

## Von klinischen Studien zur Nierenpathophysiologie

# Diabetische Nephropathie

Dr. med. Joscha von Rappard<sup>a</sup>, Dr. univ. (A) Johannes Wechselberger<sup>a</sup>,  
PD Dr. med. Helmut Hopfer<sup>b</sup>, Prof. Dr. med. Andreas Werner Jehle<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup> Klinik für Innere Medizin und Nephrologie, Hirslanden Klinik St. Anna, Luzern

<sup>b</sup> Pathologisches Institut, Universitätsspital Basel, Basel

<sup>c</sup> Klinik für Transplantationsimmunologie und Nephrologie, Universitätsspital Basel, Basel

Verschiedene Studien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 zeigen, dass eine neue Klasse von antidiabetischen Medikamenten, die SGLT2-Hemmer, eine eindruckliche Wirkung auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte hat. Der vorliegende Artikel gibt einen Einblick in die potentiell protektiven Wirkungsmechanismen einer Substanzklasse, die in Zukunft möglicherweise nicht nur für die Therapie des Typ-2-Diabetes, sondern darüber hinaus eingesetzt werden wird.

## Einleitung

In entwickelten Ländern ist die diabetesassoziierte Nierenerkrankung, im Folgenden vereinfachend diabetische Nephropathie (DNP) genannt, die häufigste Ursache einer terminalen Niereninsuffizienz. Das Vorhandensein sowie das quantitative Ausmass einer Albuminurie ist eng mit der renalen wie auch der Gesamtmortalität verknüpft. Die DNP ist ein klinisches Syndrom, das zusätzlich zur Albuminurie durch eine im Verlauf abnehmende glomeruläre Filtrationsrate (GFR), erhöhten Blutdruck und stark erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität charakterisiert ist. Bislang nicht so gut untersucht ist die Untergruppe von Personen mit Diabetes mellitus, die eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion ohne Albuminurie aufweisen. Diese Untergruppe geht häufig mit einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung einher und weist ebenfalls ein hohes Progressionsrisiko auf [1].

Es ist wichtig, sich vor Augen zu halten, dass bei Patienten mit einem Diabetes mellitus differentialdiagnostisch auch eine nicht diabetische Nierenerkrankung oder eine Kombination mit einer solchen infrage kommt. Dies gilt insbesondere für Patienten, die einen Diabetes mellitus Typ 2 (DM2) haben. Die klinische Diagnose einer DNP ist eine Ausschlussdiagnose und nur nach einer sorgfältigen nephrologischen Abklärung zu stellen. Je nach Differentialdiagnose ist eine Nierenbiopsie zur definitiven Diagnosesicherung notwendig. Unabhängig von der Ursache einer Nierenerkrankung ist ihre Progression von den klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren (Blutdruck, Blutzucker, Lifestyle) abhängig und mit einer stark erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität verbunden.



