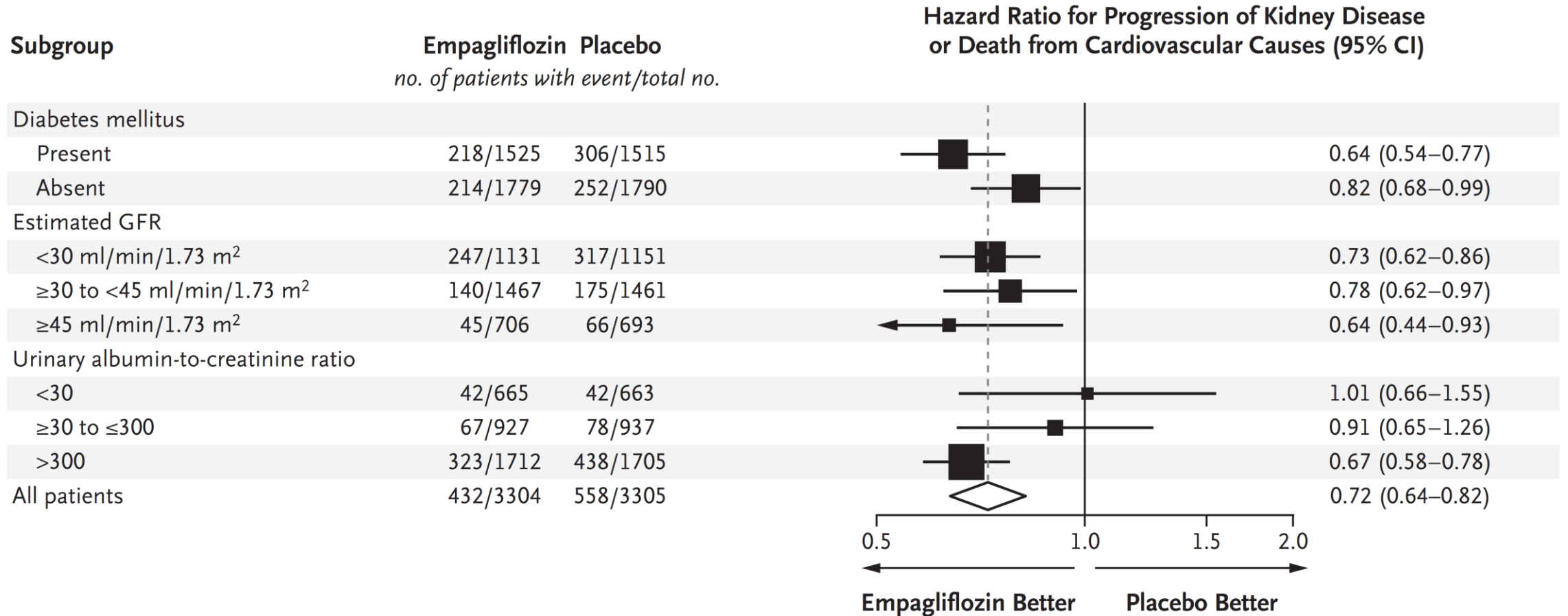


## ESRD oder CV-Tod



# Empa-Kidney

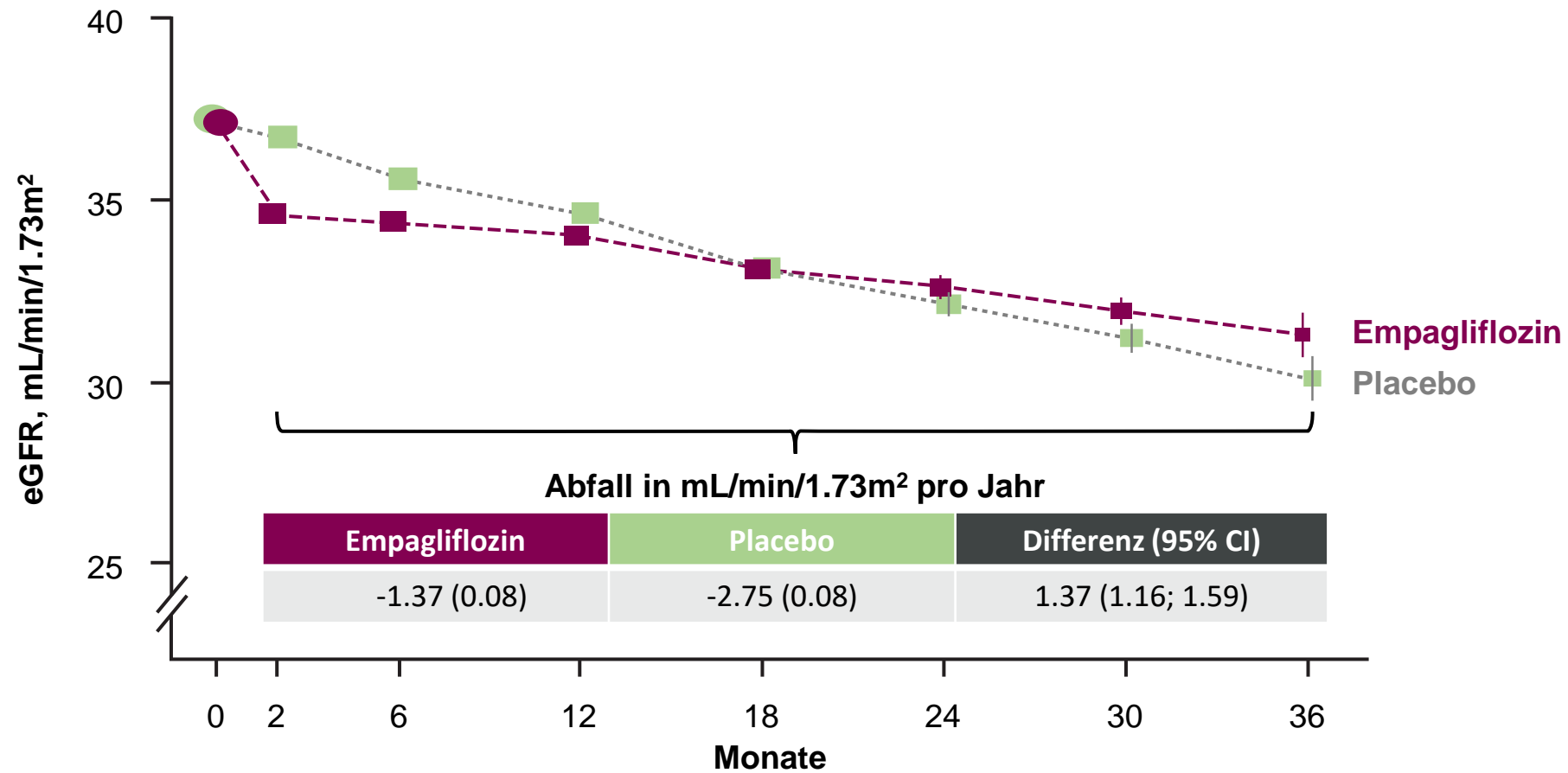
Herrington WG, et al. N Engl J Med 2022; doi 10.1056/NEJMoa2204233



