

## **Diplomarbeit**

Retrospektive Analyse von Nierenbiopsien aus den Jahren  
2007-2018 bei vorbestehendem Typ 2 Diabetes mellitus

Retrospective analysis of kidney biopsies from patients with  
type 2 diabetics from 2007-2018

eingereicht von

**Lukas Posch**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde (Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Nephrologie**

Unter der Anleitung von

**Priv.-Doz. Dr.med.univ. Alexander Kirsch**

Und

**Univ.-Prof. Dr.med.univ. Alexander Rosenkranz**

Graz, am 28. April 2021

## Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 28. April 2021

Lukas Posch eh.

## Danksagungen

An erster Stelle möchte ich meinen Betreuern Priv.-Doz. Dr.med.univ. Alexander Kirsch und Univ.-Prof. Dr.med.univ. Alexander Rosenkranz für die Betreuung und richtungsweisende Unterstützung danken.

Ein großer Dank geht an meine Eltern, die mir das Studium ermöglicht und mich gefördert haben, meine Freundin, die mich stets motiviert hat, wenn es im Studium stressig war oder schlecht gelaufen ist und an meine im Studium dazugewonnenen Freunde, die mit mir zusammen das Studium bewältigt haben.

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	III
Abkürzungsverzeichnis .....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VIII
Tabellenverzeichnis.....	IX
Zusammenfassung.....	X
Abstract.....	XII
1 Einleitung.....	1
1.1 Niere.....	1
1.1.1 Anatomie .....	1
1.1.2 Physiologie .....	2
1.2 Chronische Niereninsuffizienz.....	8
1.2.1 Diagnostik.....	8
1.2.2 Therapie .....	10
1.3 Typ 2 Diabetes mellitus .....	12
1.3.1 Epidemiologie .....	12
1.3.2 Ätiologie.....	13
1.3.3 Pathophysiologie .....	14
1.3.4 Diagnostik.....	17
1.3.5 Komplikationen .....	18
1.4 Diabetische Nierenerkrankung und diabetische Nephropathie.....	22
1.4.1 Epidemiologie .....	22
1.4.2 Pathophysiologie .....	23
1.4.3 Pathologie.....	25
1.4.4 Staging .....	27
1.4.5 Prävention .....	27
1.4.6 Therapie .....	28

1.4.7	Prognose .....	31
1.4.8	Differentialdiagnosen .....	32
1.5	Nierenbiopsie .....	40
1.5.1	Ablauf .....	40
1.5.2	Indikationen .....	41
1.5.3	Komplikationen .....	44
1.5.4	Biopsie bei Diabetiker*innen .....	44
2	Methoden.....	46
2.1	Studiendesign .....	46
2.2	Studienkollektiv .....	46
2.2.1	Aufnahmekriterien.....	47
2.3	Erhobene Daten .....	49
3	Ergebnisse.....	50
3.1	Stichprobe .....	50
3.2	Komplikationen.....	51
3.3	Medizinische Vorgeschichte .....	51
3.4	Bioptisch gesicherte renale Diagnose .....	52
3.5	Klinische Charakteristika bei unterschiedlichen renalen Grunderkrankungen .....	54
3.6	HbA <sub>1c</sub> .....	64
4	Diskussion .....	67
4.1	Stärken und Limitationen.....	72
5	Schlussfolgerung .....	73
5.1	Praxisempfehlung.....	73
5.2	Forschungsempfehlung.....	73
6	Literaturverzeichnis.....	74

## Abkürzungsverzeichnis

ACE.....	angiotensin converting encyme
ACR.....	Albumin/Creatinin-ratio
ADH.....	antidiuretisches Hormon
AGE.....	advanced glycation endproducts
AKI .....	acute kidney injury
ANCA .....	anti neutrophile zytoplasmatische Antikörper
Anti-GBM.....	anti-glomerular basement membrane
ARB .....	Angiotensin-Rezeptor-Blocker
AT I.....	Angiotensin 1
AT II.....	Angiotensin 2
BMI.....	body mass index
CI.....	Konfidenzintervall
CKD.....	chronic kidney disease
CKD-EPI.....	chronic kidney disease epidemiology collaboration
CRP.....	C reaktives Protein
CVD.....	cardiovascular disease
Da.....	Dalton
DR .....	diabetische Retinopathie
eGFR.....	estimated glomeruläre Filtrationsrate
ER .....	endoplasmatisches Retikulum
ESKD .....	end stage kidney disease
FSGS .....	fokal segmentale Glomerulosklerose
GFR.....	glomeruläre Filtrationsrate

GLP-1 .....	glucagon-like Peptide-1
GLUT2 .....	Glukosetransporter 2
GLUT5 .....	Glukosetransporter 5
GN .....	Glomerulonephritis
IFTA .....	interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie
KDIGO .....	kidney disease improving global outcomes
KF .....	Filtrationskoeffizient
MCD .....	minimal change disease
MDRD .....	modification of diet in renal disease
MN .....	membranöse Nephropathie
MPGN .....	membranoproliferative Glomerulonephritis
oGTT .....	oraler Glukose Toleranztest
PCR .....	Protein/Creatinin-ratio
$p_{\text{eff}}$ .....	Filtrationsdruck
PLA2R .....	Phospholipase-A2-Rezeptor
RAAS .....	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
ROS .....	reactive oxygen species
RPGN .....	rapid progrediente Glomerulonephritis
SGLT1 .....	sodium dependent glucose transporter 1
SGLT2 .....	sodium dependent glucose transporter 2
T2DM .....	Typ 2 Diabetes mellitus
TGF- $\beta$ .....	transforming growth factor- $\beta$
TLR2 .....	toll-like Rezeptor 2
TLR4 .....	toll-like Rezeptor 4

VEGF ..... vascular endothelial growth factor

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau eines Nephrons .....	2
Abbildung 2: Noduläre Sklerose .....	27
Abbildung 3: Studienkollektiv.....	47
Abbildung 4: Alter bei Biopsie nach Geschlecht .....	50
Abbildung 5: Einteilung nach histologischer Diagnose .....	53
Abbildung 6: Diagnose der Nephropathie nach Alter.....	55
Abbildung 7: Diagnose der Nephropathie nach BMI.....	56
Abbildung 8: CKD bei Nephropathien unterschiedlicher Genese .....	57
Abbildung 9: AKI bei Nephropathien unterschiedlicher Genese .....	58
Abbildung 10: ACR bei Nephropathien unterschiedlicher Genese .....	59
Abbildung 11: PCR bei Nephropathien unterschiedlicher Genese .....	60
Abbildung 12: Serumalbumin bei Nephropathien unterschiedlicher Genese.....	61
Abbildung 13: Serumkreatinin bei Nephropathien unterschiedlicher Genese.....	62
Abbildung 14: Serumkreatinin vor und nach Nierenbiopsie.....	63
Abbildung 15: eGFR nach Nephropathie unterschiedlicher Genese .....	64
Abbildung 16: HbA1c nach Nephropathie unterschiedlicher Genese .....	65

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Berechnung der GFR mittels MDRD und CKD-EPI Formel .....	4
Tabelle 2: Merkmale einer CKD .....	8
Tabelle 3: Prognose und Klassifikation der CKD.....	10
Tabelle 4: Gegenüberstellung von oGGT und HbA1c .....	18
Tabelle 5: Diagnostische Kriterien des metabolischen Syndroms .....	19
Tabelle 6: Histologische Manifestationen .....	26
Tabelle 7: Nierenerkrankungen klinischer Manifestation .....	40
Tabelle 8: Symptome und Typische Befunde des nephrotischen und des nephritischen Syndroms .....	43
Tabelle 9: Einschlusskriterien.....	48
Tabelle 10: Ausschlusskriterien.....	49
Tabelle 11: Mikrovaskuläre und makrovaskuläre Vorerkrankungen .....	52
Tabelle 12: Diagnosen der nicht diabetischen Nephropathien .....	54
Tabelle 13: Serumkreatinin in mg/dL vor und nach Nierenbiopsie und Differenz .	63
Tabelle 14: Signifikanz der erhobenen Werte .....	66

# Zusammenfassung

## Hintergrund

Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) ist eine weit verbreitete Erkrankung mit global steigender Prävalenz und Inzidenz, die zu mikrovaskulären und makrovaskulären Komplikationen führt. Eine dieser mikrovaskulären Komplikationen ist die diabetische Nephropathie. Diese manifestiert sich durch eine Abnahme der Nierenfunktion bis hin zur Dialysepflichtigkeit. Dabei muss bei gleichzeitigem Vorliegen eines T2DM und einer chronischen Nierenfunktionsstörung, nicht zwangsläufig eine diabetische Nephropathie verantwortlich sein. Obwohl klinische Merkmale und Laborparameter richtungsweisend für die Diagnostik wirken können, ist eine sichere Diagnosestellung der zu Grunde liegenden Erkrankung nur mittels Nierenbiopsie möglich.

## Methoden

Es wurden Daten von allen Personen, die zwischen Dezember 2007 und Jänner 2018 am Universitätsklinikum Graz einer Nierenbiopsie unterzogen wurden, erhoben und auf Einschlusskriterien überprüft. So konnten 50 Personen in die Studie aufgenommen werden.

## Ergebnisse

Für die Datenanalyse wurden die aufgenommenen Personen einer der drei Gruppen zugeordnet (diabetische Nephropathie  $n = 10$ , nicht diabetische Nephropathie  $n = 34$  und gemischte Nephropathie  $n = 6$ ) und die Daten miteinander verglichen.

Die Albumin/Creatinin-ratio (ACR) lag bei Personen mit einer diabetischen Nephropathie bei 5107 (3506 – 10939) mg/g, bei Personen mit einer nicht diabetischen Nephropathie bei 2167 (2030 – 6285) mg/g und bei Personen mit einer gemischten Nephropathie bei 4835 (1926 – 6970) mg/g. So zeigte sich eine signifikant höhere ACR bei Vorliegen einer diabetischen Komponente im Vergleich zu einer nicht diabetischen Nephropathie. Weiters wurden Serumkreatinin,

Serumalbumin, HbA<sub>1c</sub> und estimated glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) erhoben. Hier zeigten sich zwar Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen, jedoch waren diese nicht signifikant.

### **Schlussfolgerung**

Es ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen einer hohen ACR und dem Vorhandensein einer diabetischen Komponente der Nierenerkrankung zu erkennen. Jedoch wurde zwischen allen Gruppen kein signifikanter Unterschied von Serumkreatinin, Serumalbumin, HbA<sub>1c</sub> und eGFR festgestellt. Dadurch zeigt sich, dass bei chronischer Nierenfunktionsstörung und gleichzeitig vorliegendem T2DM eine hohe ACR auf eine diabetische Nephropathie oder gemischte Nephropathie hindeuten kann. Es zeigt sich jedoch auch, dass klinische und laborchemische Parameter für die genaue Diagnose der zugrundeliegenden Nierenerkrankung bei Personen mit T2DM nicht ausreichen.

# Abstract

## Background

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a common disease with globally increasing prevalence and incidence that leads to microvascular and macrovascular complications. One of these microvascular complications is diabetic nephropathy. It frequently manifests as a decrease in kidney function and can lead to dialysis-dependent chronic kidney disease. If T2DM and chronic kidney dysfunction are present at the same time, it does not necessarily have to be due to diabetic nephropathy. Although clinical features and laboratory parameters can point the way for the diagnosis, a reliable diagnosis of the underlying disease is only possible with a kidney biopsy.

## Methods

Data was collected from all patients who underwent a kidney biopsy at the University Hospital Graz between December 2007 and January 2018 and checked for inclusion criteria. Fifty patients were included in the study.

## Results

For the data analysis, the included patients were assigned to one of the three groups (diabetic nephropathy  $n = 10$ , non-diabetic nephropathy  $n = 34$  and mixed nephropathy  $n = 6$ ), based on their biopsy-proven renal disease and the data were compared with each other.

The albumin/creatinine-ratio (ACR) was 5107 (3506 – 10939) mg/g in patients with diabetic nephropathy, 2167 (2030 – 6285) mg/g in patients with non-diabetic nephropathy and 4835 (1926 – 6970) mg/g in patients with mixed nephropathy.

A significantly higher ACR was found in the presence of a diabetic compared to a non-diabetic nephropathy. Furthermore, serum creatinine, serum albumin, HbA1c and estimated glomerular filtration rate (eGFR) were collected. There were differences between the individual groups, but these were not significant.

## **Conclusion**

There is a significant association between high ACR and the presence of a diabetic component of the kidney disease. However, no significant difference in serum creatinine, serum albumin, HbA1c and eGFR was found between any of the groups. This shows that with chronic kidney dysfunction and T2DM present at the same time, a high ACR could indicate diabetic nephropathy or mixed nephropathy. However, this also illustrates that clinical characteristics including laboratory parameters are not helpful in distinguishing between diabetic nephropathy and other renal pathologies in patients with T2DM.