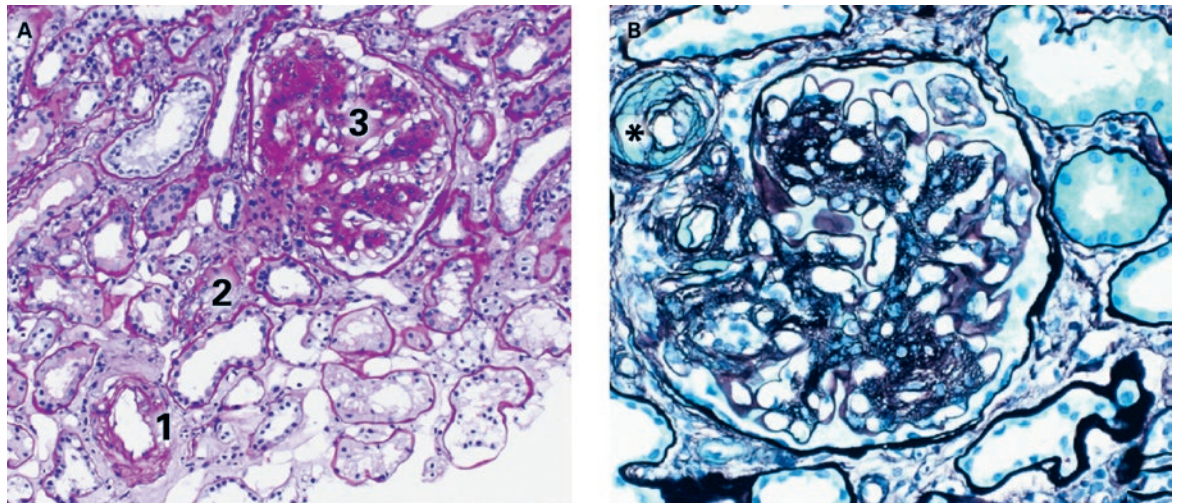
Joscha von Rappard

In den letzten Jahren konnten kontrollierte, randomisierte Studien bei Patienten mit DM2 zeigen, dass eine neue Klasse von antidiabetischen Medikamenten, die «sodium-glucose cotransporter 2»-(SGLT2)-Hemmer, eine eindruckliche Wirkung auf kardiovaskuläre und insbesondere auch renale Endpunkte hat (s. Tab. S1 im Online-Appendix des Artikels). In der Tat war die Durststrecke seit Einführung der «angiotensin-converting enzyme»-Inhibitoren (ACEI) und Angiotensin-II-Rezeptorblocker (ARB) sehr lange, bis erneut ein Medikament gefunden wurde, das renoprotektiv wirkt. Der positive Effekt der SGLT2-Hemmer ist additiv zur Behandlung mit ACEI oder ARB. Für die Substanzklasse der «glucagon-like peptide 1»-(GLP-1)-Agonisten zeigte eine Reihe von Studien ebenfalls eine Wirkung hinsichtlich der Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte. Die renalen Endpunkte standen in den Studien zu den GLP-1-Agonisten bisher jedoch nicht im Fokus (Tab. S1 im Online-Appendix des Artikels).

Ziel dieses Artikels ist es, auf die Pathologie und Pathogenese der DNP mit besonderem Augenmerk auf die von Beginn an auftretenden Veränderungen im Nierentubulus einzugehen. Am Ende des Artikels stellen wir dar, wie der protektive Effekt der SGLT2-Inhibitoren erklärt werden kann.

## Pathologie und Pathogenese der DNP

Der Goldstandard zur Diagnose der DNP ist die Histologie. Die histologischen Kriterien betreffen Veränderungen im Bereich der Glomeruli mit Verdickung der glomerulären Basalmembran (GBM), Verbreiterung des Mesangiums und im weiteren Verlauf Ausbildung



**Abbildung 1:** Klassisches histologisches Bild einer diabetischen Nephropathie. **A)** Dargestellt sind eine Interlobulararterie (1), eine Arteriole (2), ein Glomerulus (3) und die umgebenden Tubuli. Der Glomerulus zeigt eine knotige («noduläre») Konfiguration des Mesangiums und verdickte periphere Kapillarschlingen. Auch die tubulären Basalmembranen (in der hier verwendeten PAS-Färbung die pinken «Bänder» um die Tubuli herum) sind verdickt. Originalvergrößerung 200-fach. **B)** Die mesangiale Matrix und die verdickten peripheren Kapillarschlingen sind in der Methanamin-Versilberung schwarz angefärbt. Die Arteriole (\*) zeigt eine exzentrische Hyalinose, was im Bild als grün-glasige Veränderungen imponiert. Originalvergrößerung 400-fach.