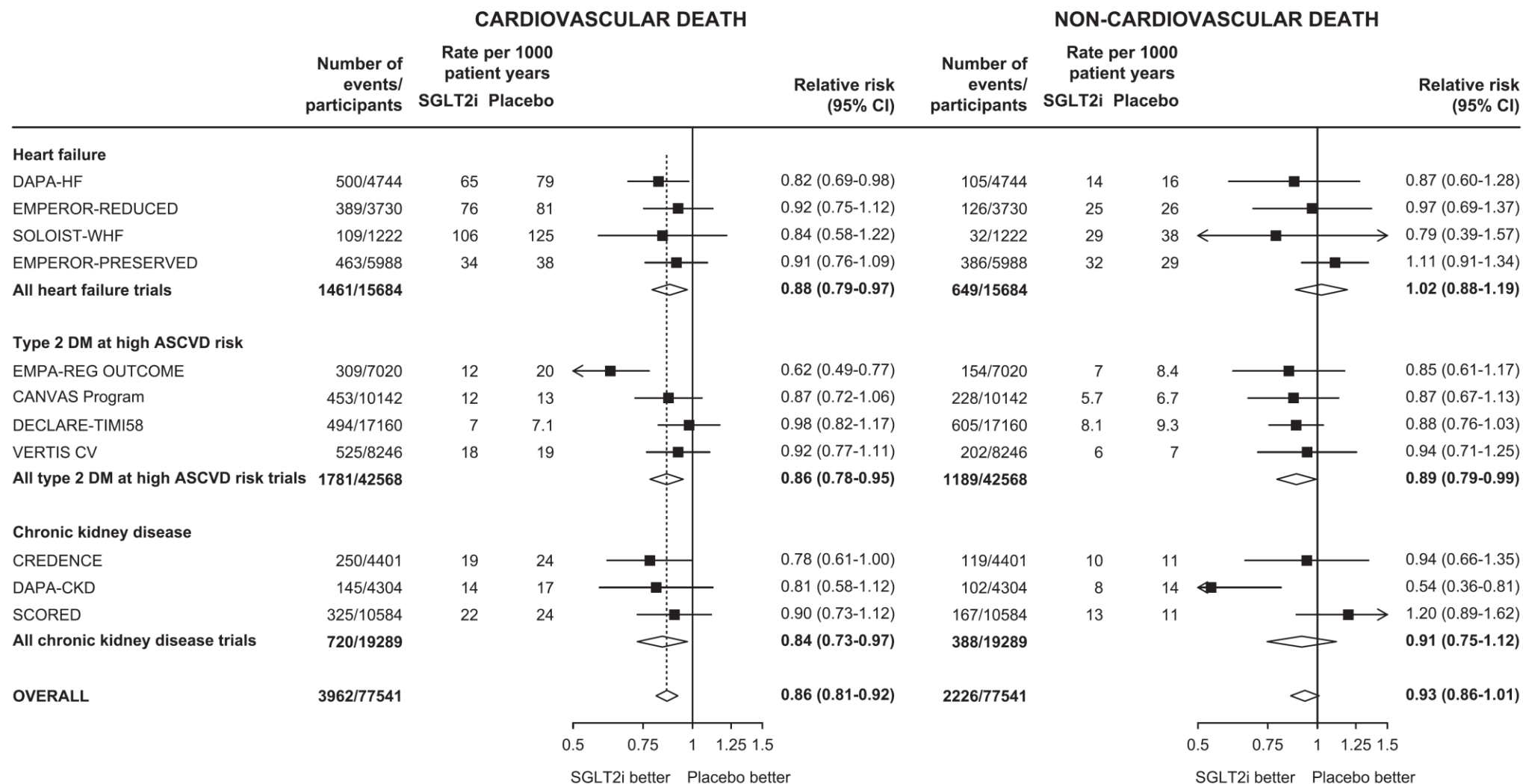


# Empa-Kidney

Herrington WG, et al. N Engl J Med 2022; doi 10.1056/NEJMoa2204233

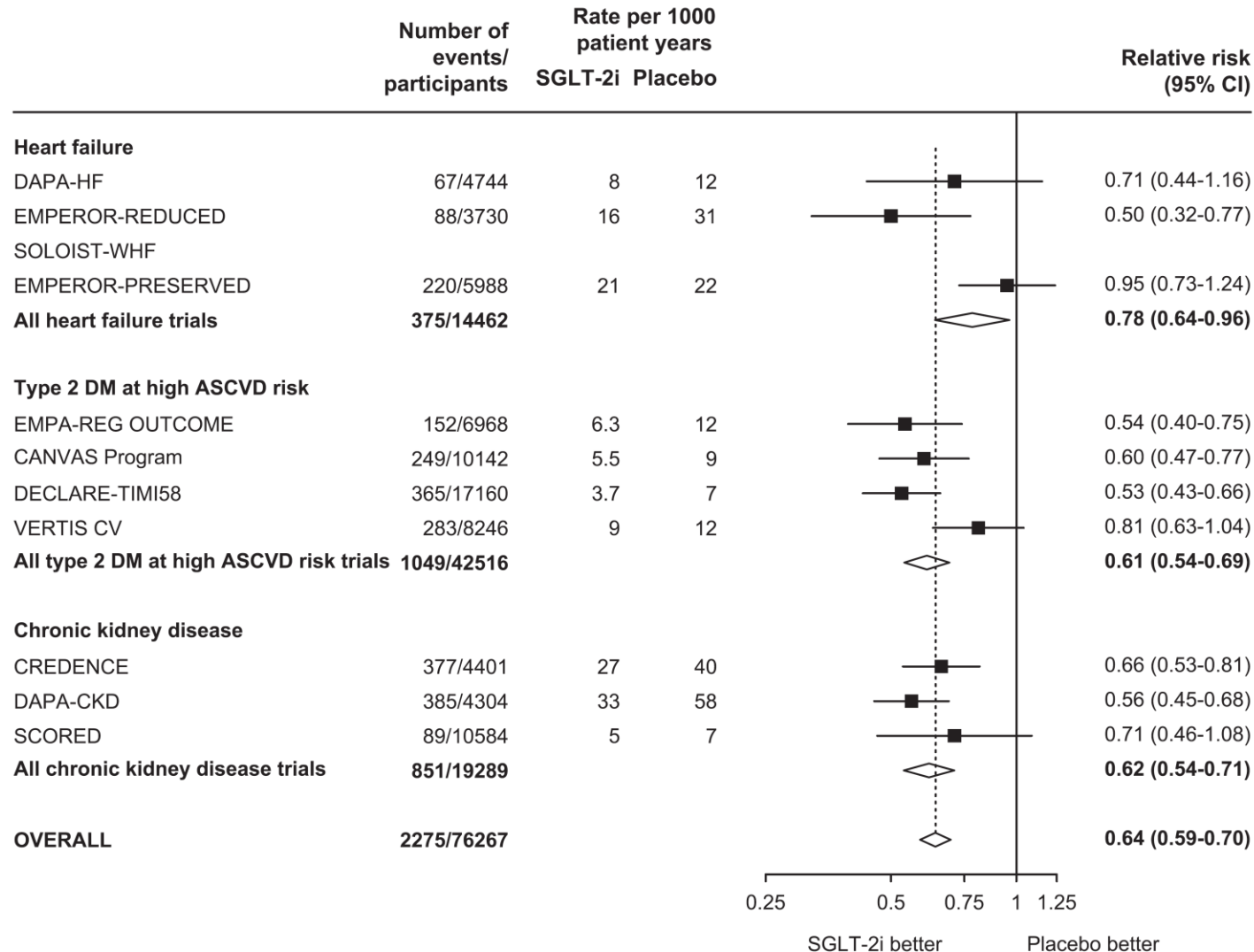


# SGLT2-Inhibitoren: kardiovaskuläre Effekte



# SGLT2-Inhibitoren: CKD-Progression

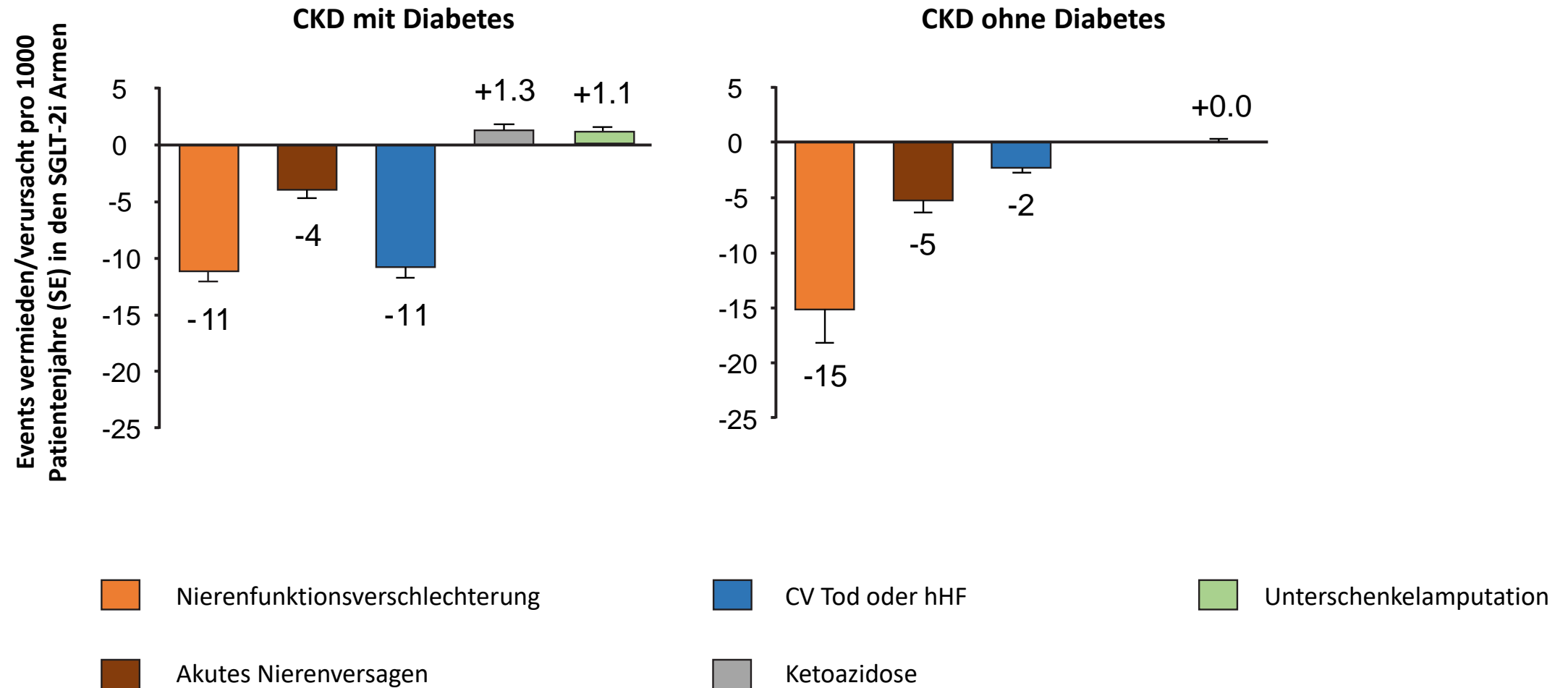
N. Staplin et al. / EClinicalMedicine 41 (2021) 101163



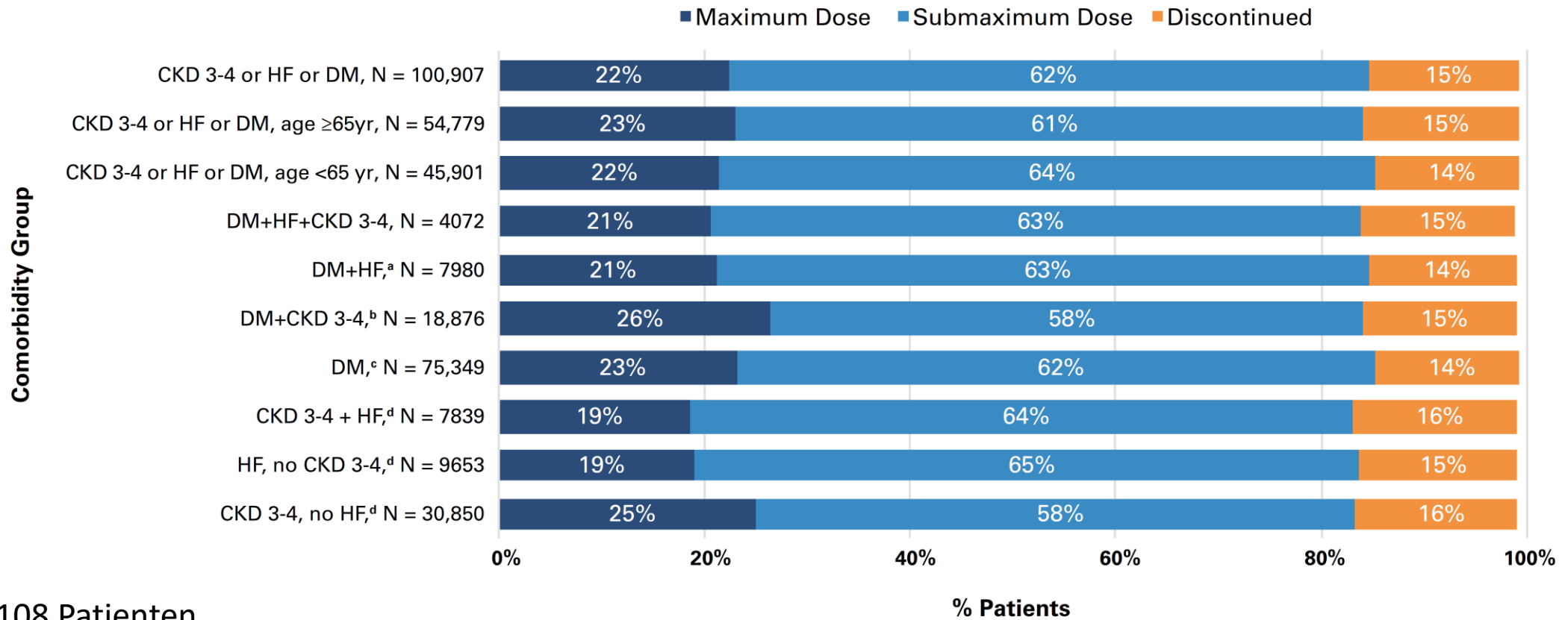
Die Progressionshemmung durch SGLT2-Inhibitoren funktioniert auch bei Glomerulonephritiden.