# 1 Einleitung

## 1.1 Niere

### 1.1.1 Anatomie

Die Niere ist ein im Retroperitoneum gelegenes Organ, welches paarig angelegt ist, wobei die rechte Niere durch den großen Leberlappen etwas tiefer liegt als die linke Niere. Die Länge einer Niere beträgt im Schnitt 10 bis 12 cm, die Breite 6 cm und die Dicke 4 cm. Ihr Gewicht beträgt ca. 160 g, wobei sowohl die Größe als auch das Gewicht sehr variabel ausfallen können. Die Niere besteht aus dem Mark, welches aus 7 bis 14 Pyramiden besteht, die in das Kelchsystem ragen, der Rinde, welche sowohl die Niere umgibt als auch die Pyramiden voneinander trennt und einer Hülle, bestehend aus *Capsula fibrosa*, *Capsula adiposa* und *Fascia renalis*. Obwohl die Niere ein relativ kleines Organ ist, ist sie durch die *Arteria renalis*, welche direkt aus der Aorta abgeht, sehr stark durchblutet (1). So fließen in Ruhe mehr als ein Liter Blut pro Minute durch beide Nieren, was ca. 25% des Herzzeitvolumens entspricht (2). Vor dem Hilus teilt sich die *Arteria renalis* in den *Ramus anterior*, welcher sich weiter in die Segmentarterien teilt und den *Ramus posterior*. Durch die *Venae sinusalis*, welche zur *Vena renalis* zusammenfließen, verlässt das Blut die Niere und mündet in die *Vena cava inferior*. Der bei der glomerulären Filtration entstandene Primärharn fließt durch das Tubulussystem und als Sekundärharn von den Sammelrohren weiter über die Nierenkelche in das Nierenbecken und von dort weiter über die ableitenden Harnwegen ab (1).

Betrachtet man die Niere genauer, besteht sie aus Nephronen, welche aus den Nierenkörperchen und den Nierenkanälchen bestehen. Ein Nierenkörperchen besteht aus einem Glomerulum, welches von der Bowman-Kapsel umgeben wird. Das Glomerulum ist ein Kapillarknäuel, welches aus den zufließenden Gefäßen, den *Vasa afferentia*, gespeist wird und über die abfließenden Gefäße, den *Vasa efferentia*, das Blut in das venöse System leitet (3). Es besteht aus drei Zelltypen: Podozyten, Endothelzellen und Mesangiumzellen (4). Die Nierenkanälchen werden in den proximalen Tubulus, den intermediären Tubulus, den distalen Tubulus, den Verbindungstubulus und das Sammelrohr geteilt. Nierenkörperchen und sowohl

proximale als auch distale Anteile der Nierenkanälchen bilden die Rinde, kortikale Anteile des Sammelrohres bilden die Markstrahlen, die zwar histologisch dem Mark entsprechen, jedoch topographisch zur Rinde gezählt werden und die Henle-Schleife (Teile des proximalen und distalen Tubulus und der gesamte Intermediärtubulus) mit den medullären Anteilen des Sammelrohres bilden das Mark. Dieser Aufbau der Niere und eines Nephrons ist in Abbildung 1 zu sehen (3).

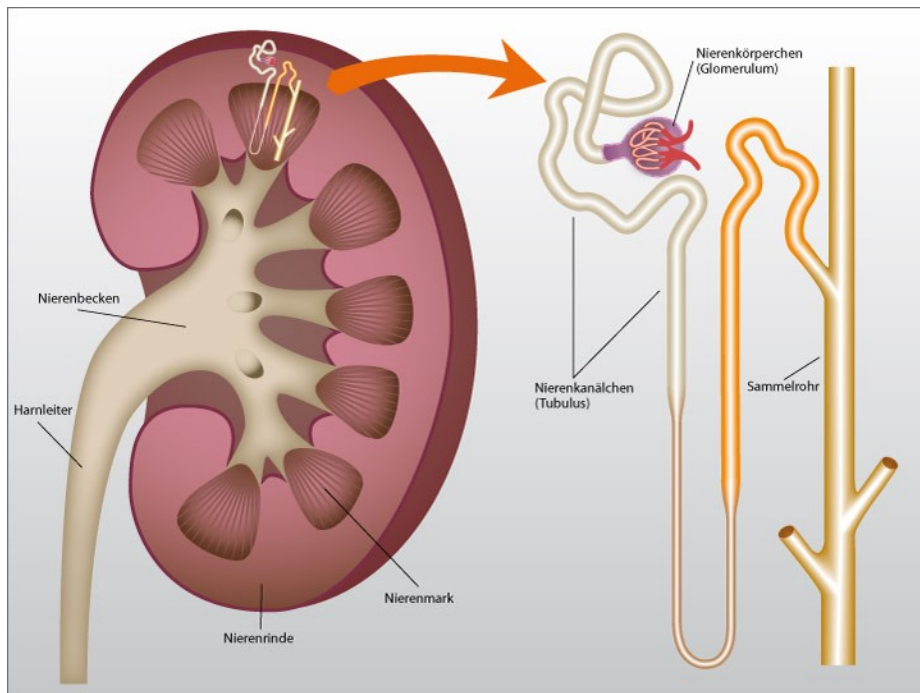


Abbildung 1: Aufbau eines Nephrons

Nierenkörperchen, proximal und distale Anteile des Tubulus Systems bilden die Rinde, die Henle-Schleife und der Hauptteil des Sammelrohres bilden das Mark  
[www.kidneyresearchcenter.org/21/](http://www.kidneyresearchcenter.org/21/) am 22.11.2020

## 1.1.2 Physiologie

### 1.1.2.1 Glomeruläre Filtration

Täglich filtrieren beide Nieren ca. 170 Liter Primärharn durch die glomerulären Filtrationsbarrieren, welche aus glomerulärer Basalmembran und Endothel besteht. Solange ein Stoff ein Molekulargewicht von weniger als 5.500 Dalton (Da) besitzt (dazu zählen zum Beispiel Kreatinin, Wasser oder Zucker), so wird er uneingeschränkt filtriert. Stoffe über 5.500 Da, bis zu einem Molekulargewicht von

60.000 Da werden zunehmend erschwert und mit Einschränkungen filtrierte. Ab einem Molekulargewicht von 60.000 Da findet in der gesunden Niere keine Filtration mehr statt (2). Das pro Minute filtrierte Volumen, nennt man glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und sollte bei einem Menschen mit gesunden Nieren zwischen 85 und 135 ml pro Minute liegen. Diese Werte wurden auf eine Körperoberfläche von 1,73 m<sup>2</sup> normiert (5).

Die GFR errechnet sich aus dem Filtrationskoeffizienten (KF) der Niere, sie ergibt sich aus der Filteroberfläche und der Permeabilität der Membran und weiters aus dem effektiven Filtrationsdruck ( $p_{\text{eff}}$ ), der sich sowohl aus der Differenz der onkotischen Drücke von Bowmann Kapsel und Kapillaren als auch aus der Differenz der hydrostatischen Drücke von Bowmann Kapsel und Kapillaren ergibt. Somit ergibt sich:  $GFR = KF \times p_{\text{eff}}$ . (4).

Zur Messung der GFR wird ein Stoff verwendet, der ausschließlich glomerulär filtrierte wird, also frei filtrierte, aber weder sezerniert noch resorbierte und auch im Tubulussystem weder produziert noch abgebaut wird und somit dieselbe Menge des filtrierte Stoffes auch wieder ausgeschieden wird. Bei dem Stoff, der diese Eigenschaften am ehesten erfüllt, handelt es sich um das Polysaccharid Inulin, welches jedoch dem Körper zugeführt werden muss und eine Messung somit erschwert. Der körpereigene Stoff, der diesen Eigenschaften am ehesten nachkommt, ist Kreatinin. Durch die erleichterte Anwendung wird Kreatinin auch in der Klinik zur Bestimmung der Kreatinin-Clearance verwendet, welche näherungsweise und mit gewissen Einschränkungen mit der GFR übereinstimmt. Da eine Bestimmung der Kreatinin-Clearance aus dem über 24 Stunden gesammelten Harn sehr aufwendig ist, haben sich mehrere Formeln zur Schätzung der GFR etablierte. Dabei spricht man von der geschätzten (estimated) GFR (eGFR), da sie keiner exakten Messung, sondern lediglich einer Schätzung entspricht (5).

Es gibt mehrere Formeln, um die eGFR zu errechnen. Zwei der verbreitetsten Formeln zur Berechnung der eGFR bei Erwachsenen, sind die modification of diet in renal disease (MDRD) Formel und die chronic kidney disease epidemiology collaboration (CKD-EPI) Formel, die in Tabelle 1 anschaulicher dargestellt werden (6).

Das Ziel dieses Vorganges ist hauptsächlich die Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen wie Kreatinin, Harnsäure, Harnstoff, Oxalat und Ammoniak, wobei Oxalat und Harnsäure zusätzlich zur Filtration auch noch im proximalen Tubulus sezerniert werden, während Harnstoff im proximalen Tubulus zu 50% wieder resorbiert wird (4).

*Tabelle 1: Berechnung der GFR mittels MDRD und CKD-EPI Formel*

	<b>MDRD</b>	<b>CKD – EPI</b>
GFR	$175 \times SK^{-1,154} \times A^{-0,203}$	$141 \times (\text{minSK}/\kappa)^\alpha \times (\text{maxSK}/\kappa)^{-1,209} \times 0,993^A$
Weibliches Geschlecht	x 0,742	x 1,018
Schwarze Hautfarbe	x 1,212	x 1,159
(min/max) SK	(minimales/maximales) Serumkreatinin	
A	Alter	
$\kappa$	♀ = 0,7	♂ = 0,9
$\alpha$	♀ = -0,319	♂ = -0,411

### 1.1.2.2 Wasser und Elektrolythomöostase

Etwa 168 der 170 Liter des täglich filtrierte Primärharns werden wieder resorbiert, was beinahe 99% des gebildeten Primärharns entspricht (2). Die Resorption erfolgt sowohl passiv als auch aktiv (7) und findet zum Großteil (ca. 65%) im proximalen Tubulus und zu einem kleineren Teil (ca. 35%) im distalen Tubulus statt (2). Dies geschieht passiv durch Aquaporin 1, spezifische Wasserkanäle, durch die das Wasser ins Interstitium strömt (4). Der restliche, ein weitaus kleinerer Teil des Wassers, wird in den Sammelrohren aktiv, endokrin durch ADH reguliert (2).

Eine weitere wichtige Aufgabe der Niere ist die Resorption der Elektrolyte, die durch die glomeruläre Filtration in das Tubulussystem gelangen. Das dabei wichtigste Elektrolyt zum Erhalt des Volumens und des Blutdruckes, ist Natrium. Aus Gründen der Elektroneutralität folgt dem Natrium oft Chlorid, was dazu führt, dass die hauptsächlich Chloridresorption mit der Resorption von Natrium gekoppelt ist. Im proximalen Tubulus wird Natrium sowohl durch Symporter, zusammen mit Zucker

oder Aminosäuren aufgenommen, als auch durch Antiporter resorbiert, wobei bei diesem Prozess Protonen in das Tubuluslumen gelangen. Man spricht von einem  $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -Austauscher. Im aufsteigenden Teil der Henle-Schleife wird Natrium über  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -Symporter und  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase aus dem Tubulussystem aufgenommen, wobei in zweiterem Chlorid passiv folgt. Im distalen Tubulus erfolgt die Resorption über  $\text{Na}^+\text{Cl}^-$ -Symporter, im Überleitungsstück und den Sammelrohren durch eine aldosteronabhängige  $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase, wodurch Natrium resorbiert und Kalium sezerniert wird. Kalium wird aktiv über  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ -Symporter und passiv im proximalen Tubulus resorbiert.

Etwa 90% des glomerulär filtrierten Kalziums und Magnesiums werden im proximalen Tubulus und am aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife rückresorbiert. Die restlichen 10% werden im distalen Tubulus durch spezifische Kalziumkanäle (TRPV5) und spezifische Magnesiumkanäle (TRPM6) aus dem tubulären Lumen aufgenommen.

Auch Monosaccharide, vor allem Glukose, aber auch Fruktose und Galaktose gelangen durch glomeruläre Filtration in das Tubulussystem, werden jedoch im Normalfall im proximalen Tubulus vollständig resorbiert, sodass der Endharn keine Monosaccharide mehr enthält (4). Eine beinahe vollständige Resorption ist jedoch nur dann möglich, wenn die Konzentration im Serum 150-180 mg/dL, die sogenannte Nierenschwelle, nicht übersteigt (2). Dies geschieht bei Glukose durch die zwei natriumabhängigen Symporter sodium dependent glucose transporter 1 (SGLT1) und sodium dependent glucose transporter 2 (SGLT2). Während sich SGLT2 vermehrt im proximalen Teil des proximalen Tubulus befindet, eine geringe Affinität aber hohe Kapazität gegenüber Glukose besitzt, befinden sich SGLT1 im distalen Teil des proximalen Tubulus und besitzen eine hohe Affinität aber geringe Kapazität gegenüber Glukose. Durch Glukosetransporter 2 (GLUT2) gelangt die resorbierte Glucose weiter ins Interstitium. SGLT1 resorbiert ebenfalls Galaktose, lediglich Fruktose wird natriumunabhängig durch Glukosetransporter 5 (GLUT5) resorbiert (4).