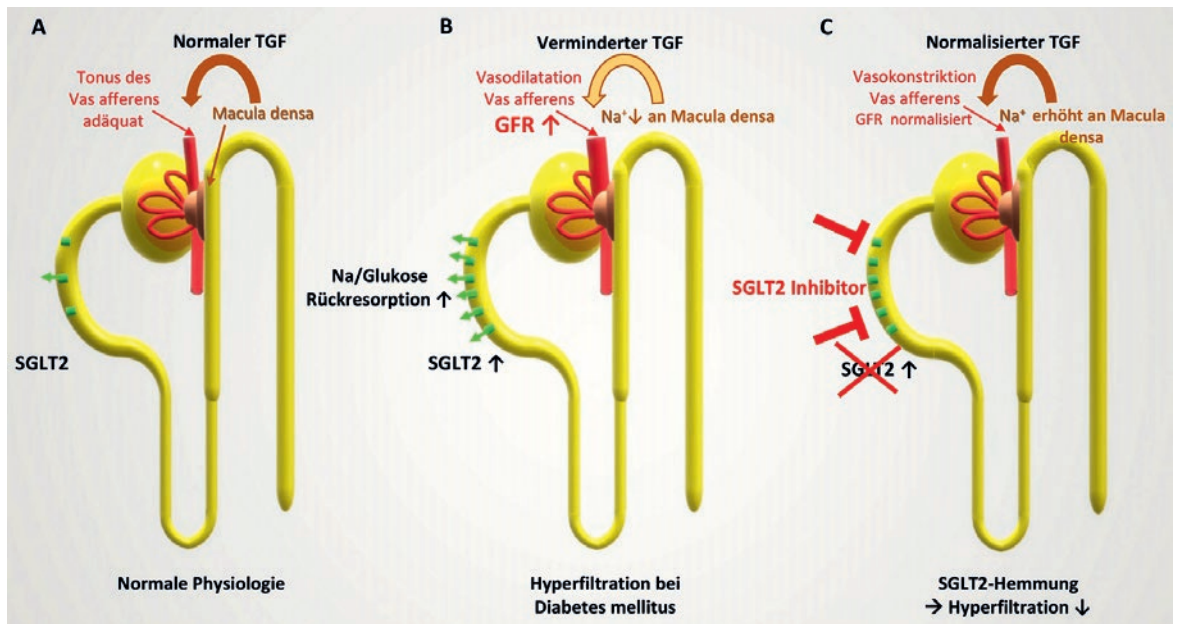
der klassischen nodulären Sklerose, die im fortgeschrittenen Stadium nach den Namen der Erstbeschreiber als Kimmelstiel-Wilson-Läsionen bezeichnet werden (Abb. 1). Zusätzliche typische Veränderungen sind Hyalinosen der afferenten und efferenten Arteriole als Ausdruck der Ablagerung von Plasmaproteinen und Lipiden in der Gefäßwand. Die Verdickung tubulärer Basalmembranen ist in frühen Stadien weniger auffällig, verläuft aber parallel zu den glomerulären Veränderungen [2]. Klinisch korreliert die Hyalinose mit dem Ausmass der Albuminurie als Folge der progressiven Schädigung des glomerulären Filters [3, 4]. Das Verständnis der Pathogenese der DNP hat sich bislang im Wesentlichen auf die Glomeruli fokussiert. Gerade der klinische Nachweis des renoprotektiven Effektes der SGLT2-Inhibitoren rückte aber in den letzten Jahren die proximalen Tubuli verstärkt ins Zentrum und kippt die Balance der Aufmerksamkeit vermehrt vom Glomerulus zum Tubulus.