# SGLT2-Inhibitoren: CKD-Progression

N. Staplin et al. / EClinicalMedicine 41 (2021) 101163

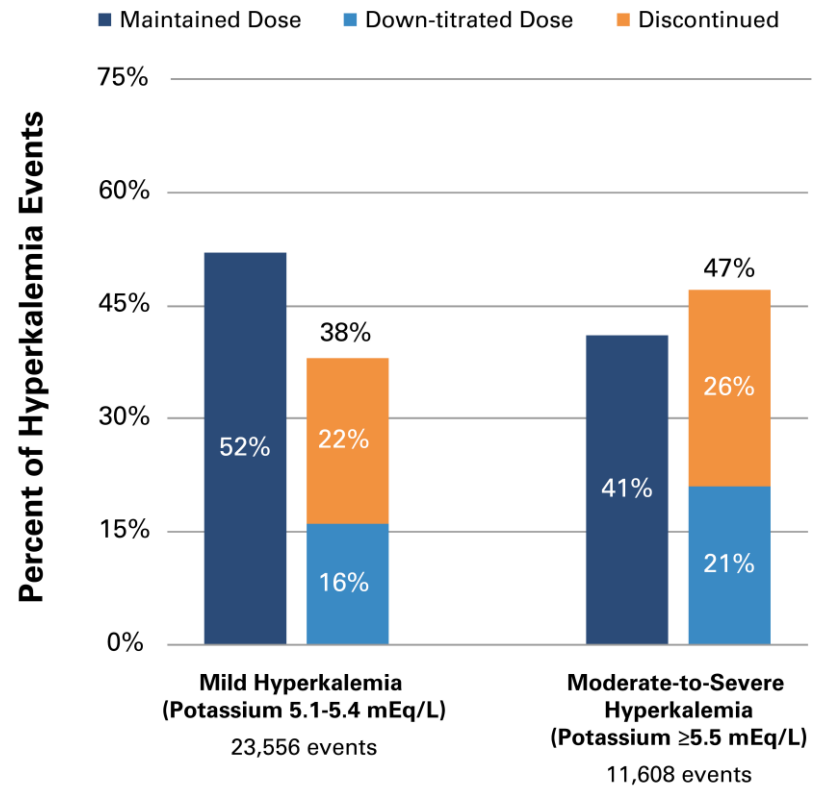


# Nephroprotektion durch ACE-Hemmer

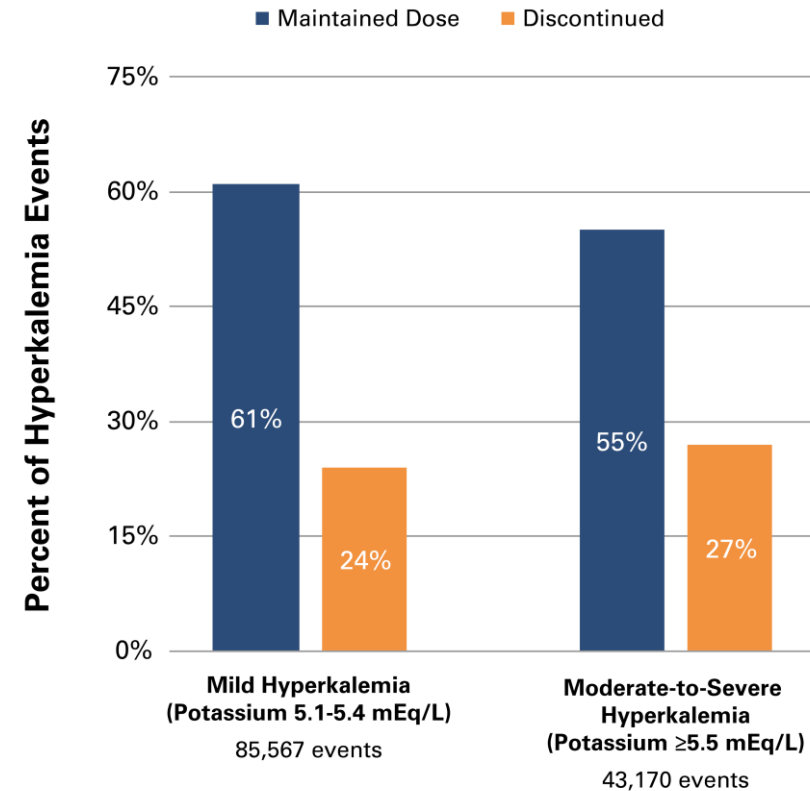


# Problem: Hyperkaliämie

■ **Figure 2A.** Among Patients on RAAS Inhibitor at Maximum Dose



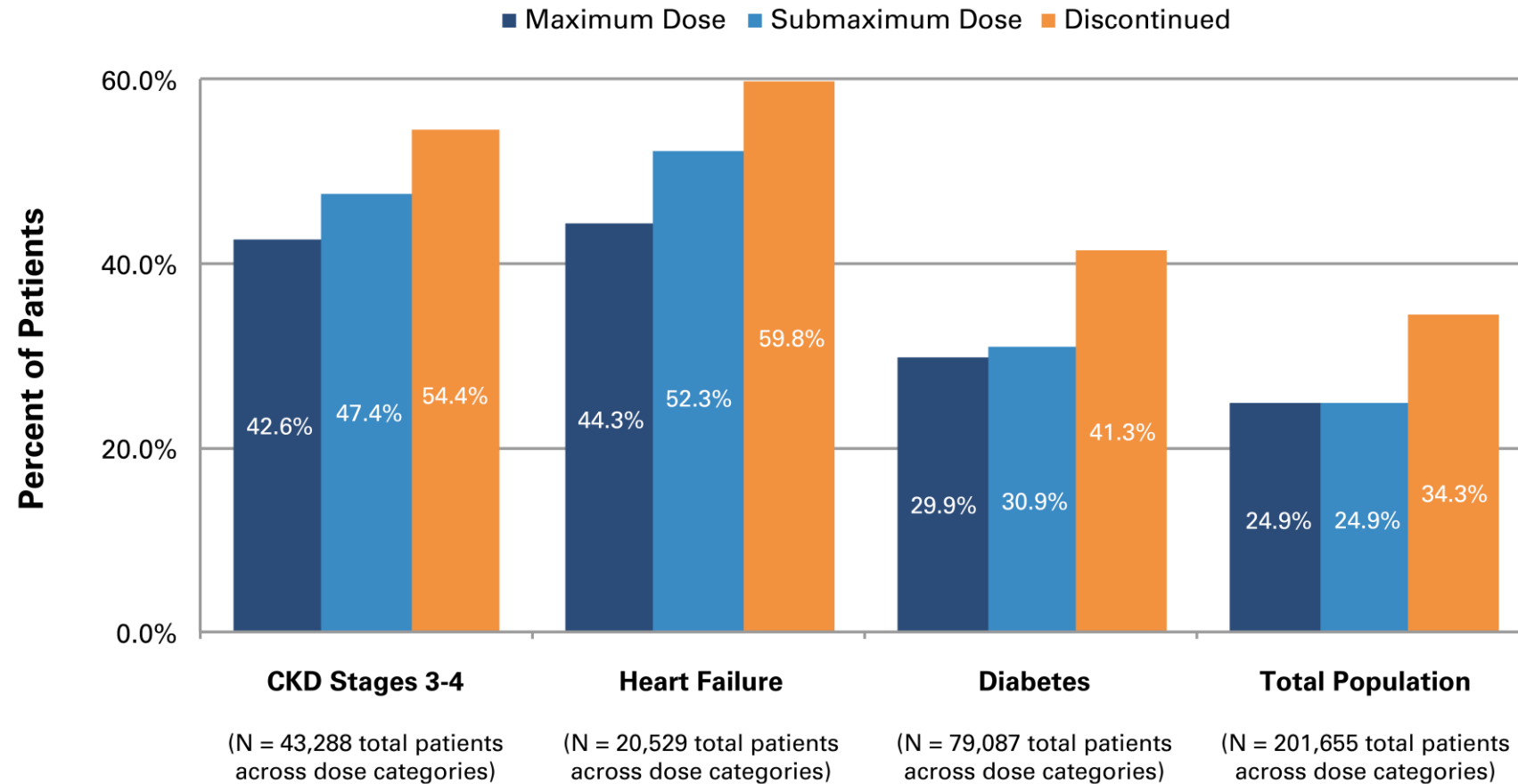
■ **Figure 2B.** Among Patients on RAAS Inhibitor at Submaximum Dose



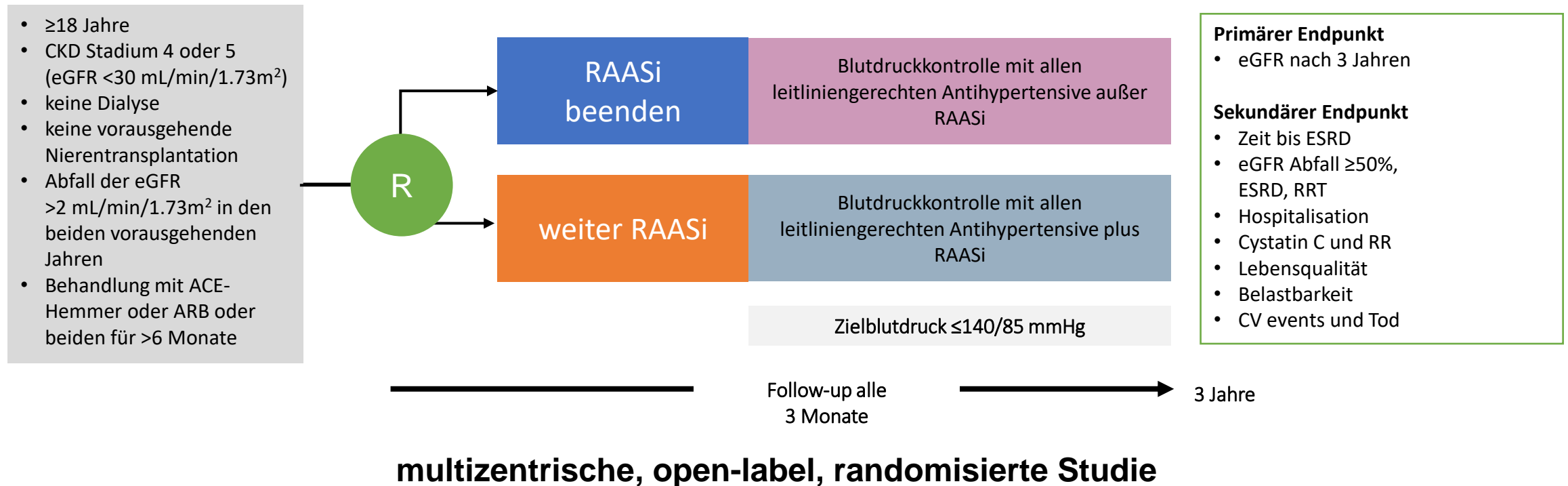
# RAAS-Blockade NICHT beenden

M. Ebstein, Am J Manag Care. 2015;21:S212-S220

■ **Figure 3.** Percent of Patients Who Experienced Adverse Outcomes or Mortality by Prior RAAS Inhibitor Dose



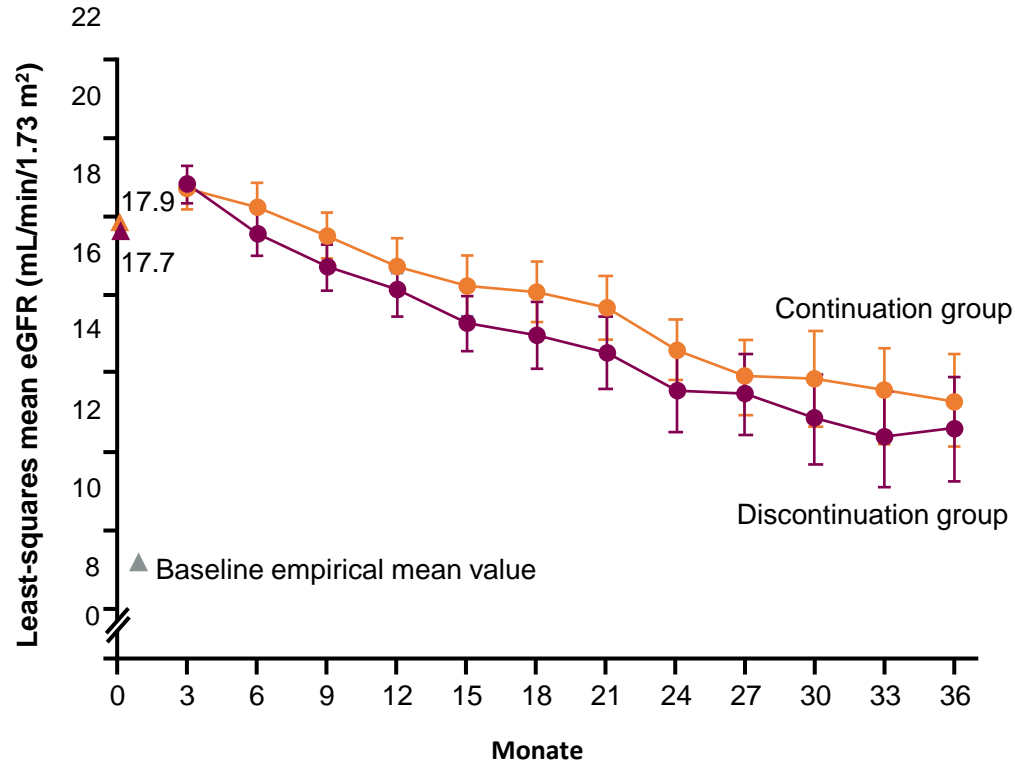
# STOP ACEi: ACE-Hemmer bei hochgradiger Nierenfunktionseinschränkung



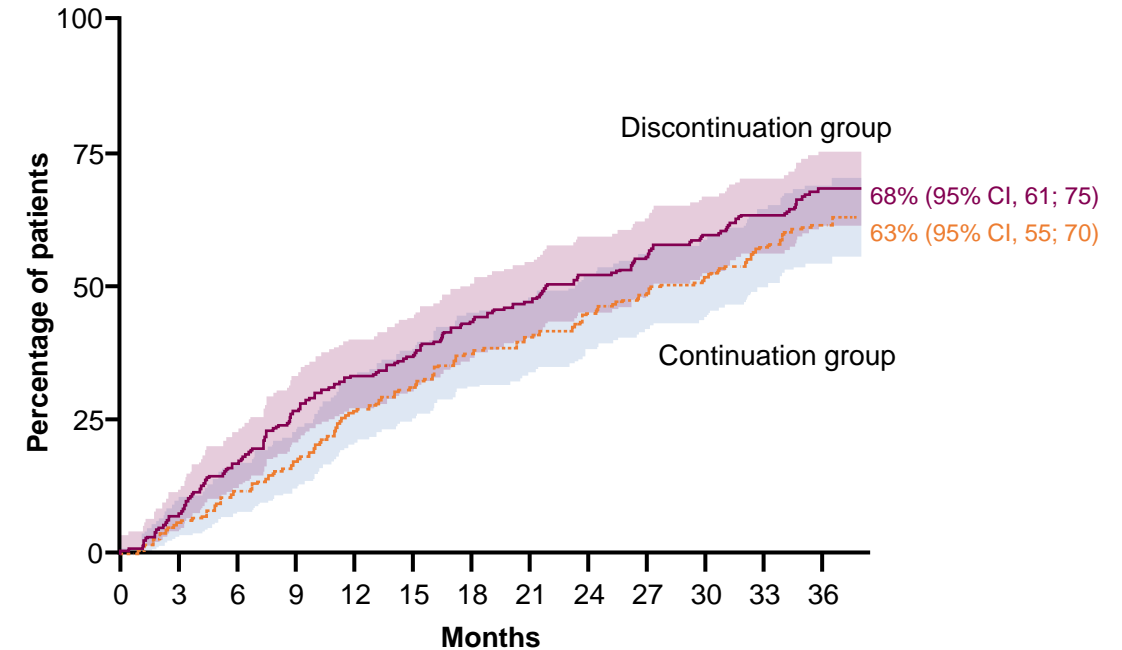


# STOP ACEi

Primärer Endpunkt: eGFR nach 3 Jahren



Sekundärer Endpunkt: ESRD or RRT

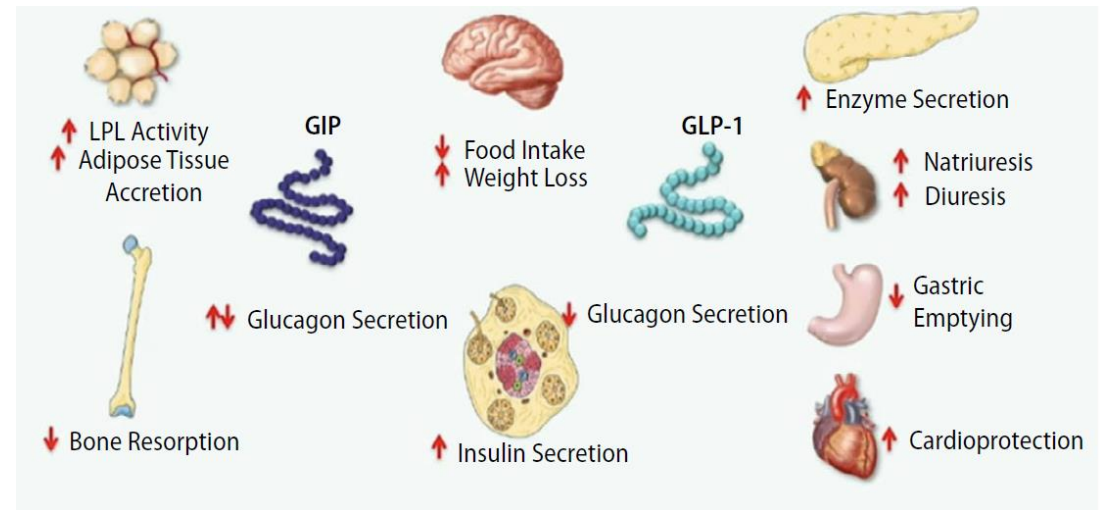


Number at risk	
Discontinuation group	206 190 165 145 129 119 106 97 86 77 70 61 35
Continuation group	205 190 175 162 142 131 115 107 97 90 85 71 43

Das Absetzen von RAASi war auf 3 Jahre betrachtet nicht mit einem signifikanten Unterschied in der Rate des GFR-Abfalls assoziiert.