### 1.1.2.3 Säure-Basen Haushalt

Täglich entstehen im Körper, je nach Zusammensetzung der Nahrung in etwa 190 mmol  $H^+$ -Ionen, die zu einem großen Teil, nämlich 130 mmol  $H^+$ -Ionen, durch die Bindung an organische Anionen neutralisiert werden. Zu diesen organischen Anionen zählen zum Beispiel Laktat und Glutamat (2).

Die restlichen  $H^+$ -Ionen werden durch die Niere zur Hälfte über Sekretion in das Tubulussystem und den anschließenden Phosphatpuffer ausgeschieden. Dies geschieht im proximalen Tubulus durch  $Na^+$ - $H^+$ -Austauscher. Das aufgenommene Natrium bindet dabei an das dabei intrazellulär entstandene  $HCO_3^-$ , wird zu  $NaHCO_3$  und gelangt ins Interstitium. Typ-A-Schaltzellen sezernieren ebenfalls  $H^+$ -Ionen in das Tubulussystem. Gepuffert werden diese  $H^+$ -Ionen durch Phosphat. Dabei entsteht aus  $HPO_4^{2-} + H^+$  das Endprodukt  $H_2PO_4^-$ , in welcher Form fast die gesamte Menge der  $H^+$ -Ionen gebunden ist.

Die andere Hälfte der über die Niere ausgeschiedenen  $H^+$ -Ionen wird in Form von Ammoniumionen ausgeschieden.

Weiters reguliert die Niere den Säure-Basen-Haushalt durch Sezernieren von  $HCO_3^-$  in das Tubulussystem mittels Typ-B-Schaltzellen (4) und der Resorption von  $HCO_3^-$  im proximalen Tubulus (2).

### 1.1.2.4 Hormonproduktion

Neben den bereits genannten homöostatischen und ausscheidenden Funktionen besitzt die Niere endokrine Funktionen und ist somit Bildungsort einiger Hormone.

Calcitriol ist der wirksamste Metabolit des Vitamin D. Es wird aus dem aus der Nahrung aufgenommenen Cholecalciferol in der Leber zu 25-OH-Cholecalciferol und letztendlich in der Niere zu 1,25-(OH)<sub>2</sub>-Cholecalciferol hydroxyliert. Diese aktive Form des Vitamins wirkt sowohl im Darm als auch in der Niere selbst und reguliert den Kalziumstoffwechsel (5). Gefördert und reguliert wird die Bildung durch das aus der Nebenschilddrüse stammende Parathormon (4).

Das Hormon Erythropoetin wird zum größten Teil durch die Fibroblasten der Nierenrinde gebildet.(5) Es wirkt im Knochenmark an den erythropoetisch determinierten Vorläuferzellen sowohl als Mitogen und Differenzierungsfaktor, als auch als Überlebensfaktor.(4) Dabei fördert ein verminderter Sauerstoffpartialdruck im kortikalen Interstitium der Niere eine Produktion des Hormons. Die Produktion ist ab einer GFR < 25 ml/min eingeschränkt und kommt mit fallender GFR immer mehr zum Erliegen.

Weiters ist die Niere der Bildungsort von Adenosin, Kallikrein sowie Prostaglandinen.(5)

#### 1.1.2.5 Blutdruckregulation

Die systemische Regulation des Blutdruckes durch die Niere wird durch das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) reguliert. Dabei spaltet das proteolytische Enzym Renin das in der Leber gebildete Angiotensinogen in Angiotensin I (AT I), welches weiter durch Angiotensin converting enzyme (ACE) zu Angiotensin II (AT II) gespalten wird. AT II erhöht über mehrere Wege den Blutdruck. Es kommt zur Vasokonstriktion, zur Erhöhung des Salzappetits und Durstgefühls, zur Sekretion von ADH aus der Neurohypophyse und zur Resorption von Natrium aus dem proximalen Tubulus. Weiters wird die Synthese von Aldosteron in der *zonula glomerulosa* der Nebennierenrinde stimuliert, welches als Mineralkortikoid zu einer Resorption von Natrium in Niere, Colon und Ileum und verminderten Sekretion von Natrium in Schweiß und Speichel führt, was den Blutdruck wiederum erhöht. Weiters führt Aldosteron zu einer Sekretion von H<sup>+</sup>-Ionen, Kalium und Ammoniumionen (4, 5).

Zu einer raschen Freisetzung von Renin aus den Granulazellen des juxtaglomerulären Apparates und somit zu einer Aktivierung des RAAS kommt es durch einen Mitteldruckabfall in den Nierenarterien von 10 bis 15 mmHg. Diese Regulation dient sowohl als Notfallmechanismus, als auch als mittelfristige Regulation des systemischen Blutdrucks (5).

## 1.2 Chronische Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz (chronic kidney disease [CKD]) ist durch das Vorliegen einer GFR  $<60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  (entspricht G3a – G5) und/oder eines der Merkmale, die für einen chronischen Nierenschaden sprechen, die in Tabelle 2 genauer beschrieben sind, definiert. In Ländern mit hohem und mittlerem Einkommen spielt vor allem die arterielle Hypertonie und der Typ 2 Diabetes mellitus (T2DM) eine entscheidende Rolle. In diesen Gebieten stellen diese Erkrankungen die häufigste Ursache für eine CKD dar (8).

*Tabelle 2: Merkmale einer CKD*

Albuminurie $\geq 30 \text{ mg/g}$ (entspricht A2 – A3)
Abnormalitäten des Harnsediments
Elektrolytstörungen durch Störungen des tubulären Systems
Gestörte Histologie
Strukturelle Abnormalitäten in der Bildgebung
Zustand nach Nierentransplantation

### 1.2.1 Diagnostik

#### 1.2.1.1 Serumkreatinin

Die Konzentration von Serumkreatinin kann ebenfalls zur Diagnostik einer chronischen Nierenerkrankung herangezogen werden (9, 10). Kreatinin ist ein Endprodukt von Kreatinphosphat und wird hauptsächlich durch glomeruläre Filtration über die Niere ausgeschieden. Somit führt ein Fortschreiten einer Nierenerkrankung mit einem Verlust der Nephrone zu einem Anstieg des Serumkreatinins (11). Serumkreatinin ist zwar bei Nierenerkrankungen erhöht, jedoch können weitere Ursachen wie proteinreiche oder fleischreiche Ernährung, starker Muskelabbau oder Substitution von Kreatin zu einer Erhöhung des Serumkreatinins führen (10).

### 1.2.1.2 eGFR

Die eGFR, deren Berechnung auf dem Kreatinin ( $eGFR_{cre}$ ) oder Cystatin C ( $eGFR_{cys}$ ) im Serum, oder sogar auf beiden dieser Werte ( $eGFR_{cre-cys}$ ) basiert (12, 13), ist eine weitere Möglichkeit zur Diagnostik einer diabetischen Nephropathie. Die Bestimmung der eGFR bietet Vorteile gegenüber der reinen Bestimmung von Kreatinin, da Variablen wie Alter, Geschlecht und Ethnizität berücksichtigt werden (14). Es zeigte sich ebenfalls, dass die  $eGFR_{cys}$  Vorteile gegenüber der  $eGFR_{cre}$  besitzt (12, 13), denn während die  $eGFR_{cre}$  von Alter, Geschlecht, Muskelmasse und Ethnizität abhängig ist (13), ist die  $eGFR_{cys}$ , von Alter, Gewicht, Geschlecht und der Einnahme von Protein und somit der Ernährung unabhängig (15). Gemäß kidney disease improving global outcomes (KDIGO) wird die chronische Niereninsuffizienz in G1 – G5 unterteilt. Dies ist in Tabelle 3 genauer dargestellt (16).

### 1.2.1.3 Albuminurie

Die Albuminurie ist das erste Zeichen einer strukturellen Schädigung der Niere (17). Bei der Bestimmung ermittelt man die Albumin/Creatinin-Ratio (ACR), welche bei mindestens zwei von drei Messungen in einem Zeitraum von drei bis sechs Monaten erhöht sein muss, um eine Albuminurie zu ergeben. Eine einmalig gemessene Erhöhung der ACR ergibt somit noch keine Albuminurie. Da andere, auch extrarenale Ursachen bei einer Erhöhung der ACR in Frage vorliegen können, sollten weitere Ursachen abgeklärt werden (9). Eine pathologische Albuminurie im Stadium A2 liegt vor, wenn die ACR zwischen 30 und 300mg Albumin pro g Kreatinin liegt (9, 18). Sollte diese nicht frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden, gehen in etwa die Hälfte in eine Albuminurie des Stadiums A3 über (17). Davon spricht man, wenn ACR über 300mg Albumin pro g Kreatinin liegt (9, 18). Liegt eine ausgeprägte Albuminurie vor, so ist das Risiko einer Progression zu end stage kidney disease (ESKD) deutlich höher, als wenn keine oder lediglich eine geringe Albuminurie vorliegt (9). In Tabelle 3 wird diese Einteilung und das Risiko einer der Progression zu einer ESKD anschaulich dargestellt (16).

Tabelle 3: Prognose und Klassifikation der CKD

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

Klassifikation und Prognose einer chronischen Niereninsuffizienz, gemessen an der Albuminurie und der GFR. Farblich dargestellt, das Risiko der Progression zu einer end stage kidney disease (ESKD)

Grün, niedriges Risiko; gelb, moderates Risiko; orange, hohes Risiko; rot, sehr hohes Risiko

## 1.2.2 Therapie

### 1.2.2.1 Blutdrucksenkung

Die arterielle Hypertonie ist sehr eng mit einer CKD verknüpft. So kann eine CKD sowohl durch einen arteriellen Hypertonus entstehen, als auch einen arteriellen Hypertonus zur Folge haben. Aus diesem Grund ist das Blutdruckmanagement ein wesentlicher Teil in der Therapie der CKD (19). Gemäß Systolic Blood Pressure Intervention Trialv (SPRINT) wird eine strenge Blutdrucksenkung sehr gut toleriert und senkt das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung. Jedoch waren hierbei

Personen mit einem manifesten T2DM nicht eingeschlossen. Unter einer starken Blutdrucksenkung versteht man hierbei einen systolischen Zielwert  $\leq 120$  mmHg. Jedoch sollte das Ausmaß der Blutdrucksenkung individuell entschieden werden und bei einer starken Blutdrucksenkung der Blutdruck genauer überwacht werden.(20)

#### 1.2.2.2 Proteinurie Senkung

Hierzu eignen sich vor allem Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB), da sie, verglichen mit anderen Antihypertensiva, zu einer stärkeren Senkung der Proteinurie führen. Sollte ein nephrotisches Syndrom vorliegen, so kann die Prognose deutlich verbessert werden, sofern man eine Verminderung der Proteinurie um mindestens 60% oder auf  $<1$ g/Tag erreicht.(21)

#### 1.2.2.3 Diätetisch

Es sollte darauf geachtet werden, die Proteinaufnahme über die Nahrung zu vermindern, da eine hohe Proteinaufnahme von  $>1,2$  g/kg/Tag einen signifikanten Einfluss auf die Nierenfunktion hat. Dies ist durch eine Erhöhung der renalen Hyperfiltration zu erklären. Obwohl dadurch initial die GFR steigt, führt die renale Hyperfiltration auf lange Sicht zu einer Schädigung der Nieren. Somit kann durch eine niedrige Proteinaufnahme die Hyperperfusion der Niere und weiters der Blutdruck in der Niere gesenkt werden, was die Progression der CKD verlangsamen und die Niere schützen könnte. Obwohl die Modification of Diet in Renal Disease Studie, die bislang größte Studie dazu, diese Aussage nicht unterstützt, konnte jedoch eine sekundäre Analyse dieser Studie ein deutlich vermindertes Risiko eines Nierenversagens durch eine Proteinreduktion feststellen. (22).

Weiters scheint eine vegetarische Ernährung einen positiven Effekt auf die Progression der CKD zu haben. So zeigte sich in mehreren Studien, dass eine vegetarische Ernährung einer fleischreichen Ernährung bei einer CKD überlegen ist. Jedoch vermuten einige Studien, dass der Vorteil lediglich in der geringeren Proteinaufnahme liegt (23).

## 1.3 Typ 2 Diabetes mellitus

### 1.3.1 Epidemiologie

T2DM ist eine global weit verbreitete Erkrankung, die 90% aller an Diabetes mellitus Erkrankten betrifft. Vor allem in den letzten drei Jahrzehnten wurde weltweit ein starker Anstieg von T2DM festgestellt. Besonders betroffen ist neben Europa hauptsächlich Südostasien, hier sind China und Indien besonders hervorzuheben, und Westpazifikstaaten wie Mauritius und Fiji (24, 25).

462 Millionen Menschen, etwas mehr Männer als Frauen, leiden weltweit an T2DM, das entspricht 6,28% der Weltbevölkerung (25). Noch 2014 waren es lediglich 422 Millionen Menschen (26). Man geht davon aus, dass die Prävalenz in den nächsten Jahren weiter steigen wird, sodass sich die Zahl der Erkrankten von 2017 mit ca. 6059 von 100.000 bereits 2030 auf ca. 7079 von 100.000 und 2040 auf ca. 7862 von 100.000 Menschen weltweit erhöhen könnte (25). Es wird vermutet, dass global 45,8% der T2DM Fälle nicht diagnostiziert sind.