### Der proximale Tubulus in der Pathogenese der DNP

Als unmittelbare Folge einer Hyperglykämie wird in der Niere mehr Glukose filtriert. Gleichzeitig erhöht sich die Kapazität der Glukoserückresorption durch Hypertrophie des proximalen Tubulus mit verstärkter Expression des SGLT2, des Natrium-Glukose-Kotransporters, der für die Hauptlast der Glukoserückresorption verantwortlich ist. Nur wenige Prozent der filtrierten Glukose werden bei fehlender Hemmung des SGLT2 durch einen zweiten Natrium-Glukose-Kotrans-

porter, den SGLT1, transportiert (Abb. S1 A im Online-Appendix des Artikels). Parallel zur erhöhten Filtration und Rückresorption der Glukose nimmt bei einem Diabetes mellitus die Natriumrückresorption zu, was zur Abnahme der Natriumchlorid-(NaCl)-Konzentration im Bereich der Macula densa führt (Abb. 2 B). An dieser Stelle ist eine tiefe NaCl-Konzentration normalerweise die Folge einer erniedrigten GFR. Durch den tubuloglomerulären Feedback (TGF) resultiert deshalb eine Vasodilatation des Vas afferens mit Erhöhung des intraglomerulären Drucks und konsekutiver Steigerung der GFR. Bei Personen mit einem Diabetes mellitus ist die tiefe NaCl-Konzentration im Bereich der Macula densa jedoch nicht durch eine inadäquat tiefe GFR bedingt, sondern Folge der erhöhten Glukose- und damit Natriumrückresorption. Letzteres hat einen «fehlgeleiteten» Feedbackmechanismus zur Folge, der beim Diabetes mellitus zur bekannten glomerulären Hyperfiltration führt (Abb. S1 C im Online-Appendix des Artikels sowie Abb. 2 B) [5, 6].

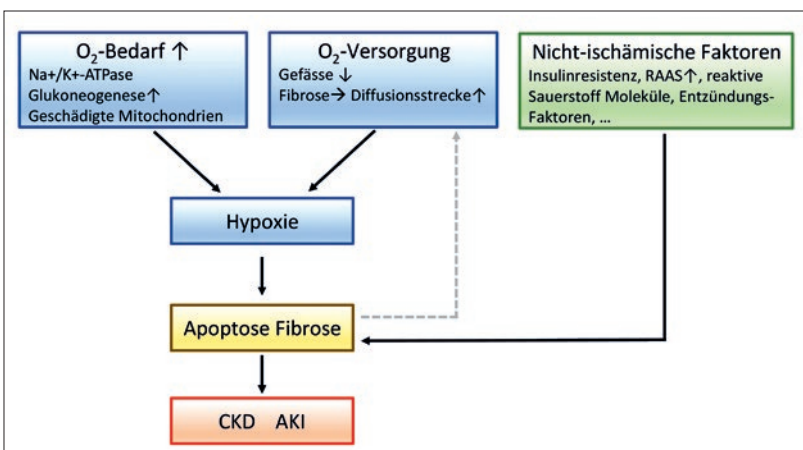
Die stark gesteigerte Reabsorption von Glukose ist nur mit einem erhöhten Energie- und damit Sauerstoff-(O<sub>2</sub>-)Bedarf möglich. Der Natrium-Glukose-Transport hängt von der Aufrechterhaltung des elektrochemischen Gradienten von Natrium über der Zellmembran ab, der durch die Natrium/Kalium-ATPase generiert werden muss (Abb. S1 B im Online-Appendix des Artikels). Experimentelle Studien haben gezeigt, dass der renale O<sub>2</sub>-Bedarf bei Personen mit Diabetes mellitus um ca. 30% erhöht ist [7]. Dazu liegt bei einem DM2 eine bis zu dreifach gesteigerte Glukoneogenese in den Nieren vor, die den O<sub>2</sub>-Bedarf weiter steigert [8]. Die