# Twinkretin Tirzepatid

- GIP (glukoseabhängiges insulinotropes Polypeptid oder Gastric Inhibitory Polypeptid)
- wird glukoseabhängig aus den K-Zellen des Dünndarms sezerniert
- verstärkt die Inkretineffekte der GLP-1-Agonisten
- scheint eine stärkere Gewichtssenkung zu erreichen
- ist im Herbst 2021 in der EU zugelassen worden



## Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonism

## Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor Agonism

### Central Nervous System

- ↑ Satiety
- ↓ Food Intake
- ↑ Nausea
- ↓ Body Weight

### Pancreas

- ↑ Insulin
- ↓ Glucagon

### Stomach

- ↓ Gastric Emptying

### Systemic

- ↓ Hyperglycemia

### Liver

- ↑ Insulin Sensitivity
- ↓ Hepatic Glucose Production
- ↓ Ectopic Lipid Accumulation

### Central Nervous System

- ↓ Food Intake
- ↓ Nausea
- ↓ Body Weight

### Pancreas

- ↑ Insulin
- ↑ Glucagon

### Subcutaneous White Adipose Tissue

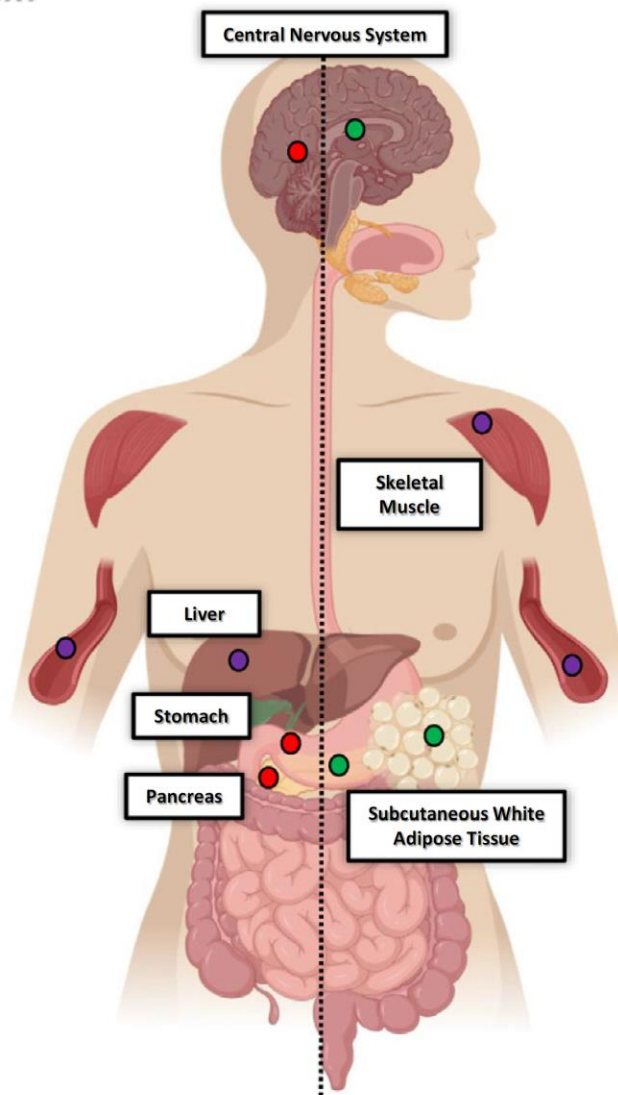
- ↑ Insulin Sensitivity
- ↑ Lipid Buffering Capacity
- ↑ Blood Flow
- ↑ Storage Capacity
- ↓ Proinflammatory Immune Cell Infiltration

### Systemic

- ↓ Hyperglycemia
- ↓ Dietary Triglyceride

### Skeletal Muscle

- ↑ Insulin Sensitivity
- ↑ Metabolic Flexibility
- ↓ Ectopic Lipid Accumulation

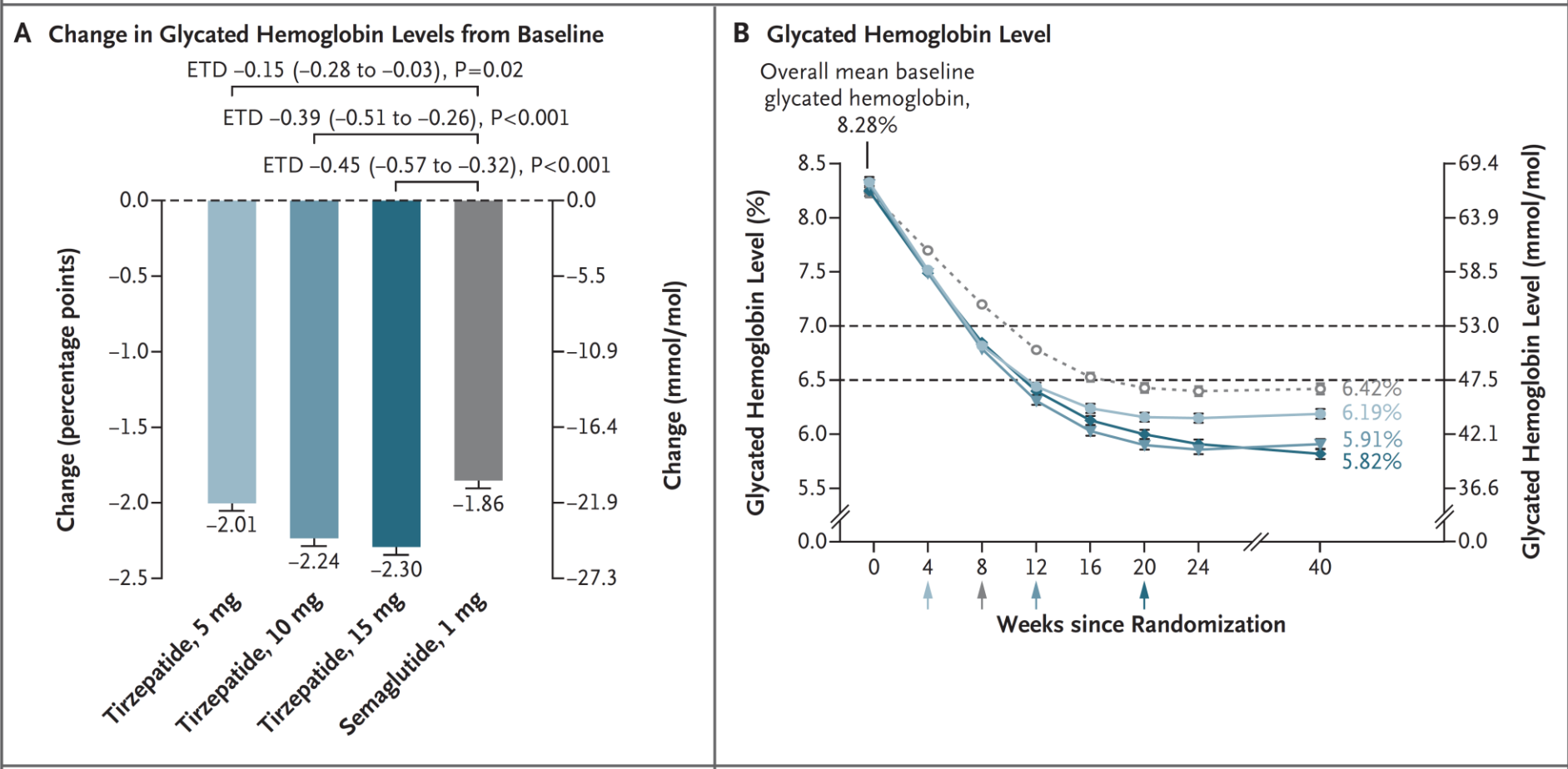


● Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide Receptor Agonism

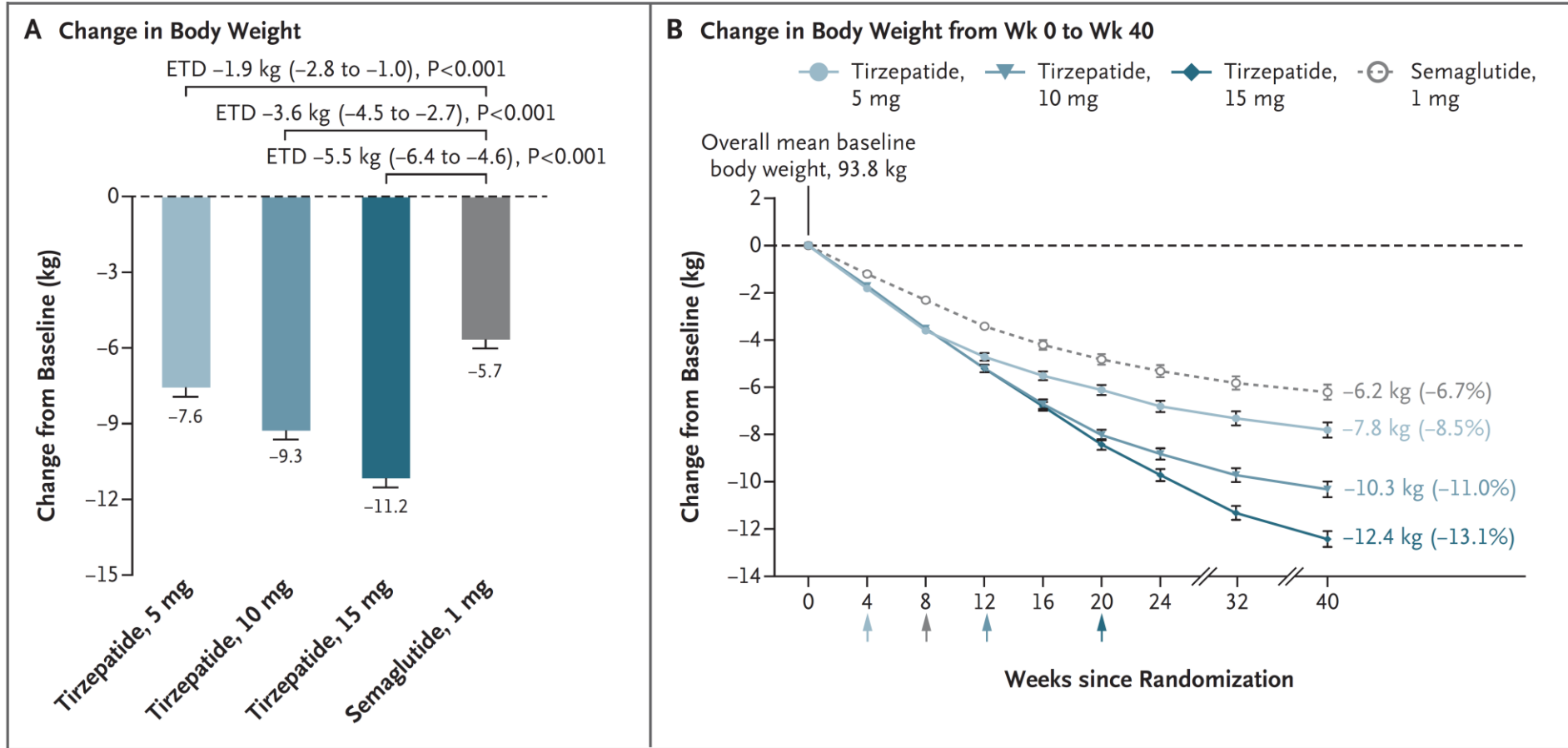
● Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonism

● Indirect Action

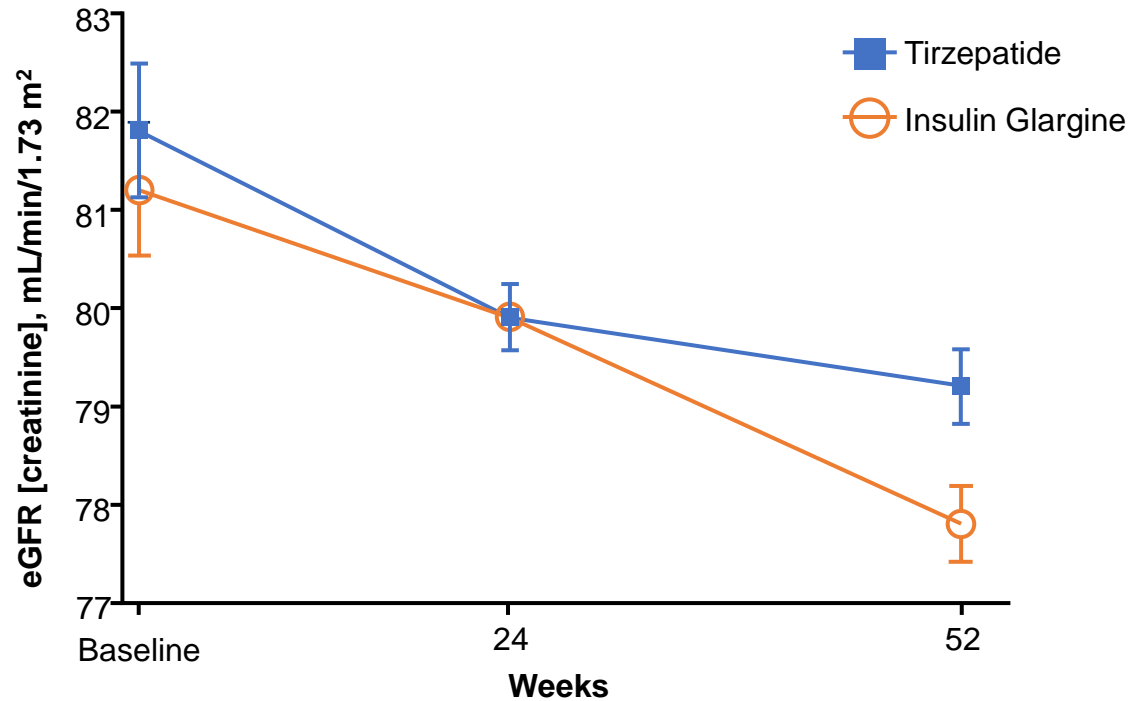
# Tirzepatid vs. Semaglutid Phase 3-Studie, 1879 Patienten



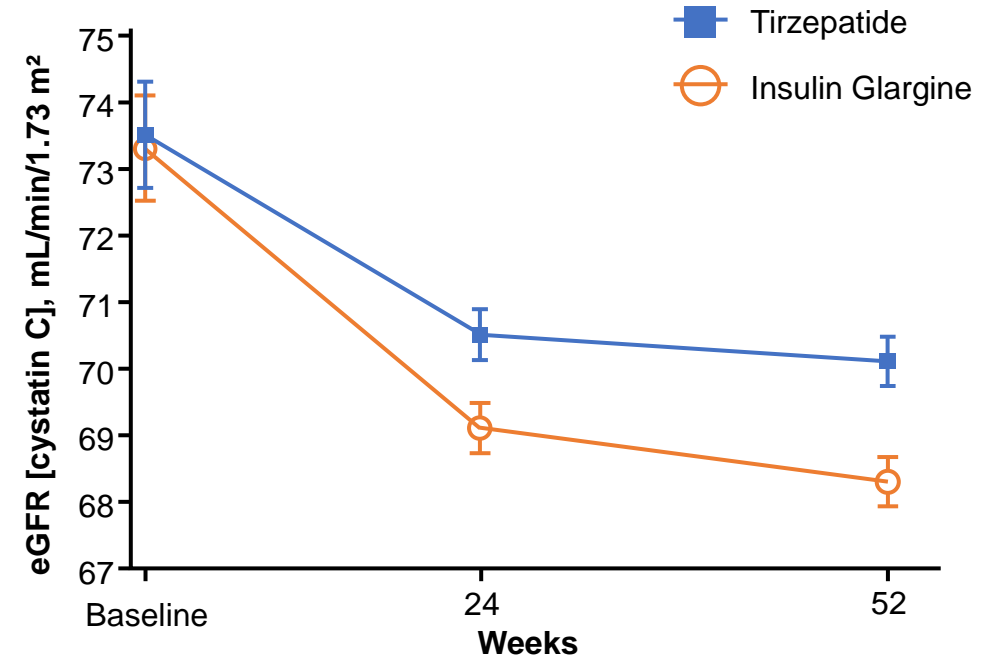
# Tirzepatid vs. Semaglutid Phase 3-Studie, 1879 Patienten



# Twinkretin Tirzepatid

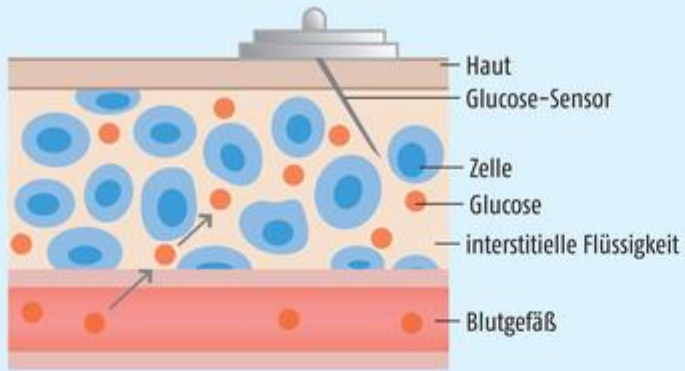


Creatinine-based eGFR change



Cystatin-C-based eGFR change

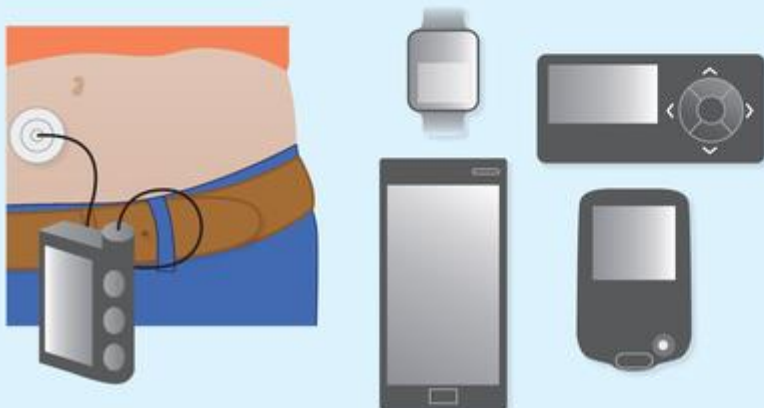
- nach 1 Jahr war in der gesamten Studienpopulation der Abfall der  $eGFR_{\text{cystatin C}}$  unter Tirzepatid signifikant geringer als unter Glargin
- in allen Untergruppen
- damit Hinweis auf eine nephroprotektive Wirkung



**Sensor** misst Glucose-Konzentration im Interstitium (wird am Bauch, dem oberen Gesäßbereich oder dem Oberarm angebracht)



**Transmitter** überträgt Glucose-Werte an Empfänger (wird direkt am Sensor angeschlossen oder darüber geklebt)

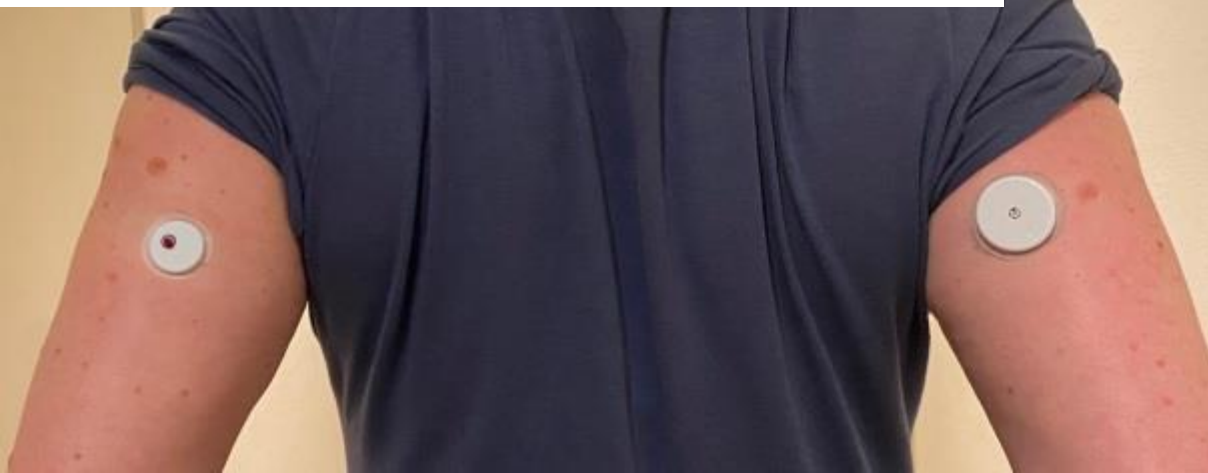


**Empfänger** zeigt Glucose-Werte an (Insulinpumpe, Empfängergerät oder mobiles Kommunikationsgerät)

# Kontinuierliche Blutzucker- messung: Piksen ade?



<https://www.dexcom.com/de-DE/de-dexcom-g6-cgm-system>



*Eversense Continuous Glucose Monitoring System.*

<https://www.diabetes-news.de/wissen/selbstkontrolle-2/kontinuierliche-blutglukosemessung-cgm>



<https://suesshappyfit.blog/2021/06/10/erste-erfahrungen-mit-dem-freestyle-libre-3-darfs-ein-bisschen-weniger-sein/>



# Wie beurteilen Sie die Lage?

## Momentaufnahme

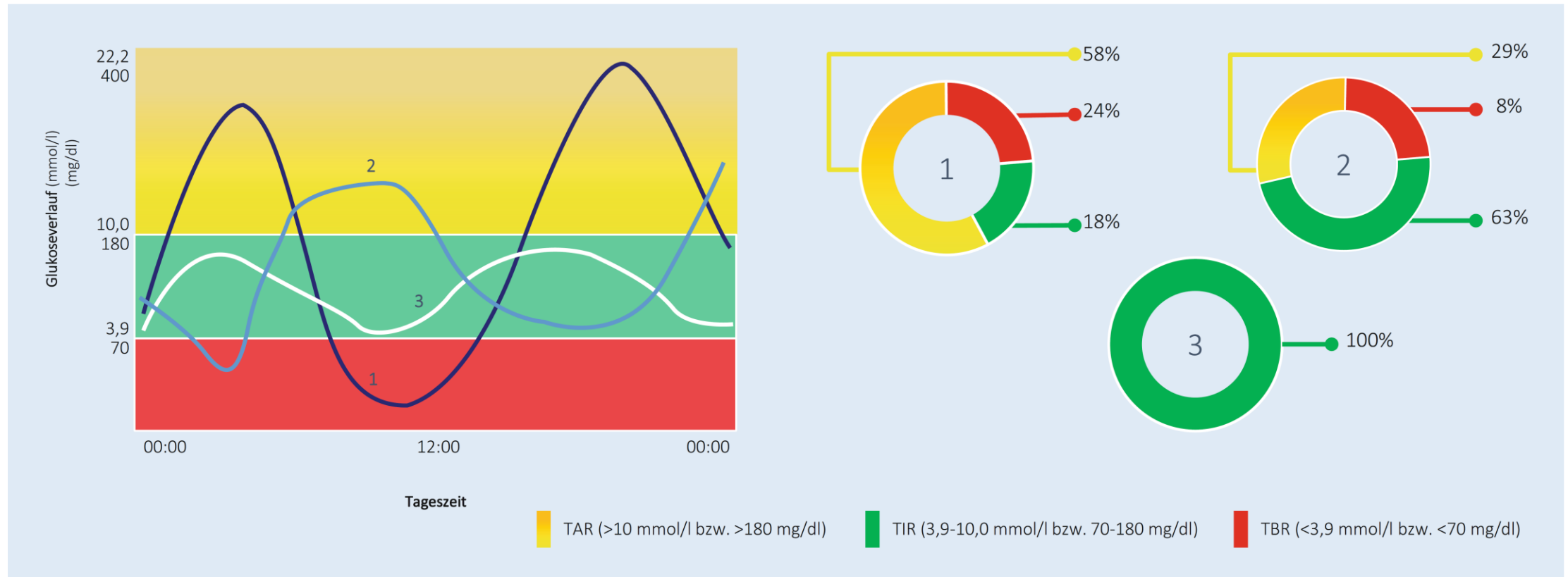
8. Juni 2021 - 7. September 2021 (92 Tage)