Neben der Zahl der Erkrankten steigt ebenfalls die Zahl der Todesfälle an den Folgen dieser Erkrankung und der in Krankheit gelebten Jahre. Die in Krankheit oder mit Behinderung gelebten Jahre werden mittels disability-adjusted life years (DALYs) bestimmt. Während ein hoher Glucosespiegel 1990 noch als zehnt häufigster Risikofaktor für DALYs galt, war es 2005 bereits der viert häufigste und 2015 der dritt häufigste Risikofaktor (27).

Neben der steigenden Prävalenz ist eine Steigerung der Inzidenz ebenfalls zu beobachten (25). T2DM ist eine metabolische Störung die in der Regel Erwachsene betrifft, jedoch steigt die Prävalenz bei Pubertierenden und Kindern ebenfalls (24). In den USA wurde zwischen 2001 und 2009 ein Anstieg von 31% der an T2DM betroffenen 10-19 Jährigen festgestellt (28). Dennoch liegt der Peak der Inzidenz derzeit zwischen dem 55 und dem 59 Lebensjahr (25).

### 1.3.2 Ätiologie

T2DM ist eine komplexe, polygenetische Erkrankung. Es spielen sowohl genetische Faktoren als auch der Lifestyle und weitere Umwelteinflüsse bei der Entstehung eine entscheidende Rolle (29).

Jedoch ist die Entstehung des T2DM bis heute nicht vollständig aufgeklärt, es wird aber von einer Vielzahl von vererbbaaren genetischen Faktoren ausgegangen. Man stellte ein häufigeres Auftreten bei monozygoten Zwillingen im Vergleich zu dizygoten Zwillingen fest (30). So liegt das Risiko einen T2DM zu entwickeln bei 40%, wenn ein Elternteil selbst an einem T2DM leidet. Sollten beide Elternteile betroffen sein, liegt das Risiko sogar bei 70% (31). Derzeit sind in etwa 75 voneinander unabhängige Genloci, die mit dem Auftreten eines T2DM in Verbindung stehen, identifiziert (30, 31).

Einen sehr starken Einfluss auf die Entstehung von T2DM hat der Lebenswandel. Dabei ist die körperliche Betätigung, egal ob in der Freizeit oder beruflich, ein wichtiger Faktor, um das Risiko an T2DM zu erkranken, um bis zu 30% zu senken. Unabhängig von der körperlichen Betätigung stellen sitzende Tätigkeiten einen starken Risikofaktor dar. So kann ein vermehrt sitzendes Verhalten das Risiko an T2DM zu erkranken verdoppeln (32). Rauchen, Alkoholkonsum und vor allem Übergewicht führen ebenfalls zu einer Erhöhung des Risikos (30). Ein wesentlicher Faktor, der zu diesem weltweiten Anstieg von T2DM beiträgt, ist die zunehmend falsche Ernährung. So steigert eine Ernährung mit Fastfood, mit Zucker gesüßten Getränken, Fleisch und tierischen Fetten das Erkrankungsrisiko. Mehrere große Kohortenstudien zeigten sogar, dass die Inzidenz bei einer pflanzenbasierten Ernährung signifikant niedriger ist, als bei einer omnivoren Ernährung (33). In einer Studie zeigte sich ebenfalls, dass der Konsum von zwei Portionen rotem Fleisch, vier Portionen verarbeitetem Fleisch, einer Portion Eier und drei Portionen mit Zucker gesüßten Getränken pro Tag das T2DM Risiko um 70% erhöhen kann (34).

Vitamin K1 zeigt eine positive Wirkung auf die Glukose Homöostase und führt zu einer erhöhten Insulinsensitivität. Vitamin D spielt eine signifikante Rolle in der Produktion und Sekretion von Insulin in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas. Man vermutet

einen Zusammenhang von einem Mangel des Vitamin K1 beziehungsweise Vitamin D und der Insulinintoleranz eines T2DM (30), wobei eine randomisiert-kontrollierte Studie rezent keinen Hinweis auf eine präventive Wirkung von Vitamin D auf die Neuinzidenz von T2DM zeigen konnte (35).

Einige rezente Studien haben gezeigt, dass das intestinale Mikrobiom eine Rolle bei der Entstehung von T2DM spielen könnte. Eine Störung des Mikrobioms scheint sogar eine signifikante Rolle in der Entwicklung eines Prädiabetes zu spielen. So wurde eine Dysbiose mit einer Verminderung von verschiedenen Butyrat produzierenden Bakterien, welche eine protektive Rolle bei einigen Erkrankungen spielen könnten, und einer Erhöhung von einigen opportunistischen Pathogenen im Mikrobiom von Personen mit T2DM festgestellt (30, 36). Unter dem Mikrobiom versteht man im Gastrointestinaltrakt lebende Mikroorganismen, die mehrere Vorteile mit sich bringen. So tragen diese Mikroorganismen zum physiologischen Lipid- und Kohlenhydratmetabolismus bei, synthetisieren Vitamine und Aminosäuren und sorgen für einen Schutz des Gastrointestinaltraktes vor pathogenen Erregern. Dabei setzt sich das Mikrobiom aus Viren, Bakterien, einzelligen und mehrzelligen Organismen zusammen (37). Diese Dysbiose führt zu einer erhöhten intestinalen Permeabilität und zu einer veränderten mukosalen Immunantwort, was zur Entstehung oder Verschlechterung des T2DM beitragen kann (36).

Mehrere Studien haben gezeigt, dass Stress in der Arbeit oder im privaten Leben, Depressionen oder Ängste mit einer Erhöhung des Erkrankungsrisikos einhergehen kann. Hierzu ist zu sagen, dass die Datenlage sehr heterogen ist. Bemerkenswert ist, dass ein signifikanter Einfluss bei Männern, die alleine leben, bemerkt wurde, wohingegen Frauen durch das alleine Leben bezogen auf eine Risikoerhöhung nicht beeinflusst zu sein scheinen (32).

### 1.3.3 Pathophysiologie

T2DM ist eine chronische metabolische Erkrankung, die mit einem gestörten Fett-, Kohlenhydrat- und Proteinmetabolismus assoziiert ist, eine Hyperglykämie und im

fortgeschrittenen Stadium eine mangelhafte Insulinsekretion aufweist (38). Weiters tritt eine Insulinresistenz des Muskel- und Fettgewebes und der Leber auf (39), was zu einer Erhöhung der Glukose und der Triglyceride im Blut zur Folge hat (38).

Vor allem Übergewicht ist ein starker Risikofaktor für T2DM (30, 40). Es zeigt sich, dass übergewichtige Personen mit einem normalen Blutglukosespiegel eine ca. 30% verminderte Insulinsensitivität aufweisen als normalgewichtige Personen mit einem normalen Blutglukosespiegel (41, 42). Dabei überschreitet die aufgenommene Menge an Triglyceriden die Speicherkapazität des Fettgewebes, was in weiterer Folge zu einer Einlagerung der Triglyceride in anderen Geweben wie der Muskulatur und der Leber führt. Durch das vermehrte Angebot von Fettsäuren in der Muskulatur kommt es trotz vermehrter  $\beta$ -Oxidation zu einer Ansammlung in den Mitochondrien und zu einem Austritt in das Zytoplasma. Die reichlich vorliegenden Fettsäuren werden im Zytoplasma wieder zu Diglyceriden und Triglyceriden umgewandelt, was einen Anstieg von Ceramid und Diacylglycerin zur Folge hat. Das im Zytoplasma vorliegende Ceramid inhibiert phosphatidylabhängige Proteinkinase und Proteinkinase B, wodurch die Aufnahme von Glucose und die Synthese von Glykogen gehemmt wird. Diacylglycerin aktiviert Proteinkinase C wodurch Insulinrezeptorsubstrate phosphoryliert und somit inhibiert werden, was wiederum zu einer Hemmung der Weiterleitung des Insulinsignales führt. Beide Mechanismen haben eine Insulinresistenz und somit einen T2DM zur Folge (43).

Personen mit einem erhöhten Risiko, vor allem Übergewichtige und Verwandte ersten Grades einer Person, die an T2DM erkrankt ist, kompensieren die Insulinresistenz zunächst mit einer vermehrten Insulinsekretion in den  $\beta$ -Zellen des Pankreas, wodurch es zu einer Hyperinsulinämie kommt, wobei der Blutglukosespiegel für gewöhnlich im Normalbereich bleibt. Im weiteren Verlauf, wenn die Kompensation nicht mehr ausreicht, kommt es trotz Hyperinsulinämie zu einer Hyperglykämie (23).

Durch eine Insulinresistenz wird im Endoplasmatisches Retikulum (ER) der  $\beta$ -Zellen vermehrt Proinsulin gebildet und gefaltet. Bei einer starken Erhöhung der Produktion und Faltung kommt es zum ER-Stress, wodurch nicht oder falsch

gefaltetes Proinsulin abgelagert wird. Daraufhin wird die Synthese reduziert, Chaperone, die die Faltung unterstützen, vermehrt gebildet und fehlgefaltetes Proinsulin abgebaut. Bei einem dauerhaften ER-Stress kommt es jedoch zu einer Apoptose der  $\beta$ -Zellen (43).

Zum Zeitpunkt der Diagnose des T2DM liegt meist schon die daraus entstandene  $\beta$ -Zelldysfunktion mit einer Hypoinsulinämie und Hyperglykämie vor (23).

Weiters führt Übergewicht zu einer systemischen Entzündung, die womöglich zu einer  $\beta$ -Zelldysfunktion führen kann. Man konnte Zusammenhänge zwischen einer Erhöhung des C reaktiven Proteins (CRP), des Interleukin-6 und einer  $\beta$ -Zelldysfunktion beobachten (44). Diese chronische und subklinische Entzündung scheint nicht nur im Pankreas, sondern auch in der Skelettmuskulatur, dem Gastrointestinaltrakt, der Leber und dem Fettgewebe relevant zu sein und bei der Entstehung einer Insulinresistenz eine entscheidende Rolle zu spielen (45).

Neben den  $\beta$ -Zellen wird den  $\alpha$ -Zellen ebenfalls eine Rolle in der Pathophysiologie zugesprochen. Es wird vermutet, dass es durch die  $\beta$ -Zelldysfunktion zu einer lokalen Entzündung kommt, wodurch das Gleichgewicht zwischen  $\alpha$ -Zellen und  $\beta$ -Zellen gestört wird (46).

Die Rolle von Glukagon bei einem T2DM und die zugrundeliegenden Mechanismen sind nicht vollständig geklärt, jedoch gibt es einige Theorien dazu (47). Man stellte fest, dass bei an T2DM Erkrankten bei einem erhöhten Blutglukosespiegel, wie er vor allem postprandial vorkommt, nicht wie gewöhnlich das Glukagon im Blut sinkt, sondern erhöht bleibt (47, 48). Es zeigt sich sogar, dass der Glukagonspiegel postprandial steigt (47). Jedoch wurde beobachtet, dass der Glukagonspiegel zwar bei oraler Glukoseaufnahme steigt, nicht aber bei parenteraler Glukoseaufnahme. Es wurde sogar eine Senkung des Glukagons im Blut beobachtet (49). Dies führt zu der Theorie, dass Glukagon auch außerhalb des Pankreas und zwar im Gastrointestinaltrakt gebildet wird (50). Eine weitere Vermutung ist, dass die  $\alpha$ -Zellen des Pankreas eine Hyperglykämie nicht mehr als Signal zur Hemmung der Glukagonsynthese erkennen und das somit zu diesen Unterschieden des Glukagonspiegels führt (48, 49).

## 1.3.4 Diagnostik

### 1.3.4.1 Oraler Glukose Toleranztest

Der derzeitige Goldstandard zur Diagnostik eines T2DM ist der orale Glukosetoleranztest (oGGT). Dazu wird der morgendliche Blutglukosespiegel einer nüchternen Person bestimmt, danach trinkt die Person eine Flüssigkeit mit 75g Glukose und nach 2 Stunden wird der Blutglukosespiegel erneut gemessen (51, 52). Zur Diagnose eines Gestationsdiabetes ist laut WHO-Richtlinien ebenfalls eine Bestimmung der Blutglukose nach einer Stunde durchzuführen.

Indikationen zur Durchführung eines oGTT sind mehrfach erhöhte Blutglukosewerte und somit der Verdacht auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus. Außerdem wird bei Risikogruppen und schwangeren Frauen zwischen der 24. und der 28. Schwangerschaftswoche ein oGTT durchgeführt (52).

Liegt der Blutglukosespiegel nüchtern im Bereich 100 – 125 mg/dL (5,6 – 6,9 mmol/l) oder nach 2 Stunden im Bereich 140 – 199 mg/dL (7,8 – 11 mmol/l) spricht man von einem Prädiabetes beziehungsweise einem erhöhten Diabetesrisiko (52, 53). Liegen die Werte jedoch darüber, also nüchtern  $\geq 126$  mg/dL (7 mmol/l) oder nach 2 Stunden  $\geq 200$  (11,1 mmol/l) mg/dL spricht man von einem manifesten Diabetes mellitus (52).