**Abbildung 2:** Tubuloglomerulärer Feedback (TGF) bei (A) normaler Physiologie, (B) Diabetes mellitus mit glomerulärer Hyperfiltration und (C) Diabetes mellitus nach SGLT2-Hemmung (modifiziert nach [5]). **A)** Bei normalen physiologischen Verhältnissen garantiert der TGF eine stabile glomeruläre Filtrationsrate (GFR) durch Modulation des Tonus des Vas afferens. Bei temporär erhöhter GFR wird vermehrt Natrium (Na<sup>+</sup>) zur Macula densa geliefert, dort registriert und über den TGF eine Anpassung der GFR bewirkt. **B)** In der Situation eines Diabetes mellitus ist die Glukose- und Na<sup>+</sup>-Rückresorption durch SGLT2 stark erhöht. Dies führt trotz Hyperfiltration zu einer geringeren Na<sup>+</sup>-Konzentration an der Macula densa mit konsekutiv vermindertem TGF, anhaltender Vasodilatation des Vas afferens und erhöhter GFR. **C)** Hemmung des SGLT2 blockiert die Glukose- und Na<sup>+</sup>-Rückresorption im proximalen Tubulus, wodurch wieder vermehrt Na<sup>+</sup> zur Macula densa geliefert wird, der TGF normalisiert sich mit Abnahme der Hyperfiltration. SGLT2: «sodium-glucose cotransporter 2».

Folge dieses hohen O<sub>2</sub>-Bedarfes ist eine erhöhte Vulnerabilität der Nieren für eine hypoxische Schädigung. Diese Gefahr wird durch weitere Faktoren verstärkt: eine verminderte Effizienz der O<sub>2</sub>-Verwertung als Folge einer

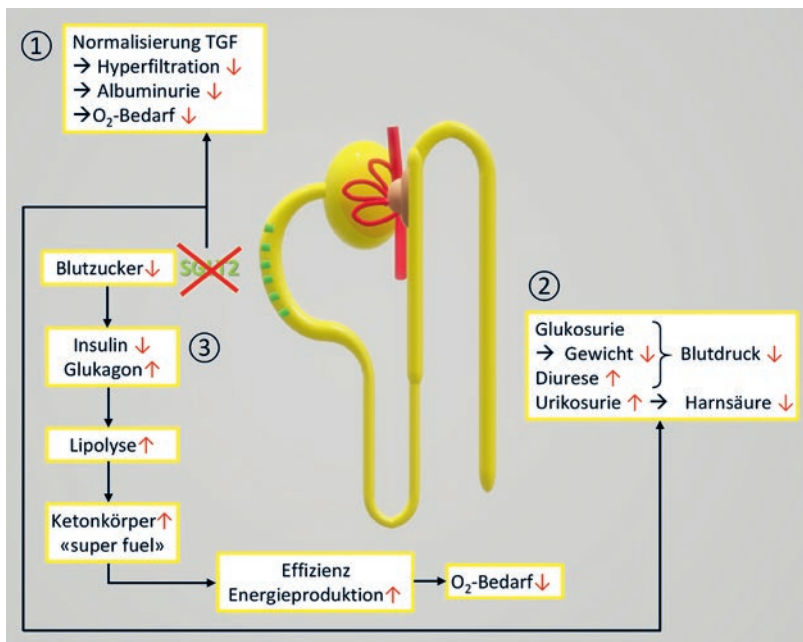
Schädigung der Mitochondrien [9], eine Rarifizierung der Nierengefäße mit Verminderung der O<sub>2</sub>-Versorgung [10] und eine Vermehrung der extrazellulären Matrix (Fibrosierung), die zu einer erhöhten Diffusionsdistanz für Sauerstoff führt. Hypoxisch geschädigte Tubuluszellen sterben am Ende ab und es entwickelt sich eine Tubulusatrophie (Abb. 3). In der Pathogenese spielen noch viele weitere, «nicht ischämische» Faktoren eine Rolle. Dazu gehören die Insulinresistenz, die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS), erhöhte reaktive Sauerstoffmoleküle und Entzündungsfaktoren (Abb. 3).