 **Glukose**

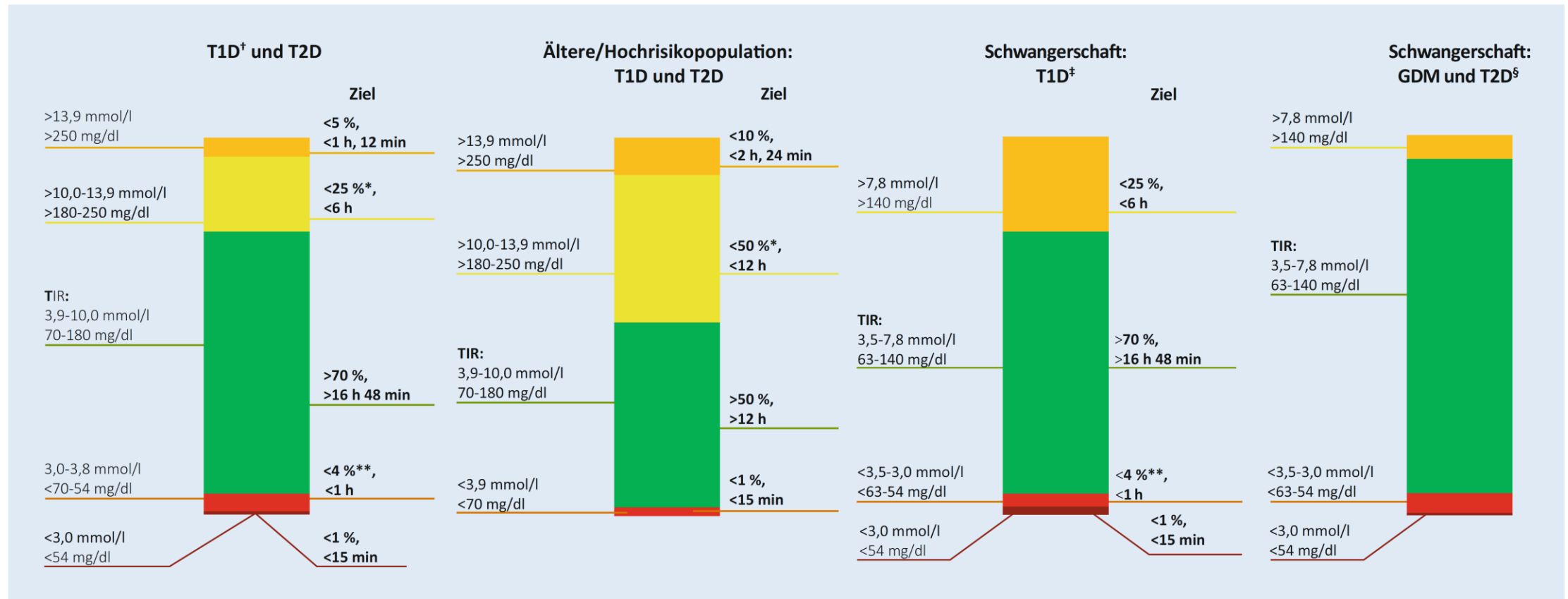
**Geschätzter HbA1c 6,3% oder 45 mmol/mol**



# Gleiches HbA1c von 7%



# Zielbereiche im Ambulanten Glukoseprofil



# Tagesprotokoll

5 Oktober 2022 - 3 Dezember 2022 (60 Tage)

## AGP-Bericht

5 Oktober 2022 - 3 Dezember 2022 (60 Tage)

### GLUKOSESTATISTIK UND -ZIELE

5 Oktober 2022 - 3 Dezember 2022

60 Tage

Zeit (in %), in der der Sensor aktiv ist

70%

Bereiche und Ziele für	Diabetes Typ 1 oder Typ 2
<b>Glukosebereiche</b>	<b>Ziele % der Messwerte (Zeit/Tag)</b>
Zielbereich 70-180 mg/dL	Größer als 70% (16h 48min)
Unter 70 mg/dL	Kleiner als 4% (58min)
Unter 54 mg/dL	Kleiner als 1% (14min)
Über 180 mg/dL	Kleiner als 25% (6h)
Über 250 mg/dL	Kleiner als 5% (1h 12min)

Jeder 5%ige zeitliche Anstieg im Bereich (70-180 mg/dL) ist klinisch von Nutzen.

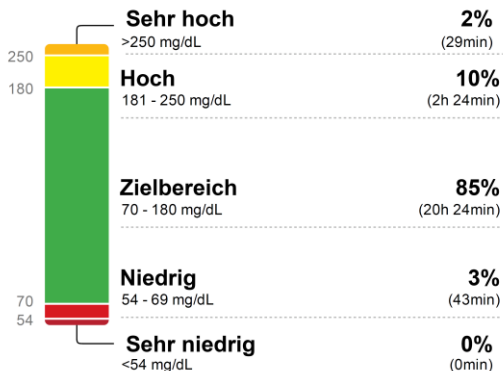
**Glukose-Durchschnitt** 129 mg/dL

**Glukosemanagementindikator (GMI)** 6,4% bzw 47 mmol/mol

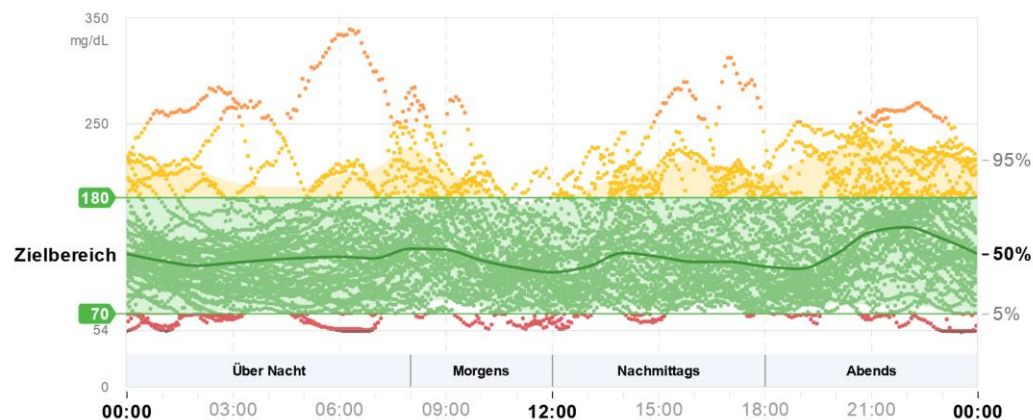
**Glukosevariabilität** 32,5%

Definiert als prozentualer Variationskoeffizient (% CV)

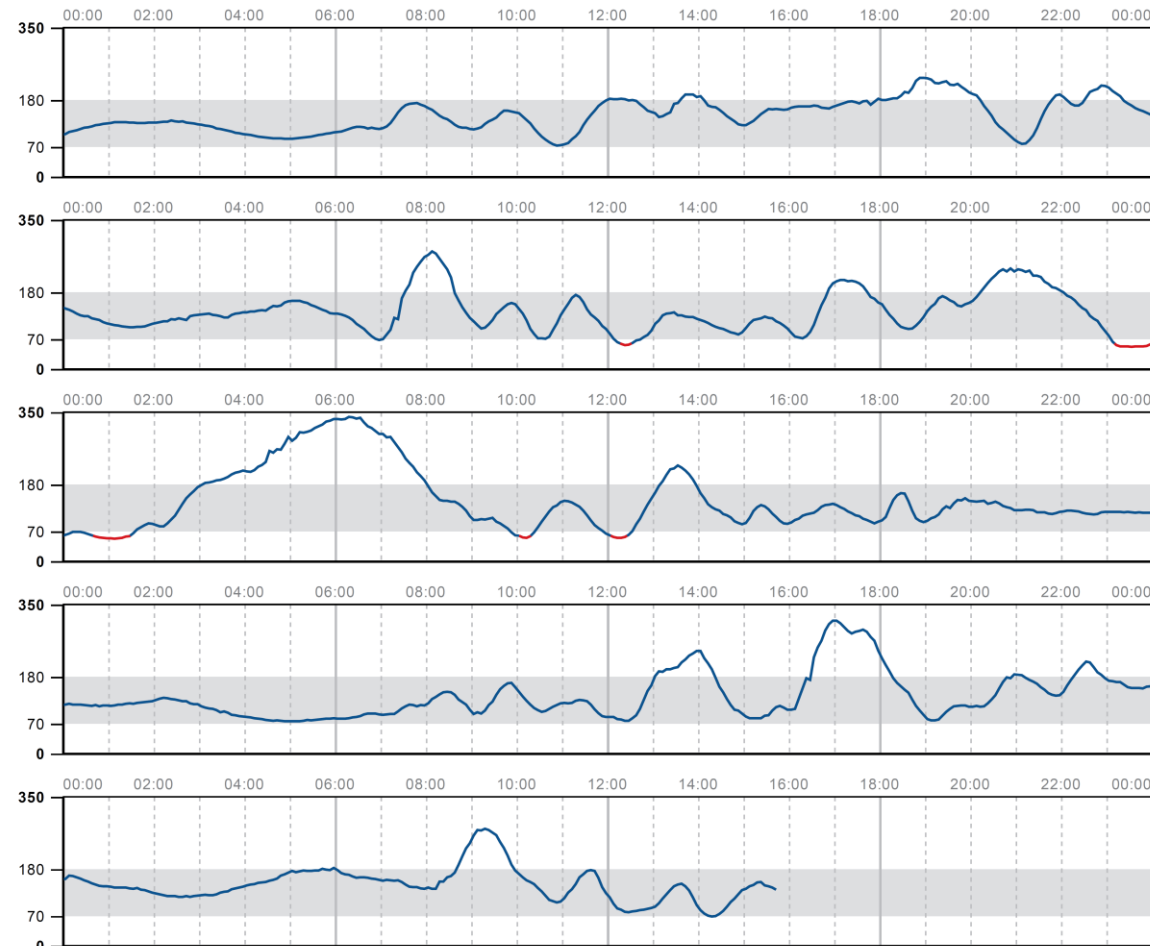
### ZEIT IN BEREICHEN



### Glukosemuster (60 Tage)



### LibreView



# Auswirkungen der TIR auf Folgeerkrankungen

**Tab. 1** Auswirkungen von TIR-Werten auf die kumulative 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für diabetesassoziierte Komplikationen. (Adaptiert auf Befugnis von IQVIA Inc. [25])

Komplikation	TIR 80 %	TIR 70 %	TIR 58 %
	T1D   T2D	T1D   T2D	T1D   T2D
Herzversagen	0,45–0,55   7,43–7,52	0,55–0,61   7,51–7,58	0,68   7,55
Herzinfarkt	2,25–2,70   11,37–11,97	2,65–2,97   11,99–12,39	3,29   12,76
Schlaganfall	0,38–0,47   6,74–7,03	0,45–0,51   6,97–7,14	0,57   7,37
Mikroalbuminurie	1,56–3,23   10,26–12,63	3,07–3,23   12,54–14,05	6,90   15,85
pAVK	1,59–1,97   7,29–8,15	1,95–2,16   8,11–8,54	2,46   9,05
Retinopathie	1,46–3,10   0,68–0,88	2,92–4,41   0,88–1,02	6,67   1,21
Neuropathie	5,24–8,65   20,04–24,11	8,32–10,93   23,76–26,13	14,38   28,84
Ulkus	1,38–1,92   0,92–1,03	1,83–2,43   1,01–1,06	3,00   1,12

*pAVK* periphere arterielle Verschlusskrankheit, *T1D* Typ-1-Diabetes, *T2D* Typ-2-Diabetes, *TIR* „time in range“

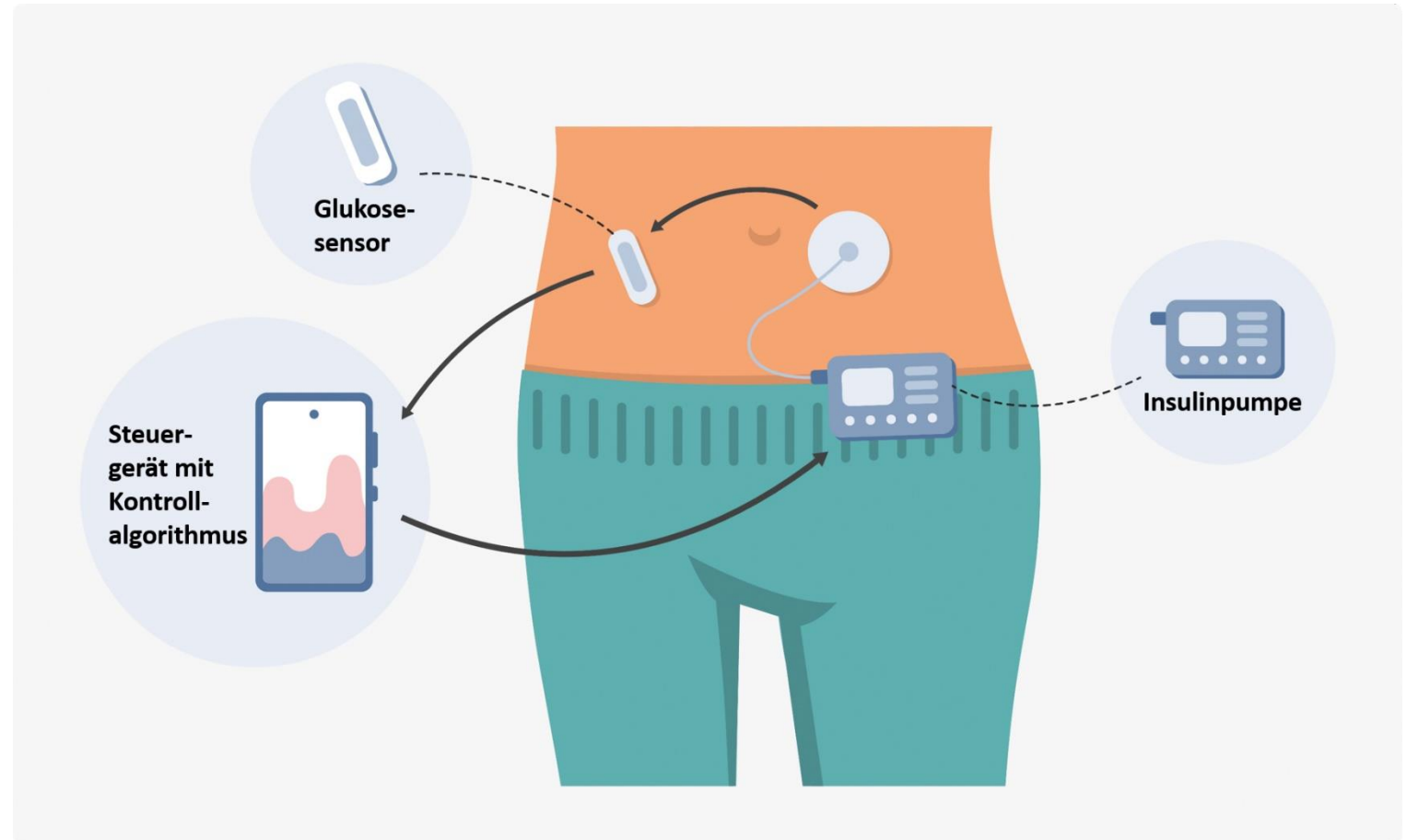
# Closed-loop-Systeme

## Hybrid Closed-loop-Systeme

- erfordern vom Nutzer mahlzeitenabhängige Bolusabgabe
- derzeit sind 3 Systeme kommerziell erhältlich