### 1.3.4.2 HbA<sub>1c</sub>

Eine weitere Methode zur Diagnose des T2DM ist die Bestimmung des HbA<sub>1c</sub>, welche gegenüber des oGTT sowohl Vorteile als auch Nachteile aufweist. Die Vorteile liegen in einer verminderten täglichen Schwankung und einer höheren präanalytischen Stabilität. Bei den Nachteilen sind unter anderem eine geringere Sensitivität und höhere Kosten zu nennen (54). Weiters ist zu beachten, dass der HbA<sub>1c</sub> Wert durch viele verschiedene Faktoren wie Alter, Ethnizität, Schwangerschaft, Lebererkrankungen, weit fortgeschrittene chronische Nierenerkrankung oder Hämolyse beeinflusst werden kann und somit in diesen Fällen falsch hoch oder falsch niedrig ist (52).

Bei Werten im Bereich 5,7 – 6,4% (39 – 46 mmol/mol) spricht man analog zum oGGT von einem Prädiabetes, ab  $\geq 6,5\%$  (48 mmol/mol) liegt ein manifester T2DM vor (55). Tabelle 4 zeigt eine Gegenüberstellung von oGGT und HbA<sub>1c</sub>.

*Tabelle 4: Gegenüberstellung von oGGT und HbA<sub>1c</sub>*

	oGGT		HbA <sub>1c</sub>
	Nüchtern	2h postprandial	
<b>Prädiabetes</b>	100 – 125 mg/dL	140 – 199 mg/dL	5,7 – 6,4%
	5,6 – 6,9 mmol/l	7,8 – 11 mmol/l	39 – 46 mmol/mol
<b>Diabetes</b>	$\geq 126$ mg/dL	$\geq 200$	$\geq 6,5\%$
	7 mmol/l	11,1 mmol/l	48 mmol/mol

### 1.3.5 Komplikationen

Die Komplikationen des T2DM werden typischerweise in mikrovaskuläre Komplikationen, an denen in etwa die Hälfte der Erkrankten leiden, und makrovaskuläre Komplikationen, an denen lediglich über ein Viertel der Erkrankten leiden, eingeteilt (27). Einige Organe, die durch diese Zirkulationsstörung Schaden nehmen, sind unter anderem das Gehirn, das Herz, die Augen und Nieren (56).

#### 1.3.5.1 Makrovaskuläre Komplikationen

Unter makrovaskulären Komplikationen eines T2DM versteht man Komplikationen, die die großen Gefäße betreffen. Unter diese Komplikationen fallen sowohl koronare Herzkrankheit, als auch periphere arterielle Verschlusskrankheit und zentrale arterielle Verschlusskrankheit (27). Die häufigste kardiovaskuläre Erkrankung (cardiovascular disease [CVD]) als Folge eines T2DM ist eine arterielle Hypertonie, gefolgt von Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz.

CVD sind die häufigsten Komplikationen eines T2DM und tragen wesentlich zur hohen Mortalität dieser Erkrankung bei (57). Jedoch, obwohl die CVD die häufigste Komplikation von T2DM sind und in etwa 80% der Mortalität ausmachen, wird der alleinigen Hyperglykämie nur eine geringere Rolle als Risikofaktor zugeschrieben. So führt eine Senkung der Blutglukose nur zu einer geringen Senkung des Risikos

an einer CVD zu erkranken und zu einer geringen Senkung der Mortalität (58, 59). Als Hauptfaktoren werden die Komorbiditäten des T2DM und damit sowohl die Insulinresistenz als auch die Hyperglykämie gesehen. Dyslipidämie, Übergewicht, arterielle Hypertonie und Endotheldysfunktionen zählen zu diesen Komorbiditäten. Das Vorliegen einer Hyperlipidämie, Übergewicht und einem arteriellen Hypertonus werden, zusammen mit der Insulinresistenz, als metabolisches Syndrom bezeichnet (59). Die diagnostischen Kriterien eines metabolischen Syndroms sind in Tabelle 5 anschaulich dargestellt (60). Das Risiko, mit einem T2DM ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden ist zwei bis drei Mal höher als ohne einen T2DM (59). Eine CVD tritt bei an T2DM Erkrankten nicht nur in etwa 14,6 Jahre früher (61), sondern auch schwerer auf, als bei Gesunden. So ist das Schlaganfallrisiko bei Vorliegen eines T2DM signifikant erhöht (62). Eine Metaanalyse von 102 Studien mit insgesamt 698.782 Personen hat ergeben, dass das Risiko einen hämorrhagischen Insult zu erleiden um das 1,56-fache erhöht ist und das das Risiko einen ischämischen Insult zu erleiden um das 2,27-fache erhöht ist (63). In einer weiteren Studie, die 6880 Personen und von ihnen 1743 T2DM Erkrankte umfasste, zeigte sich, dass in der Gruppe der Personen, bei denen ein T2DM festgestellt wurde, 26,3% an einer pAVK litten, während Personen der Vergleichsgruppe lediglich zu 15,3% eine pAVK aufwiesen. Weiters lag eine dadurch entstandene Claudicatio intermittens bei den an T2DM Erkrankten in 5,1% der Fälle vor, während die gesunde Gruppe nur zu 2,1% diese Komplikation aufwies (62).

*Tabelle 5: Diagnostische Kriterien des metabolischen Syndroms*

	<b>männlich</b>	<b>weiblich</b>
<b>Taillenumfang</b>	≥102cm	≥88cm
<b>Triglyceride</b>	≥150mg/dL	
<b>High Density Lipoprotein</b>	<40mg/dL	<50mg/dL
<b>Blutdruck</b>	≥130mmHg systolisch und/oder ≥85mmHg diastolisch	
<b>Blutzucker nüchtern</b>	≥100mg/dL	
Sollte eine lipid-, blutdruck- oder blutzuckersenkende Therapie vorliegen, ist dieser Punkt auch bei Messwerten im Normalbereich als positiv zu werten		

### 1.3.5.2 Mikrovaskuläre Komplikationen

#### 1.3.5.2.1 Diabetische Retinopathie

Die diabetische Retinopathie (DR) ist eine Manifestation eines länger bestehenden T2DM am Augenhintergrund (64) und ist eine häufige und oft lange nicht diagnostizierte mikrovaskuläre Komplikation des T2DM (65). Die DR schreitet von der anfangs nicht proliferativen Retinopathie weiter zur proliferativen Retinopathie fort (64), bei der es zu einer abnormalen Gefäßneubildung kommt (66).

Eine entscheidende Rolle in der Entstehung einer DR spielt vascular endothelial growth factor (VEGF), ein Wachstumsfaktor, der durch den Schaden der Gefäße in der Retina und der dadurch entstehenden Hypoxie ausgeschüttet wird. VEGF spielt eine wichtige Rolle in der Permeabilitätssteigerung der Gefäße und des somit entstehenden Makulaödems, ist hauptverantwortlich für die Neubildung von Gefäßen der Retina und bildet somit die Grundlage zur Behandlung der DR (64).

Die DR tritt in 6,7 – 30,2% der an T2DM Leidenden auf. Weltweit bildet T2DM für 5% der Erblindeten die Ursache des Sehverlustes. In 18,9% der T2DM Erkrankten tritt eine visuelle Beeinträchtigung auf (65). Um den Verlauf positiv beeinflussen zu können, ist eine frühe Erkennung und somit auch eine frühe Einleitung einer Therapie wichtig. Die Fundoskopie dient hierbei als Basis zur Früherkennung der DR (67). Weiters zeigte sich, dass es einen starken Zusammenhang zwischen einer DR und einer diabetischen Nephropathie gibt. So scheint das Vorhandensein einer proliferativen DR ein hoch spezifischer Indikator für das Vorliegen einer diabetischen Nephropathie zu sein (68).

#### 1.3.5.2.2 Diabetische Neuropathie

Die diabetische Neuropathie ist eine neurodegenerative Erkrankung des PNS (peripheres Nervensystem), die sich durch eine Schädigung der sensorischen und autonomen Nerven, später zum Teil auch der motorischen Nerven zeigt. Sie führt hauptsächlich zu einem Verlust der sensorischen Funktionen und der Schmerzwahrnehmung, beginnend mit den distalen Bereichen der unteren Extremitäten (69). Dieser Schmerz wird als brennend, krampfartig und bohrend wahrgenommen und verstärkt sich häufig nachts. Dabei spricht man von dem

sogenannten „burning-feet-syndrome“. Etwa 50% der T2DM Erkrankten leiden an irgendeiner Art von neuropathischen Symptomen (70).

Neben den Schäden an peripheren Nerven in den Extremitäten können ebenfalls, wenn auch seltener, Schäden an Hirnnerven, den thorakalen Spinalnerven und des autonomen Nervensystems auftreten, die von klinischer Bedeutung sein können (70). Sollte das autonome Nervensystem betroffen sein, stellt dies oft eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität dar. Bei einem lange bestehenden T2DM kommt es in etwa 40% der Fälle zu einer Atonie des Magens, was Dysphagie, Regurgitation oder die Bildung einer Erosion im Ösophagus zur Folge haben kann. Weiters leiden 35 – 90% der männlichen Patienten an einer erektilen Dysfunktion. In 25% der Fälle besteht eine Dysfunktion der Harnblase. Dies kann sich klinisch als Nykturie, Harninkontinenz oder als unvollständige Entleerung der Blase mit Restharnbildung manifestieren (71). Die wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung einer diabetischen Neuropathie sind die Dauer des T2DM und der HBA<sub>1c</sub> Wert (69).

Eine häufige Komplikation der diabetischen Neuropathie ist der diabetische Fuß. Dabei handelt es sich um Infektionen, Deformationen und Ulzerationen, die durch Traumen und durch die gestörte Sensibilität des Fußes hervorgerufen werden (72). Der Charcot-Fuß ist eine spezielle Form des diabetischen Fußes, die mit einer Deformation der Knochen und Gelenke des Fußes einhergeht (73, 74). Dabei wird der Gewebeschaden und die Deformation des Fußes oft nicht bemerkt, da der Charcot-Fuß für gewöhnlich schmerzlos ist (74). Dabei betrifft diese abnormale Entzündung normalerweise den Vorfuß, den Mittelfuß, den Fersenbereich und den Knöchel (75). Durch den Funktionsverlust der peripheren Nerven kommt es in weiterer Folge zu einer erhöhten Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen wie IL-1 $\beta$  (Interleukin-1 $\beta$ ) und TNF- $\alpha$  (Tumor Nekrose Faktor  $\alpha$ ), was eine Aktivierung des RANKL (receptor activator of the nuclear factor- $\kappa$ B ligand) zur Folge hat. Dadurch werden Osteoklasten aktiviert, die zu einer Osteolyse führen (76). Trotz dieses Vorganges, vor allem, da durch die Neuropathie kein Schmerz wahrgenommen wird, wird der betroffene Fuß häufig weiter belastet, wodurch es zu Dislokationen und Frakturen des Fußskelettes kommt. Es zeigte sich, dass der

Charcot-Fuß sehr häufig bei lange bestehendem, schlecht eingestelltem und selten kontrolliertem T2DM entsteht. Ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung ist dabei die Kontrolle der Hyperglykämie, gemessen am HbA<sub>1c</sub>. Hier zeigte sich, dass ein erhöhter HbA<sub>1c</sub> Wert im Blut mit einem 30% höheren Risiko assoziiert ist, einen Charcot-Fuß zu entwickeln. Konsequenzen des Charcot-Fußes können Entzündungen und Infektionen (75), die Bildung von Ulzerationen (73, 75) und in schweren Fällen auch die Amputation des Fußes sein. Dies könnte auch ein Grund für die starke Einschränkung im Leben und die hohe Mortalität und Morbidität sein (73-75, 77). Ein schnelles Handeln verringert das Risiko der Deformation und der weiteren Folgen wie Ulzerationen und Amputationen jedoch (73).

## 1.4 Diabetische Nierenerkrankung und diabetische Nephropathie

Die diabetische Nephropathie wird zu den mikrovaskulären Komplikationen des Diabetes mellitus gezählt (17, 78) und ist eine häufige Ursache der ESKD (17, 18, 79, 80). Häufig, bei 30% aller an T2DM Erkrankten, liegt eine Albuminurie im Stadium A2 vor. Jedoch entwickeln bei weitem nicht alle an T2DM Erkrankten im Laufe ihres Lebens eine diabetische Nephropathie. Der wichtigste Faktor für die Entwicklung ist die Hyperglykämie. So zeigte sich, dass eine Albuminurie nur bei einer Hyperglykämie auftrat, bei einer adäquaten Blutzuckereinstellung war dies nicht der Fall und es kam seltener zu einer Entwicklung einer diabetischen Nephropathie. Weitere Faktoren, die zu einer Entstehung einer diabetischen Nephropathie beitragen können, sind genetische Anfälligkeiten, Übergewicht und ein niedriges Geburtsgewicht (17, 79).

Neben einer Einschränkung der Lebensqualität haben Personen mit einem T2DM, die zusätzlich an einer diabetischen Nephropathie leiden ein 2,5 mal höheres Mortalitätsrisiko als jene an T2DM Erkrankte, die nicht an einer diabetischen Nephropathie leiden (81).