**Abbildung 3:** Pathogenetische Faktoren der diabetischen Nephropathie (DNP) im Bereich des proximalen Tubulus (modifiziert und vereinfacht nach [6]). Bereits zu Beginn einer DNP ist der Sauerstoff-(O<sub>2</sub>)-Bedarf im Bereich des proximalen Tubulus erhöht bei im Verlauf abnehmender O<sub>2</sub>-Versorgung. Dies führt zur Gefahr einer Hypoxie. Zusammen mit «nicht ischämischen» Faktoren induziert die Hypoxie das Absterben der Tubuluszellen (Apoptose) und eine Fibrosierung in diesem Tubulusabschnitt. Die Folge dieser Veränderungen ist ein zunehmender Funktionsverlust des Tubulus und eine erhöhte Vulnerabilität auf eine akute Nierenschädigung («acute kidney injury» [AKI]). Na<sup>+</sup>: Natrium; K<sup>+</sup>: Kalium; RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; CKD: «chronic kidney disease».

### Mögliche renoprotektive Mechanismen der SGLT2-Inhibitoren

Die deutliche Risikoreduktion durch SGLT2-Hemmer für kardiovaskuläre und renale Endpunkte konnte kaum in dem in klinischen Studien gezeigten Ausmass antizipiert werden. Dies führte in den letzten Jahren anhand teils längst bekannter Erkenntnisse und auch neuer Untersuchungen zu neuen Erklärungsansätzen, die sehr interessant sind und im Folgenden mit dem Fokus auf die Niere dargestellt werden. Die Abhandlung stellt keinen Anspruch auf Vollständigkeit dar und will lediglich einen kleinen Einblick in die aktuell



**Abbildung 4:** Überblick über die postulierten renoprotektive Effekte der SGLT2-Inhibitoren (modifiziert und vereinfacht nach [11]: 1) Hemmung des SGLT2 verstärkt den tubuloglomerulären Feedback (TGF) mit Verminderung der Hyperfiltration. Eine Verringerung der Hyperfiltration vermindert zusätzlich die Arbeit des Tubulus für die Rückresorption aller filtrierter Substanzen mit Abnahme des Energie- und Sauerstoff-(O<sub>2</sub>-)Bedarfes. 2) SGLT2-Hemmer haben einen leicht diuretischen Effekt und führen zu einer Glukosurie. Darüber hinaus führen die SGLT2-Hemmer zu einer Urikorie mit Verminderung der Harnsäurewerte, was mit einer Nephroprotektion assoziiert ist. 3) SGLT2-Hemmer senken den Blutzucker mit Verminderung der Glukotoxizität. Durch Abnahme des Blutzuckers sinkt die Insulinkonzentration bei gleichzeitiger Zunahme der Glukagonkonzentration. Ein erhöhtes Glukagon/Insulin-Verhältnis führt zu einer gesteigerten Lipolyse mit konsekutiv moderater Zunahme der Ketonkörper, die auch als «super fuel» bezeichnet werden, das heisst, Ketonkörper ermöglichen pro Sauerstoffatom die Bildung von besonders vielen Energiesubstraten wie ATP, die Energieproduktion der Zelle ist effizient und der O<sub>2</sub>-Bedarf nimmt ab. SGLT2: «sodium-glucose cotransporter 2».

laufenden Diskussionen über potentiell protektive Wirkungsmechanismen einer Substanzklasse geben, die in Zukunft eine noch grössere Bedeutung erlangen wird, wahrscheinlich weit über die Therapie des Diabetes mellitus hinaus.

Aufgrund ihres Wirkungsmechanismus werden folgende Mechanismen für den renoprotektiven Effekt der SGLT2-Inhibitoren genannt: die diuretische Wirkung und die damit verbundene Senkung des Blutdrucks ohne gleichzeitigen Pulsanstieg, die HbA<sub>1c</sub>-Senkung, die Gewichtsreduktion als Folge der Glukosurie und die Verringerung der Hyperfiltration und damit die Reduktion des mechanischen Stresses im Bereich des glomerulären Filters wie auch der Albuminurie infolge des reduzierten Drucks über dem glomerulären Filter. Durch einen nicht abschliessend geklärten Mechanismus wirken SGLT2-Hemmer auch urikosurisch und führen dadurch zur Reduktion eines bekannten «chronic kidney disease»-(CKD-)Progressionsfaktors (Abb. 4, Punkte 1 und 2).