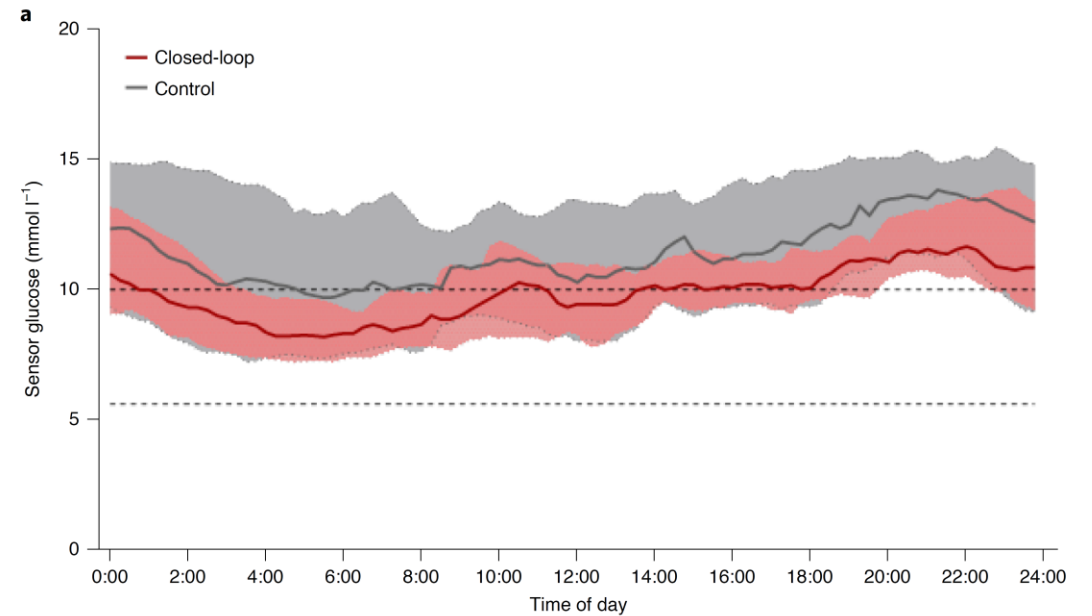
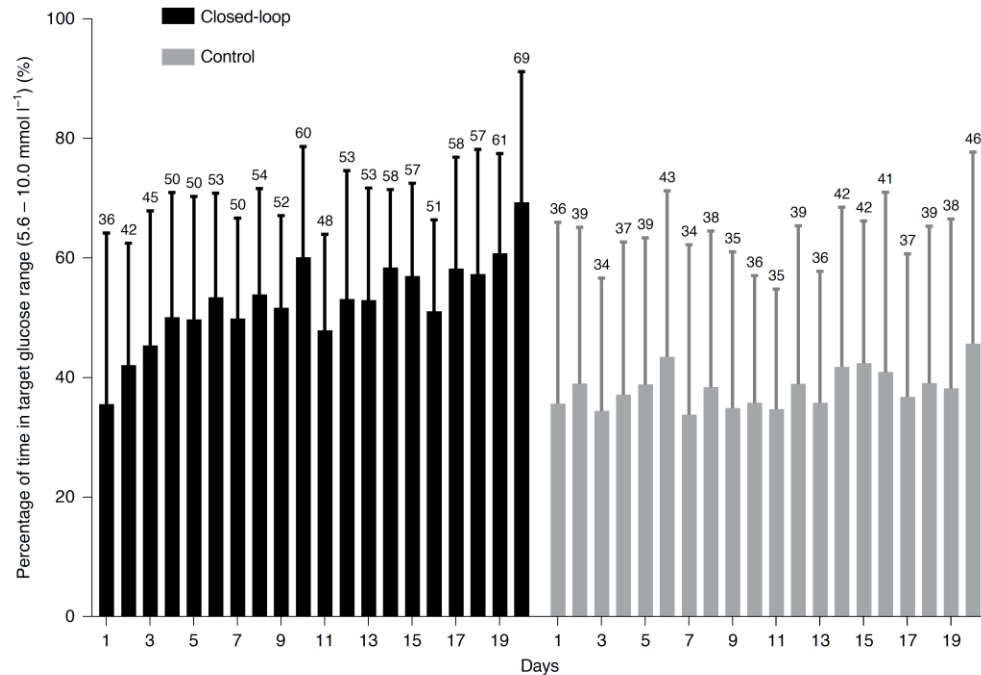
## Fully Closed-loop-Systeme

- sie funktionieren autonom, die Mitwirkung des Nutzers ist nicht erforderlich
- bislang sind solche Systeme noch nicht kommerziell erhältlich



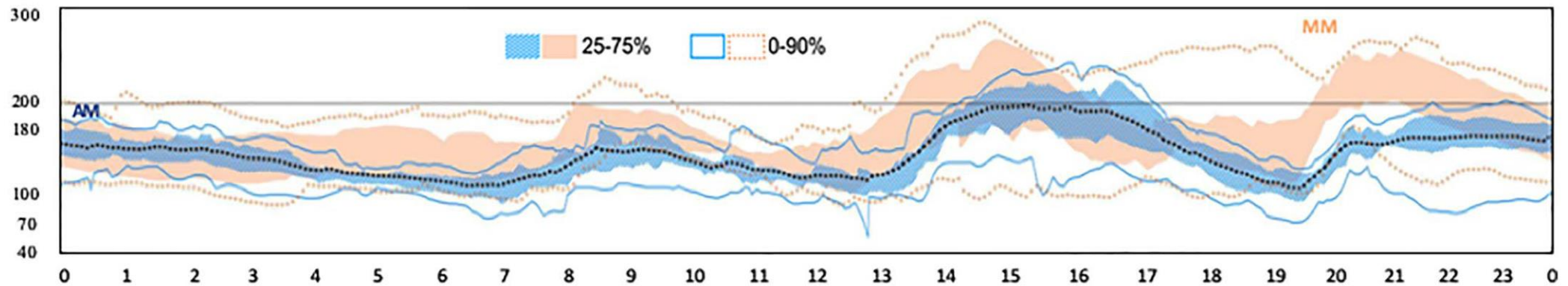
# Fully Closed-loop bei HD-Patienten

„Time in range“ wurde von 37,7% auf 52,8% erhöht.



26 Typ2-Diabetiker über 20 Tage

# Fully Closed-loop bei einem PD-Patienten

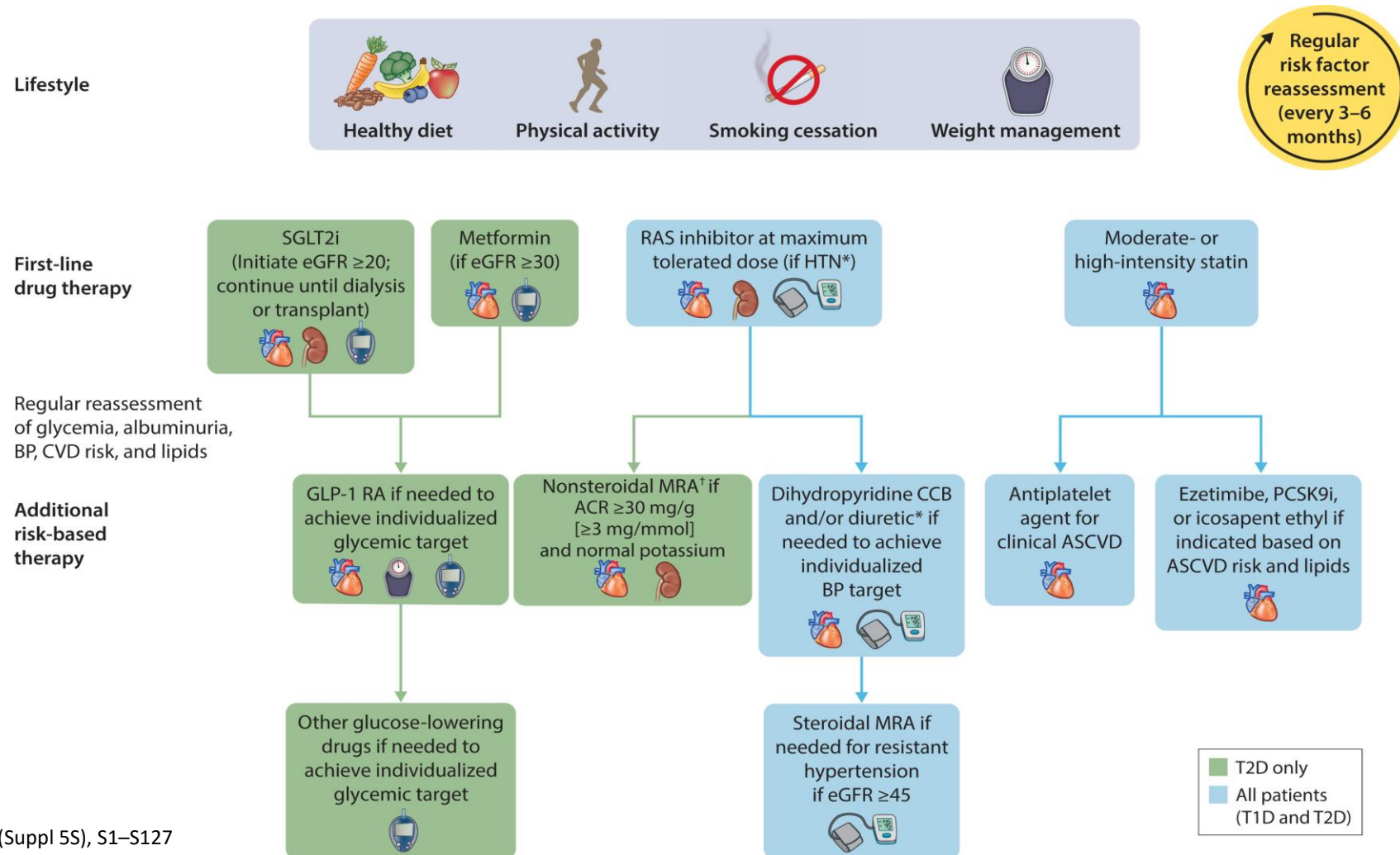


**Fig. 1** Patient's report from Hybrid Closed Loop (Medtronic 670G system). Automated insulin delivery (Auto Mode, AM) on peritoneal dialysis vs sensor augmented pump use (Manual Mode, MM) before