### 1.4.1 Epidemiologie

In etwa 50% der an T2DM Erkrankten werden im Laufe ihres Lebens an einem klinisch relevanten chronischen Schaden der Niere leiden (78). Von einem chronischen Nierenschaden spricht man bei einer  $ACR \geq 30\text{mg/g}$  über eine Dauer

von mindestens 3 Monaten und/oder einer eGFR  $<60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  (18, 80, 82). So treten bei ca. 20% eine eGFR  $\leq 60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  auf und bei 30 – 50% eine Albuminurie. Hierbei ist zu sagen, dass es starke ethnische Unterschiede gibt. In der europäischen Bevölkerung ist die Prävalenz einer pathologisch erhöhten ACR bei bestehendem T2DM zu niedriger als in asiatischen Ländern, Ländern im Mittleren Osten oder in der schwarzamerikanischen Bevölkerung (78). Der Grund für diese ethnischen Unterschiede in der Entstehung der diabetischen Nephropathie ist jedoch sehr komplex und nicht vollständig geklärt (83). Hier spielen neben genetischen Faktoren (das APOL1 Gen und dessen Variationen werden als möglicher Faktor gesehen) (84) auch ökonomische und soziale Unterschiede und Unterschiede in der Bildung eine Rolle. Dazu zählen vor allem die Früherkennung und frühe Behandlung des T2DM und dessen Komplikationen und der Lifestyle (85). Weiters ist das Risiko, eine diabetische Nephropathie bei bestehendem T2DM zu entwickeln, höher, wenn eine verwandte Person ersten Grades, die selbst an T2DM leidet, eine diabetische Nephropathie entwickelt hat, als wenn dies nicht der Fall wäre (84).

#### 1.4.2 Pathophysiologie

Die diabetische Nephropathie entsteht durch eine Anreicherung von Fibronectin und Kollagen in der Extrazellulärmatrix der Niere, was wiederum zu einer tubulären interstitiellen Fibrose, einer Verbreiterung der glomerulären Basalmembran, inflammatorischen Prozessen mit einer Infiltration von Monozyten und Makrophagen und einer Zerstörung der Podozytenfortsätze führt (86). Faktoren, die dazu führen, sind Änderungen der Homöostase der Niere, Überaktivität des RAAS, Ischämie, oxidativer Stress, entzündliche Prozesse und Störungen des Glukose Metabolismus (87).

##### 1.4.2.1 Störung der Homöostase der Niere

Durch die Hyperglykämie werden vasodilatierende Stoffe wie Stickstoffmonoxid, Prostaglandine, VEGF und Insulin-like growth factor 1 (IGF-1) freigesetzt, welche zu einer Dilatation der afferenten Arteriolen führen. Weiters wird durch den höheren Gehalt und durch die höhere Filtration von Glukose die Rückresorption von Glukose

aber auch von  $\text{Na}^+$  und  $\text{Cl}^-$  durch eine vermehrte Expression von SGLT2 erhöht. Da dies im proximalen Tubulus geschieht, kommt in der Macula densa weniger Natrium und Chlorid an, was zu einer Feedbackreaktion führt, wodurch die afferenten Arteriolen auch hier dilatiert werden und die efferenten Arteriolen sich verengen (87). Diese beiden Mechanismen führen in weiterer Folge zu einer Erhöhung des intraglomerulären Kapillardrucks bzw. des Filtrationsdrucks und zu einer Hyperfiltration (88). Durch Hyperfiltration steigt die GFR initial an. In einer Metaanalyse zeigte sich, dass das Risiko um das 2,7-fache erhöht wird an einer Mikroalbuminurie zu erkranken, wenn eine initiale Hyperfiltration mit eGFR Anstieg vorliegt, als wenn dies nicht der Fall ist (18). Die Hyperfiltration und somit ein erhöhter eGFR Wert bei einem vorliegenden T2DM ist der erste messbare Marker für das Fortschreiten zu einer diabetischen Nephropathie (89).

#### 1.4.2.2 Überaktivität des RAAS

Durch die bei einer Hyperglykämie entstehenden reactive oxygen species (ROS) und advanced glycation endproducts (AGE), kommt es zu einer vermehrten Freisetzung von Renin und Angiotensinogen in der Niere, was zu einer Aktivierung des RAAS führt (87). Durch ACE und weiter durch die Wirkung von AT2 an den AT2 – Rezeptoren kommt es zu einer Resorption von  $\text{Na}^+$ , einer Vasokonstriktion und somit einer Erhöhung des systolischen Blutdruckes (90) und zu einer Fibrose der Niere (87, 91). Somit führt AT2 zu einer Schädigung der Niere (90).

Weiters spielt Aldosteron bei der Entstehung einer Fibrose und somit Schädigung der Niere eine Rolle, indem Faktoren wie transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) hochreguliert werden, oder eine Makrophageninfiltration begünstigt wird (92).

#### 1.4.2.3 Ischämie und oxidativer Stress

Da die diabetische Nephropathie eine mikrovaskuläre Komplikation des T2DM ist, spielt die Minderperfusion und die dadurch entstehende Hypoxie eine große Rolle. Durch die unzureichende Versorgung mit Sauerstoff und durch die mitochondriale Überladung bei Hyperglykämie bilden sich vermehrt ROS, welche zu oxidativem Stress und somit zu einer Schädigung des Nierengewebes führt (87).

#### 1.4.2.4 Inflammation

Durch einen hohen Glukosespiegel und/oder die Anwesenheit von AGEs, werden in den Endothelzellen des Glomerulum ROS gebildet, welche zu einer vermehrten Aktivierung des NLRP3 Inflammasoms führt. Durch erhöhten Glukosespiegel wird ebenfalls die Aktivierung von toll-like Rezeptor 2 (TLR2) und toll-like Rezeptor 4 (TLR4) erhöht, was wiederum zu einer Freisetzung von nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells führt. Beide Vorgänge führen zu einer entzündlichen Reaktion (45). Diese führt in erster Linie zu einer Aktivierung von Makrophagen (87).

Im Weiteren führen oxidierte Lipoproteine und AGEs zur Bildung von Immunkomplexen, welche sich in der Niere ablagern und das Komplementsystem aktivieren, wodurch Mastzellen und Lymphozyten in die Niere infiltrieren (93). Mit Fortschreiten der diabetischen Nephropathie kommt es in der Niere zu einer vermehrten Infiltration von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten (45, 87).

#### 1.4.3 Pathologie

Um eine diabetische Nephropathie zu bestätigen, ist die Biopsie das Mittel der Wahl. Das histologische Ergebnis wird in 4 Klassen eingeteilt, die in Tabelle 6 übersichtsmäßig aufgelistet sind.

Bei Klasse I zeigen sich keine oder lediglich geringe oder unspezifische Veränderungen unter dem Lichtmikroskop. Unter dem Elektronenmikroskop ist eine Verbreiterung der glomerulären Basalmembran zu erkennen. Diese ist als  $>420$  nm bei Männern und  $>395$  nm bei Frauen definiert. Die Verbreiterung der glomerulären Basalmembran ist eine früh auftretende Veränderung der Niere und nimmt im Verlauf weiter zu.

Unter Klasse II versteht man eine Ausdehnung des Mesangiums durch eine Zunahme von extrazellulärem Material. Der Interzellularraum ist dabei definitionsgemäß breiter als zwei Zellkerne mesangialer Zellen und tritt in mindestens 2 glomerulären Lappen und in mehr als 25% des Mesangiums auf. Weiters erfolgt eine Unterteilung in Klasse IIa und Klasse IIb. Bei Klasse IIa ist die

mesangiale Ausdehnung kleiner als das durchschnittliche Kapillarlumen, bei Klasse IIb ist die mesangiale Ausdehnung größer als das durchschnittliche Kapillarlumen.

Bei Klasse III tritt mindestens eine noduläre Sklerose – auch Kimmelstiel-Wilson Läsion genannt – auf, die jedoch nicht mehr als 50% des Glomerulum einnehmen darf, um als Klasse III klassifiziert zu werden. Das Vorhandensein von Kimmelstiel-Wilson Läsionen deutet auf einen bereits lange bestehenden Diabetes mellitus hin. Häufig treten Kimmelstiel-Wilson Läsionen zusammen mit einer Ausdehnung des Mesangiums, wie es in Klasse II der Fall ist, auf. In Abbildung 2 ist ein histologisches Präparat einer nodulären Sklerose zu sehen.

Unter Klasse IV versteht man eine noduläre Sklerose, die mehr als 50% des Glomerulum einnimmt, bis zu einer vollständigen Glomerulosklerose. Dabei ist Klasse IV nach der Ausdehnung des Mesangiums und der Bildung von Kimmelstiel-Wilson Läsionen das Vollbild einer Diabetischen Nephropathie (94).

*Tabelle 6: Histologische Manifestationen*

<b>Klasse I</b>	<b>Verbreiterung der glomerulären Basalmembran</b>
<b>Klasse IIa</b>	Geringe Ausdehnung des Mesangiums
<b>Klasse IIb</b>	Starke Ausdehnung des Mesangiums
<b>Klasse III</b>	Noduläre Sklerose
<b>Klasse IV</b>	Fortgeschrittene Glomerulosklerose

Es zeigte sich, dass die Prognose mit dem Ausmaß der histologischen Veränderungen korreliert. Wenn man die 5 Jahre Überlebensrate betrachtet, so weist Klasse I und Klasse IIa 100% auf, wohingegen Klasse IIb lediglich 75% aufweist. Klasse III mit 66,7% und Klasse IV mit 38,1% zeigen eine deutlich schlechtere Prognose (95).

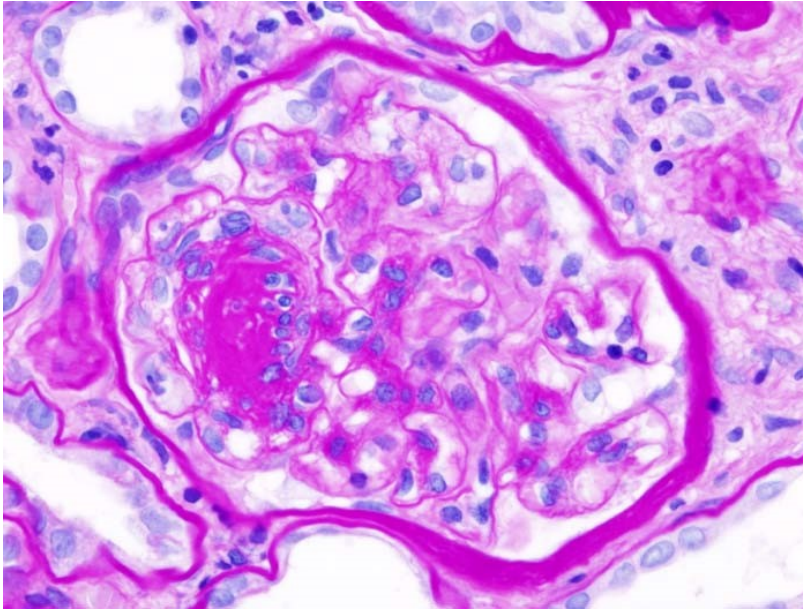


Abbildung 2: Noduläre Sklerose

Die Abbildung zeigt ein histologisches Präparat eines Glomerulum mit einer nodulären Sklerose unter dem Lichtmikroskop.

[https://de.wikipedia.org/wiki/Diabetische\\_Nephropathie#/media/Datei:Diabetic\\_glomerulosclerosis\\_\(4\)\\_PAS.jpg](https://de.wikipedia.org/wiki/Diabetische_Nephropathie#/media/Datei:Diabetic_glomerulosclerosis_(4)_PAS.jpg)  
am 22.11.2020

#### 1.4.4 Staging

Das Staging der diabetischen Nephropathie erfolgt analog zum Staging der CKD durch die Albuminurie, die in A1 – A3 unterteilt wird, und die GFR, die in G1 – G5 unterteilt wird. Im Kapitel „Chronische Niereninsuffizienz – Diagnostik“ wird dieses Thema genauer behandelt.

#### 1.4.5 Prävention

Der wichtigste Ansatz, um die Entstehung einer diabetischen Nephropathie zu vermeiden, ist eine adäquate antidiabetische Therapie. Dies sollte jedoch vor Beginn der Symptome der diabetischen Nephropathie geschehen, denn es zeigte sich, dass bei einem lange bestehendem T2DM die Einstellung des Blutzuckers das Risiko zur Entstehung einer diabetischen Nephropathie nicht mehr beeinflusst und nach dem Beginn von Symptomen einer diabetischen Nephropathie, die Einstellung des Blutzuckers die Progression der diabetischen Nephropathie nicht mehr wesentlich beeinflusst. Zudem sollte eine Senkung des HbA<sub>1c</sub> unter 7% vermieden werden, da kein positiver Einfluss auf die Entstehung der diabetischen

Nephropathie bemerkt wurde, jedoch durch die Gefahr einer Hypoglykämie die Mortalität um 40% höher ist (79). Gemäß den Leitlinien der „kidney disease improving global outcomes (KDIGO)“ sollte der HbA<sub>1c</sub> individuell zwischen 6,5% und 8% eingestellt werden. Sollten mehrere Komorbiditäten, hier ist vor allem ein vorgeschrittener chronischer Nierenschaden zu nennen, vorliegen, oder ist die Gefahr einer Hypoglykämie hoch, so sollte der HbA<sub>1c</sub> im höheren Bereich eingestellt werden. Liegen jedoch nur wenige Komorbiditäten, keine oder nur eine geringe Einschränkung der Nierenfunktion vor und eine antidiabetische Therapie mit einem niedrigen Risiko für eine Hypoglykämie ist eingeleitet, so kann der HbA<sub>1c</sub> durchaus auch im niedrigeren Bereich eingestellt werden, um weitere Endorganschäden zu vermeiden (16).