Die genannten Effekte können jedoch die belegte Risikoreduktion auf die renalen wie auch kardiovaskulären Endpunkte, die sich bereits nach wenigen Monaten abzeichnen, kaum ausreichend erklären.

Durch SGLT2-Inhibitoren kommt es zur Verminderung der Hyperfiltration, die mit dem Auftreten einer Hyperglykämie und der damit verbundenen vermehrten Filtration von Glukose auftritt. Der dadurch verminderte Energie- und O<sub>2</sub>-Bedarf, der für diese Rückresorption gebraucht wird, vermindert das Risiko einer chronischen wie auch akuten hypoxischen Schädigung der Nieren. In präklinischen Studien wurde durch Hemmung von SGLT2 zudem die Glukoneogenese in den Nieren vermindert und dadurch die Vulnerabilität auf eine hypoxische Schädigung gesenkt.

Interessant ist in diesem Zusammenhang eine experimentelle Studie, die einen protektiven Effekt von Dapagliflozin in einem Ischämie-Reperusionsmodell zeigte. Wenn Dapagliflozin 24 Stunden vor der Ischämie verabreicht wurde, führte dies weitere 24 Stunden später zu einem geringeren Kreatininanstieg sowie zu einer verminderten Tubulusschädigung [12].

Letztlich hat eine Hemmung des SGLT2 metabolische Konsequenzen durch Verschiebung des Stoffwechsels Richtung Ketonkörper (Abb. 4, Punkt 3). Der Begriff Ketonkörper löst die Assoziation einer diabetischen Ketoazidose aus, einem a priori unerwünschten und gefährlichen Zustand. Es kann auch nicht genug betont werden, dass SGLT2-Hemmer mit einem leicht erhöhten Risiko für eine euglykämie, diabetische Ketoazidose verbunden sind, insbesondere bei einem nicht erkannten absoluten Insulinmangel [13] und/oder zusätzlich begünstigenden Faktoren wie Fasten und Volumenmangel. Eine geringe Verschiebung des Stoffwechsels mit leichtgradig erhöhten Ketonkörpern ist aber möglicherweise für die Mehrzahl der Patienten mit Vorteilen verbunden, die den nach kurzer Zeit beobachteten Benefit der SGLT2-Inhibitoren auf kardiovaskuläre und renale Endpunkte erklären könnten.

Wie kommt es zur vermehrten Bildung von Ketonkörpern durch SGLT2-Inhibitoren?

Eine Blockade von SGLT2 und der damit verbundene renale Verlust von Glukose führt zu einer Reihe von Kompensationsmechanismen. Dabei wird die vermehrte Bildung von Ketonkörpern in erster Linie durch den als Folge der Glukosurie tieferen Blutzucker mit konsekutiver Erhöhung der Glukagon/Insulin-Ratio erklärt. Glukagon stimuliert die Lipolyse und damit die Bildung von Ketonkörpern, wohingegen Insulin die Lipolyse hemmt [14, 15]. Möglicherweise erhöhen SGLT2-Inhibitoren zusätzlich die Sekretion von Glukagon über einen direkten Effekt auf die Alpha-Zellen in den Inseln des Pankreas [16], was jedoch umstritten ist [17].

Korrespondenz:  
Prof. Dr. med.  
Andreas W. Jehle  
Klinik für Innere Medizin  
und Nephrologie  
Hirslanden Klinik St. Anna  
St. Anna-Strasse 32  
CH-6006 Luzern  
andreas.jehle[at]  
hirslanden.ch

Warum könnten erhöhte Ketonkörper den klinischen Benefit von SGLT2-Inhibitoren erklären?