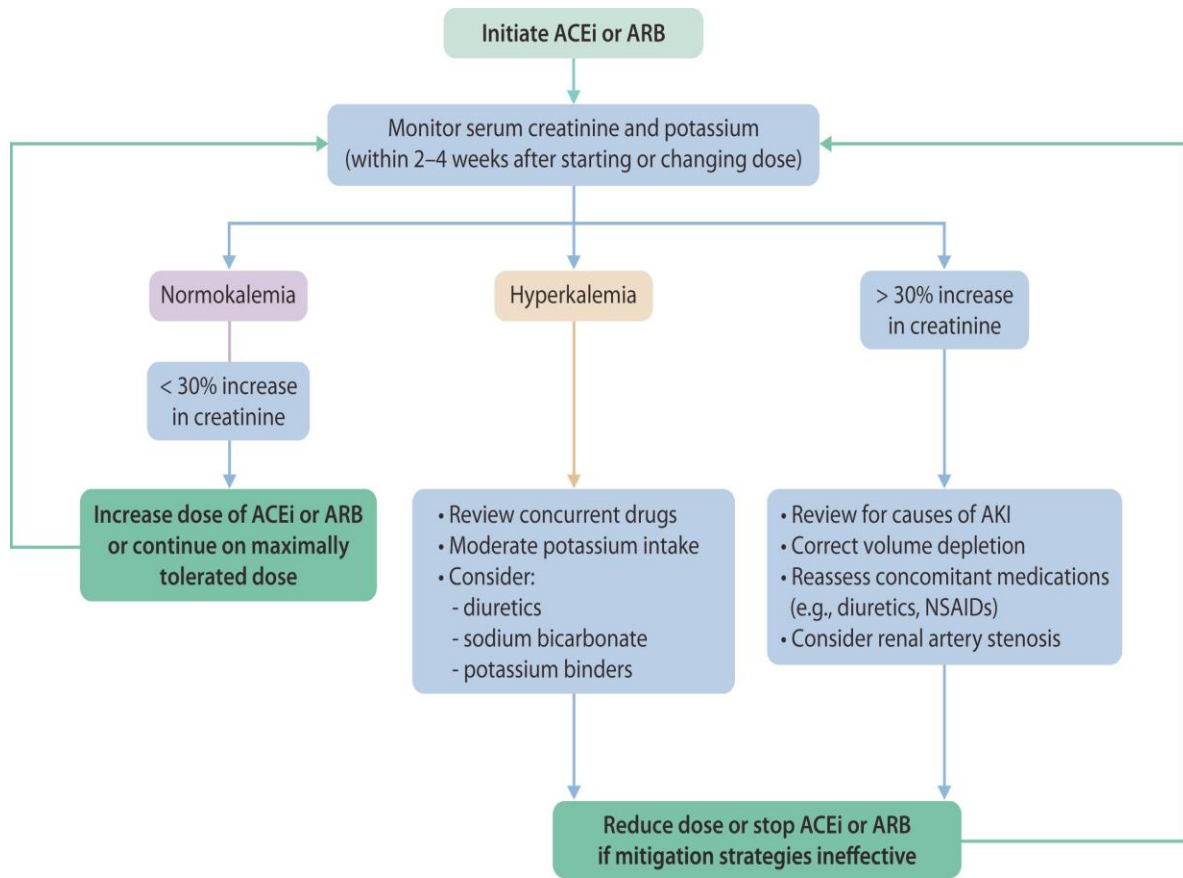
peritoneal dialysis: daily average sensor glucose with percentile distribution over 2 weeks. Filled shape 25–75%; open shape, 0–90%; black dotted line, average



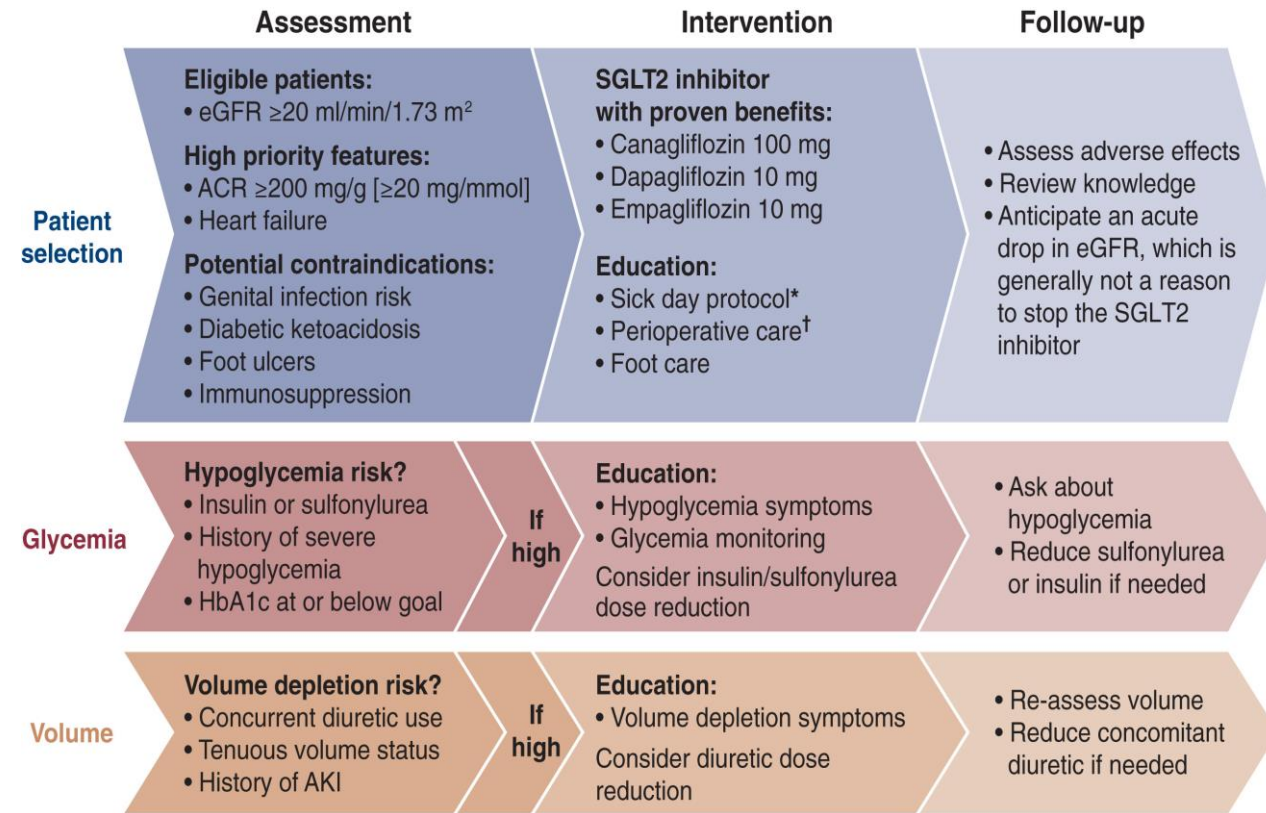
# KDIGO-Leitlinie 2022: Diabetestherapie bei CKD



# KDIGO-Leitlinie 2022: Diabetestherapie bei CKD

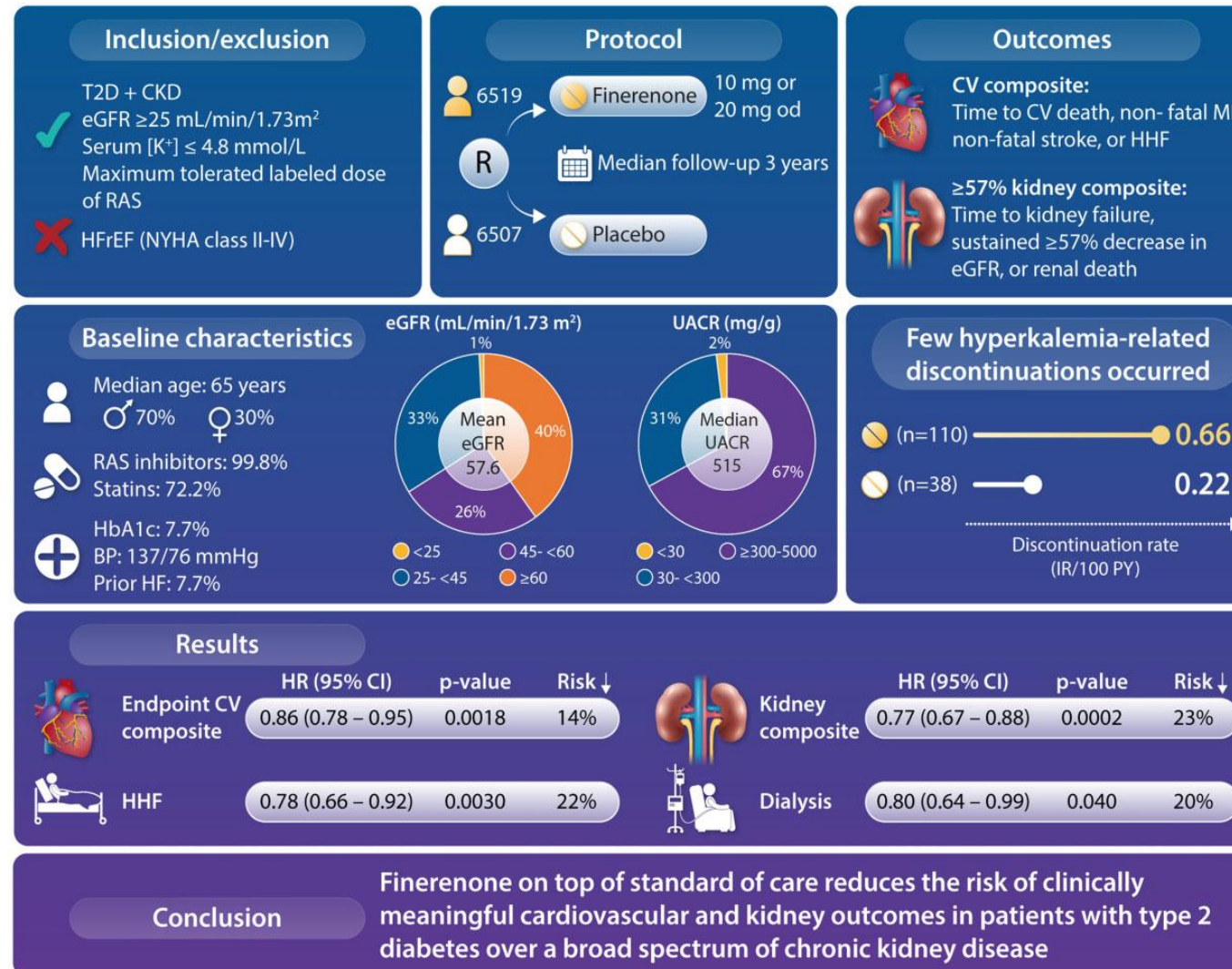


## Practical provider guide to initiating SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and CKD



# FIDELITY-Metaanalyse

Agarwal R, European Heart Journal (2022) 43, 474–484, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab777>



# Nichtsteroidaler Mineralokortikoidrezeptorblocker Finerenon (Kerendia<sup>®</sup>)

## Indikation:

- Diabetes
- eGFR  $\geq$  25 ml/min
- normalem S-Kalium
- Albuminurie  $\geq$  30 mg/gKreatinin
- zusätzlich zur maximal tolerierten RAASi/ARB-Dosis

Kidney International (2022) 102 (Suppl 5S), S1–S127

### K<sup>+</sup> $\leq$ 4.8 mmol/l

- Initiate finerenone
  - 10 mg daily if eGFR 25–59 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>
  - 20 mg daily if eGFR  $\geq$ 60 ml/min per 1.73 m<sup>2</sup>
- Monitor K<sup>+</sup> at 1 month after initiation and then every 4 months
- Increase dose to 20 mg daily, if on 10 mg daily
- Restart 10 mg daily if previously held for hyperkalemia and K<sup>+</sup> now  $\leq$ 5.0 mmol/l

### K<sup>+</sup> 4.9–5.5 mmol/l

- Continue finerenone 10 mg or 20 mg
- Monitor K<sup>+</sup> every 4 months

### K<sup>+</sup> $>$ 5.5 mmol/l

- Hold finerenone
- Consider adjustments to diet or concomitant medications to mitigate hyperkalemia
- Recheck K<sup>+</sup>
- Consider reinitiation if/when K<sup>+</sup>  $\leq$ 5.0 mmol/l

# Überlegungen zur Auswahl der Therapie

	CKD-Progression	Atherosklerotische kardiovaskuläre Erkrankungen	Herzinsuffizienz	Glukosenenkende Wirksamkeit	Hypoglykämierisiko	Auswirkungen auf das Gewicht	Kosten
Metformin	Neutral	Potenzieller Vorteil	Potenzieller Vorteil	Hoch	Gering	Neutral	Gering
SGLT2-Inhibitoren	Vorteil	Vorteil	Vorteil	Moderat	Gering	Verlust	Hoch
GLP-1-RA	Potenzieller Vorteil	Vorteil	Potenzieller Vorteil	Hoch	Gering	Verlust	Hoch
DPP4-Inhibitoren	Neutral	Neutral	Potenzielles Risiko (Saxagliptin)	Moderat	Gering	Neutral	Hoch
Insulin	Neutral	Neutral	Neutral	Am höchsten	Hoch	Zunahme	Hoch (Analoge) Gering (human)
Sulfonylharnstoffe	Neutral	Neutral	Neutral	Hoch	Hoch	Zunahme	Gering
Thiazolidindione	Neutral	Potenzieller Vorteil (Pioglitazon)	Erhöhtes Risiko	Hoch	Gering	Zunahme	Gering
α-Glukosidasehemmer	Neutral	Neutral	Neutral	Moderat	Gering	Neutral	Gering

# Gute Erholung in der Pause

Comparison of all-cause mortality by 4 lifestyle risks

Relative risk

Absolute risk

(Mortality rate difference per 100,000 person-years)