## 1.4.6 Therapie

### 1.4.6.1 Allgemeine Therapie

Ein wesentlicher Teil der allgemeinen, nicht pharmakologischen Therapie ist die engmaschige Kontrolle und die Einstellung des Blutdruckes. Die regelmäßige Blutzuckerkontrolle ist zweifellos ein wesentlicher Teil der Prävention einer diabetischen Nephropathie (96). Dabei sollte dieser <130/80mmHg liegen, jedoch den systolischen Wert von 120mmHg nicht unterschreiten, da bei einem systolischen Blutdruck von  $\leq 120$ mmHg in mehreren Studien eine erhöhte Mortalität festgestellt wurde (97). Weiters sollten diätetische Maßnahmen getroffen werden und somit die Zufuhr von Protein und NaCl verringert werden (98). Die Verminderung des Körpergewichts hat ebenfalls einen positiven Einfluss auf den Verlauf einer diabetischen Nephropathie. So zeigte sich bei einer Gewichtsreduktion bei gleichzeitigem Vorliegen einer diabetischen Nephropathie eine Verminderung der Albuminurie (40).

### 1.4.6.2 Metformin

Metformin, aus der Gruppe der Biguanide, ist ein hoch potentes und gerne verwendetes Antidiabetikum, dessen Wirkung in erster Linie die Senkung des Blutzuckers ist (99). Dies geschieht hauptsächlich Adenosinmonophosphat aktivierte Kinase abhängig, durch Erhöhung der Insulinsensitivität und Hemmung

der Glukoneogenese der Leber und Adenosinmonophosphat aktivierte Kinase unabhängig, durch die Beeinflussung des Mikrobioms und Erhöhung der Sekretion von Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) (100). Weitere, vor allem in der Nephrologie relevante Wirkungen von Metformin, sind der Schutz der Tubuluszellen der Niere durch die antioxidativen Eigenschaften und der Verbesserung der Nierenfunktion bei Vorliegen einer diabetischen Nephropathie durch den Schutz der Podozyten (99).

Als Nebenwirkung wird eine mögliche Laktatazidose beschrieben (100), jedoch zeigte eine rezente und umfangreiche Kohortenstudie, in welcher 10 426 Personen mit einer diabetischen Nephropathie eingeschlossen wurden, dass lediglich eine Person der Metformingruppe eine Laktatazidose erlitt. Weiters zeigte diese Studie, dass die Gesamtmortalität deutlich niedriger und die Progression zu einer ESKD deutlich seltener vorkam (101).

#### 1.4.6.3 SGLT2 Inhibitoren

SGLT2 Inhibitoren oder auch Gliflozine hemmen durch ihre inhibierende Wirkung auf den SGLT2 im proximalen Tubulus die Rückresorption von Na<sup>+</sup> und Glukose aus dem Primärharn. Somit kommt es durch osmotische Diurese zu einer vermehrten Ausscheidung von Glukose, zu einer Senkung des Glukosespiegels im Blut und zu einer Senkung des Körpergewichtes (98, 102, 103). Neben dem Verlust von Glukose, in etwa 70 – 80g pro Tag, und somit dem Verlust von ca. 300 kcal pro Tag (103), senken SGLT2 Inhibitoren durch den vermehrten Wasserverlust von ca. 400 ml pro Tag durch die osmotische Diurese ebenfalls den Blutdruck (98).

Es zeigte sich, dass unter einer Therapie mit SGLT2 Inhibitoren das Auftreten und die Progression einer diabetischen Nephropathie und einer Albuminurie deutlich gesenkt wird. So zeigte sich, dass unter einer Therapie mit Empagliflozin das Risiko, eine Verdoppelung des Serumkreatinins zu erleiden, um 44% verringert und das relative Risiko, das eine Nierentransplantation notwendig wird, um 55% verringert wird (104). Weiters führt eine Behandlung mit SGLT2 Inhibitoren zu einem langsameren Fortschreiten der Verschlechterung der eGFR (105). So schützen

Empagliflozin und Canagliflozin in 44% bzw. in 40% vor einer Verminderung der eGFR (106, 107).

Bei zunehmender diabetischer Nephropathie und somit einer Verschlechterung der eGFR verlieren SGLT2 Inhibitoren jedoch ihre Wirkung, da ihre Wirkung auf einer ausreichenden GFR basiert. Weiters führen SGLT2 Inhibitoren in den  $\alpha$ -Zellen der Langerhans-Inseln des Pankreas zu einer vermehrten Freisetzung von Glukagon, das die glukosesenkende Wirkung wiederum verringern kann (102).

#### 1.4.6.4 GLP-1 Rezeptor Agonisten

GLP-1 Rezeptor Agonisten oder auch Inkretin Analoga binden an die GLP-1-Rezeptoren der  $\beta$ -Zellen in den Langerhans-Inseln des Pankreas und führen somit zu einer Blutzucker abhängigen Freisetzung von Insulin (102). Dies geschieht durch eine Aktivierung der Adenylatcyclase, was wiederum zu einer vermehrten Produktion von cAMP führt (108). Diese Wirkung nimmt bei niedrigem Blutzucker ab, ab  $<70\text{mg/dL}$  bleibt die Insulinfreisetzung vollständig aus. Ab  $<50\text{mg/dL}$  bleibt die Hemmung der Freisetzung von Glukagon aus (98), wodurch eine Hypoglykämie nur sehr selten vorkommt. Weiters wird die Freisetzung von Glukagon gehemmt und die Magenentleerung verzögert, wodurch das Hungergefühl gemindert wird und das Körpergewicht sinkt (102). Da GLP-1 sowohl das RAAS, als auch ANP (atrial natriuretic Peptide) reguliert, wirkt es renoprotektiv und ist somit ein wichtiger Teil für die Aufrechterhaltung der Homöostase der Niere (109).

Man bemerkte, dass bei Mäusen, die mit Liraglutid behandelt wurden, die ACR gesenkt wurde und die Verschlechterung der GFR verlangsamt wurde. Außerdem zeigte sich, dass die Verbreiterung des Mesangiums verringert wurde und die Anzahl von Podozyten höher war (108). Es zeigte sich, dass bei einer Langzeitbehandlung mit GLP-1 Agonisten die Verschlechterung der eGFR langsamer fortschreitet (109).

#### 1.4.6.5 DPP-4 Inhibitoren

DPP-4 Inhibitoren oder auch Gliptine hemmen das proteolytische Enzym DPP-4 (Dipeptidyl-Peptidase-4), welches für den Abbau von GLP-1 verantwortlich ist.

Somit wird durch Hemmung des Abbaus von GLP-1 die Wirkung von GLP-1 erhöht (98, 102). Ähnlich wie bei GLP-1 Agonisten, führen DPP-4 Inhibitoren kaum zu einer Hypoglykämie, da ihre Wirkung auf der Erhöhung des GLP-1 basiert, welches abhängig von der aktuellen Blutglukose die Insulinfreisetzung und Hemmung der Glukagonfreisetzung bewirkt. Da sie auch gut toleriert werden, sind DPP-4 Inhibitoren sehr sicher. Dies gilt selbst bei Vorliegen einer ESKD und Laufen einer Dialyse (110).

In der Kohortenstudie „Renal Protective Effect of DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes mellitus Patients: A Cohort Study“ in der 414 an T2DM Erkrankte untersucht wurden, zeigte sich, dass eine Langzeitbehandlung mit DPP-4 Inhibitoren die Progression einer diabetischen Nephropathie senkte, eine Verschlechterung der eGFR sich verlangsamte und die Progression einer Makroalbuminurie deutlich senkte, jedoch eine Mikroalbuminurie sich kaum beeinflussen ließ (111).

#### 1.4.6.6 ACE Inhibitoren / ARB

Inhibitoren des RAAS dienen sowohl der Therapie einer diabetischen Nephropathie, als auch der häufigen Komorbidität, dem arteriellen Hypertonus. Hierbei zeigte sich, dass die Behandlung einer arteriellen Hypertonie bei Vorliegen einer diabetischen Nephropathie mit Albuminurie sowohl effizient als auch sicher ist. Dabei ist eine Kombinationstherapie aus einem ACE Inhibitor und einem ARB der Monotherapie zwar bezogen auf die Senkung des Blutdruckes überlegen, jedoch auch häufiger mit einem akuten Nierenversagen verbunden. Dennoch zeigten sich in dieser Metaanalyse widersprüchliche Daten, bezogen auf die Langzeitprognose (112). Weiters zeigte sich, dass bei einer diabetischen Nephropathie bei einem vorliegenden T2DM bei einer Kombinationstherapie eines ACE Inhibitors oder ARB mit einem Kalziumkanalblocker, die GFR länger erhalten bleibt und die Albuminurie geringer ausfällt (113).

#### 1.4.7 Prognose

Eine frühzeitige Diagnostik und Therapie eines T2DM und damit assoziierte Komorbiditäten beeinflussen wesentlich den Verlauf und die Prognose einer

diabetischen Nephropathie (40, 114). Seit Beginn von antihypertensiven Therapien bei T2DM verbesserte sich die Abnahme der GFR von 10 – 20 ml/min/Jahr auf 2 – 10 ml/min/Jahr (115). Ebenfalls verlängerte sich das durchschnittliche Überleben nach Auftreten einer Proteinurie von 5 – 7 Jahre auf 16 Jahre, seit bei Vorliegen einer diabetischen Nephropathie eine antihypertensive Therapie eingeleitet wurde. Dies zeigte eine ältere prospektive Studie die von 1974 – 1978 durchgeführt wurde. Eine ebenfalls ältere, 2005 veröffentlichte Studie, zeigte, dass eine vermehrte Anwendung von Antihypertensiva die mittlere Überlebensrate auf 21 Jahre erhöhte (97). Durch eine intensive Behandlung des T2DM durch die Kontrolle des Blutzuckers, des Blutdruckes und RAAS Inhibitoren kann die Inzidenz einer diabetischen Nephropathie vermindert und deren Progression verlangsamt werden. Betrachtet man die letzten 30 Jahre, so zeigt sich, dass durch die intensivere Behandlung eines T2DM die Inzidenz für das Auftreten einer diabetischen Nephropathie gesunken und das Fortschreiten zu einer ESKD gleichbleibend ist. Weiters ist die Prognose bei Vorliegen einer diabetischen Nephropathie stark gestiegen (78).

#### 1.4.8 Differentialdiagnosen

##### 1.4.8.1 Hypertensive Nephropathie

Neben einer Hyperglykämie führt eine Erhöhung des Blutdruckes ebenfalls zu einer Schädigung der tubulären Zellen, einem Verlust von Podozyten, einer Fibrose und somit zu einer Schädigung der Niere. Im weiteren Verlauf treten Vernarbungen und eine Verminderung der GFR, bis zu einer ESKD auf (116). Zu den Ursachen für die Entstehung einer hypertensiven Nephropathie zählen die Aktivierung des RAAS, die Versteifung von Arterien, genetische Polymorphismen die die Entstehung begünstigen, eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems und eine gestörte Salzausscheidung und Wasserausscheidung der Niere (117). Bei mehr als 80% aller an einer chronischen Nierenerkrankung Leidenden liegt ein arterieller Hypertonus vor. Unter einer hypertensiven Nephropathie versteht man das gleichzeitige Vorliegen eines arteriellen Hypertonus und einer chronischen Nierenerkrankung bei gleichzeitigem Ausschluss einer anderen Erkrankung, die für

die chronische Nierenerkrankung verantwortlich gemacht werden kann. Somit ist die hypertensive Nephropathie eine Ausschlussdiagnose. Dabei muss der arterielle Hypertonus jedoch nicht die Ursache sein, sondern es bedeutet lediglich, dass eine chronische Nierenerkrankung unklarer Genese und zur selben Zeit ein arterieller Hypertonus vorliegen (118). Jedoch kann der Verlauf der Erkrankung darauf hindeuten, ob eine hypertensive Nephropathie oder die wichtigste Differentialdiagnose, eine diabetische Nephropathie vorliegt. So zeigte sich, dass selbst bei ähnlichen Ausgangswerten der GFR, die diabetische Nephropathie zu einer deutlich schnelleren Progredienz führt, als die hypertensive Nephropathie (119). Nach einem T2DM ist die hypertensive Nephropathie die häufigste Ursache für eine ESKD und in Europa für 12% der Nierentransplantationen verantwortlich (116, 117), dennoch ist das Risiko, eine schwerere Schädigung der Niere durch eine geringe Erhöhung des arteriellen Blutdruckes zu erleiden, gering. Das Risiko, bereits bei einer geringen oder moderaten arteriellen Hypertonie eine schwere Schädigung der Niere zu erleiden, erhöht sich jedoch erheblich, wenn bereits ein Schaden der Niere oder ein Diabetes mellitus vorliegt (120).