Es sei hier auf die weiterführende Literatur verwiesen [15]. In diesem Artikel geht es lediglich darum, die Schlüsselbeobachtungen und Überlegungen zusammenzufassen.

Die diabetische Stoffwechsellage weist trotz Hyperglykämie Parallelen zu einem Fastenzustand auf, da durch einen absoluten oder relativen Insulinmangel die Glu-

kose von verschiedenen Zellen nicht ausreichend aufgenommen und verstoffwechselt werden kann. Durch experimentelle Studien am Herzen von Ratten konnte gezeigt werden, dass der Stoffwechsel in dieser Situation vermehrt auf Glykolyse und Verbrennung von Pyruvat (Endprodukt der Glykolyse) und freien Fettsäuren umstellt. Dies ist jedoch energetisch ineffizient. Unter SGLT2-Inhibitoren wird der Stoffwechsel in Richtung Ketogenese verschoben (Abb. 3). Ketonkörper sind hocheffiziente Energieträger und werden auch als «super fuel» bezeichnet. Die Kombination von Glukose und Ketonkörpern führt zu einer ähnlichen Verminderung des Sauerstoffkonsums und Steigerung der Herzleistung wie die Kombination von Glukose und Insulin [18].

In den Nieren ist die Situation ungleich komplexer. Im Gegensatz zum Herzen ist der Stoffwechsel weniger homogen und je nach Tubulusabschnitt unterschiedlich. Ob der günstige Effekt von SGLT2-Inhibitoren auf renale Endpunkte auch mit einem effizienteren Metabolismus durch die Verbrennung von Ketonkörpern mitbedingt ist, bleibt im Moment eine spannende Hypothese, die in weiteren Studien untersucht werden muss.

#### Disclosure statement

Die Autoren haben keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

#### Literatur

Die vollständige Literaturliste finden Sie in der Online-Version des Artikels unter <https://doi.org/10.4414/smf.2020.08565>.

Der Online-Appendix ist als separates Dokument verfügbar unter: <https://doi.org/10.4414/smf.2020.08565>.

## Das Wichtigste für die Praxis

- Die Risikoreduktion für kardiovaskuläre und renale Endpunkte durch SGLT2-Inhibitoren übertrifft die Erwartungen. Mit einem «bedside to bench»-Vorgehen wird ausgehend von den Erkenntnissen aus klinischen Studien versucht, den pleiotropen Wirkungsmechanismus dieser neuen Substanzklasse besser zu verstehen. Dem Angriffspunkt der SGLT2-Inhibitoren entsprechend rückt der proximale Tubulus ins Zentrum des Interesses.
- Für die Risikoreduktion durch SGLT2-Inhibitoren bezüglich kardiovaskulärer und renaler Endpunkte werden meistens folgende Faktoren genannt: HbA<sub>1c</sub>-Senkung durch bessere Blutzuckerkontrolle mit Abnahme der Glukotoxizität, Korrektur und Verringerung der glomerulären Hyperfiltration, Gewichtsabnahme infolge der Glukosurie, diuretischer Effekt mit Verminderung des Blutdruckes und Abnahme der Albuminurie.
- Das Ausmass der Risikoreduktion für die kardiovaskulären und – dem Fokus dieses Artikels entsprechend – insbesondere für die renalen Endpunkte bedarf jedoch weiterer Erklärungen. Besonders attraktiv scheint die Hypothese, dass SGLT2-Inhibitoren den Sauerstoffbedarf und damit die Gefahr einer hypoxischen Schädigung der Nieren durch Verminderung der tubulären Transportarbeit senken. Gleichermassen könnte die leichte Verschiebung des Stoffwechsels Richtung Ketonkörper, die gerne als «super fuel» bezeichnet werden, zur Verminderung des Sauerstoffbedarfes beitragen.