Derzeit ist die Therapie laut Leitlinie der European Society of Hypertension eine starke Senkung und genaue Einstellung des Blutdrucks, jedoch zeigte sich, dass bei Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung und gleichzeitigem arteriellen Hypertonus eine radikale Blutdrucksenkung zu einer rascheren Verminderung der GFR führen kann (121). SPRINT kommt jedoch zu einem etwas unterschiedlichen Ergebnis. Diese Studie ergab, dass eine starke Senkung des Blutdruckes zwar gut toleriert wird, jedoch genau überwacht werden sollte und, wie bei vielen medizinischen Interventionen, die Senkung des Blutdruckes individuell erfolgen sollte (20).

#### 1.4.8.2 Membranöse Nephropathie

Die membranöse Nephropathie (MN) ist eine Erkrankung der Niere, die sich häufig durch ein nephrotisches Syndrom (122), mit oder auch ohne Verminderung der GFR manifestiert und meist Personen im mittleren oder höheren Lebensalter betrifft. Mit einer Inzidenz von 1,2 pro 100 000 Einwohner in Europa ist die MGN nach der IgA Nephropathie die zweithäufigste GN (123).

Charakteristisch für die MN ist eine subepitheliale Ablagerung von Immunkomplexen, die in weiter Folge zu einer Schädigung der Basalmembran und somit zu einer Proteinurie und einem nephrotischen Syndrom führt. Während zu 75% der Fälle keine zu Grunde liegende Ursache erkannt wird – man spricht hierbei von einer primären MN – ist in lediglich 25% der Fälle eine Ursache bekannt. Mögliche Ursachen für das Auftreten einer MN – man spricht von einer sekundären MN – sind autoimmune Erkrankungen, maligne Erkrankungen, Infektionen oder medikamentöse Therapien (124).

Als wichtige diagnostische Marker gelten zirkulierende Antikörper gegen den M-Type Phospholipase-A2-Rezeptor (PLA2R), die spezifisch für die primäre MN sind, in der sekundären MGN jedoch auch fehlen können. Weiters ist die Bestimmung zirkulierender PLA2R Antikörper auch eine gute Methode zur Verlaufskontrolle. Die Senkung dieser geht meist der klinischen Verbesserung der Proteinurie voraus. Sollten keine zirkulierenden PLA2R Antikörper vorliegen, ist eine Spontanremission zwar wahrscheinlich, jedoch sollte die Ursache – hierbei geht es vor Allem um das Vorhandensein eines Malignoms – gesucht werden. Insgesamt lässt sich sagen, dass in einem Drittel aller Fälle eine Spontanremission eintritt. Die Basistherapie erfolgt durch eine Immunsuppression, jedoch ist die genaue Therapie sehr komplex (123).

#### 1.4.8.3 IgA Nephropathie

Die IgA Nephropathie ist global gesehen die am weitesten verbreitete Nephropathie (125-128). Man vermutet jedoch, dass wegen leichten Erkrankungen und mangelnden Biopsien in weniger entwickelten Ländern, die IgA Nephropathie noch weiter verbreitet sein könnte als bisher angenommen (126). Eine 2011 durchgeführte Metaanalyse aus 40 Studien zeigt, dass die Inzidenz für die IgA Nephropathie bei 2,5/100 000 liegt (129). Die genaue Pathophysiologie der Erkrankung ist noch nicht vollständig geklärt, jedoch weiß man, dass der Schaden der Niere durch eine Ablagerung von IgA in den Glomerula der Niere ausgeht. Dabei handelt es sich um abnormal produziertes IgA1. In einer IgA Nephropathie weisen die meisten IgA1 einen Mangel an Galaktose und eine aberrante Glykosylierung auf (125, 126, 130). Dabei ist das sogenannte „Galactose-deficient IgA1“ und das

aberrant glykosylierte IgA1 vererbbar. 25% der Verwandten tragen dieses Galactose-deficient IgA1 in sich (126).

Laut der „four hits“ Hypothese läuft die Entstehung der IgA Nephropathie in folgenden vier Schritten ab: 1) Vorhandensein von Galactose-deficient IgA1. 2) Produktion von IgA oder IgG gegen Zuckerreste des IgA1, die durch die fehlerhafte Galaktosylierung entstehen. 3) Es bilden sich im Blut zirkulierende Immunkomplexe. 4) Ablagerung im Mesangium der Glomeruli wodurch eine Entzündung, die zu einer Schädigung der Niere führt, ausgelöst wird (131).

Neben den Antikörper IgA und IgG scheint das Komplementsystem, genauer gesagt C3 ebenfalls eine Rolle in der Pathophysiologie der IgA Nephropathie zu spielen (127). Lediglich die Ablagerung von IgA in der Niere ist jedoch scheinbar nicht ausreichend, um einen Schaden an dieser anzurichten (125). Zur genaueren Klassifizierung der IgA Nephropathie wird die 2009 eingeführte Oxford Klassifikation verwendet, die weiters dazu dient, das renale Outcome und die Abnahme der Nierenfunktion vorherzusagen (128). Für die Prognose sind drei Risikofaktoren von Bedeutung: Arterieller Hypertonus ( $>140 / 90$  mmHg), Proteinurie mit  $>1\text{g} / \text{Tag}$  und vorbestehende Schäden an der Niere. Die 20 Jahre Überlebensrate der Nieren beträgt 96%, wenn keine Risikofaktoren vorliegen, jedoch nur 36% wenn alle drei Risikofaktoren vorliegen (130).

#### 1.4.8.4 Minimal Change Erkrankung

Die minimal change Erkrankung (minimal change disease [MCD]) ist die häufigste Ursache für das Auftreten eines nephrotischen Syndroms im Kindesalter. Während bei Kindern unter einem Jahr die MCD bei 70 – 90% für das Auftreten eines nephrotischen Syndroms verantwortlich ist, liegt im Erwachsenenalter die Ursache für ein nephrotisches Syndrom nur noch zu 10 – 15% bei einer MCD (132). Sie ist durch einen glomerulären Schaden charakterisiert, der nur im Elektronenmikroskop sichtbar ist (133). Die MCD ist im Vergleich zu anderen Erkrankungen, wie der fokal segmentale Glomerulosklerose (FSGS) oder der MN, die sich ebenfalls durch das Auftreten eines nephrotischen Syndroms äußern, durch einen akut beginnenden und innerhalb von wenigen Tagen fulminant fortschreitenden Verlauf

gekennzeichnet (134). In einigen Fällen folgt auf die MCD eine FSGS (133), was die Überlegung nahelegt, dass die MCD und die FSGS keine unterschiedlichen Erkrankungen sind, sondern es sich um unterschiedliche Manifestationen derselben Erkrankung handelt (135).

Die Behandlung erfolgt in den meisten Fällen mit Steroiden wie zum Beispiel Prednison (132, 133, 136). Zehn bis 20% der Erwachsenen zeigt jedoch eine Resistenz gegenüber Steroiden. Von einer Resistenz gegenüber Steroiden spricht man dann, wenn eine Reaktion nach 16 Wochen ausbleibt. Erstaunlicherweise weisen diese Fälle bei erneuter Biopsie häufig eine FSGS auf (136). Die Fälle, in denen eine Steroidresistenz auftritt, gehen häufig mit einer schlechteren Prognose einher. Bei Fällen, die sensitiv gegenüber Steroiden sind, führt eine Steroidtherapie in 80% zu einer vollständigen Remission. Diese tritt jedoch bei Erwachsenen erst später ein als bei Kindern (134).

#### 1.4.8.5 Fokal Segmentale Glomerulosklerose

Die FSGS ist in der US-amerikanischen Bevölkerung die häufigste Ursache für das Auftreten eines nephrotischen Syndroms und ist für 4% aller ESKD verantwortlich (137, 138). Dabei tritt sie sowohl im Kindesalter als auch in der erwachsenen Bevölkerung auf (139). Die FSGS ist durch eine unter dem Lichtmikroskop sichtbare Sklerosierung von mindestens einem Glomerulum, die segmental auftritt, charakterisiert (134). Jedoch ist die Unterscheidung zwischen einer FSGS und einer MCD oft schwierig, da die glomerulären Läsionen der FSGS einer fortgeschrittenen MCD ähneln können (140). Hierbei unterscheidet man zwischen der primären FSGS und der sekundären FSGS. Während es bei der primären FSGS direkt zu einem Schaden der Podozyten und dadurch resultierenden Glomerulosklerose kommt, liegen einer sekundären FSGS Grunderkrankungen wie virale Infektionen mit Parvovirus B19, chronische Pyelonephritiden, Adipositas, arterieller Hypertonus, familiäre Prädispositionen, Intoxikationen oder eine Verminderung der Nierenmasse vor (141). Jedoch kann rein durch die Morphologie des histologischen Präparates die Ursache der FSGS nicht erkannt werden (134).

Bei der primären FSGS besteht die initiale Behandlung aus Glukokortikoiden wie Prednison. Dies führt in 40 – 80% zu einer vollständigen oder zumindest teilweisen Remission. Die weitere Therapie ist jedoch recht komplex und führt nicht immer zu dem gewünschten Ergebnis. Bei der sekundären FSGS besteht die Therapie in erster Linie aus einer Verminderung oder kompletten Entfernung der Risikofaktoren oder zum Beispiel einer antiviralen Therapie bei viralen Grunderkrankungen (142). In 30 – 40% der Fälle kann es nach einer Nierentransplantation zu einem erneuten Auftreten einer FSGS mit einem raschen Verlauf innerhalb weniger Wochen kommen (137, 138).

#### 1.4.8.6 Membranoproliferative Glomerulonephritis

Die membranoproliferative GN (MPGN) ist eine in der Regel langsam fortschreitende Glomerulonephritis, die für 7 – 10% aller Glomerulonephritiden verantwortlich ist, und sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter auftreten kann (143), wobei meist Kinder und junge Erwachsene darunter leiden (144). Die Ursache liegt häufig in einer chronischen HBV oder HCV Infektion, einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz bzw. monoklonaler Gammopathie renaler Signifikanz oder Autoimmunerkrankungen, welche zu einer Bildung von Immunkomplexen führen (143). Definitionsgemäß zählt die MPGN seit 2010, wenn eine dominante Ablagerung des Komplementfaktors C3 vorliegt, zu den C3 – Glomerulopathien. Liegt jedoch eine dominante IgG Ablagerung vor, handelt es sich um eine immunkomplexvermittelte GN (145). Die MPGN ist eine Erkrankung, die sich auf mehrere Arten manifestieren kann. 40 – 70% zeigen ein nephrotisches Syndrom, bei 20 – 30% zeigt sich ein nephritisches Syndrom, 20 – 30% weisen lediglich eine Mikrohämaturie und Mikroproteinurie auf. Bei 10 – 20% zeigen sich rezidivierende Episoden einer massiven Makrohämaturie (144) und bei einigen tritt sogar eine RPGN auf (146). Histologisch wird die MPGN in 3 Typen eingeteilt. Typ 1, die häufigste Form, zeigt sich als subendotheliale und mesangiale Ablagerung. Im Typ 2 sind Ablagerungen von sehr elektronendichtem Material entlang der glomerulären Basalmembran sichtbar. Dieses Phänomen nennt man „Dense Deposit Disease“ (147). Für Typ 3 der MPGN sind 2 verschiedene Klassifikationen beschrieben. Bei Typ 3 nach der Strife und Anders Klassifikation, ist eine

subendotheliale Ablagerung, die sich subepithelial ausbreitet, zu sehen. Dies führt zu einer Verdickung der Kapillarwand mit einer komplexen und mehrschichtigen Schädigung der Basalmembran, die im Elektronenmikroskop erkennbar ist. Typ 3 nach der Burkholder Klassifikation, zeigt zusätzlich zu den subendothelialen mesangialen Ablagerungen ebenfalls subepitheliale Ablagerungen und Basalmembranspikes (148, 149).

Die Therapie einer MPGN ist sehr komplex und von dem jeweiligen Subtyp und dem Vorliegen von Immunkomplexen oder C3 Komplementfaktoren abhängig. Sie reicht von der Plasmapherese über immunsuppressive Medikamente und monoklonale Antikörper bis zur Nierentransplantation (150). Eine 2018 veröffentlichte Studie zeigte, dass durch eine gleichzeitige Therapie mit Rituximab und Prednison innerhalb eines Jahres ein massiver Rückgang der Proteinurie bei einem zuvor bestehenden nephrotischen Syndrom erreicht wurde (151). Eine ähnliche Wirksamkeit von Rituximab wurde in einer 2017 erschienen Studie erkannt. Jedoch scheint Rituximab bei einer dominanten Ablagerung von C3 keine Wirksamkeit aufzuweisen (152).

#### 1.4.8.7 Rasch progressive Glomerulonephritis

Die RPGN ist ein Zustand, bei dem es zu einem raschen und massiven Verlust der Nierenfunktion mit einer Hämaturie (durch Akanthozyten) und einer Proteinurie kommt. Die Ursache für eine RPGN ist meist eine pauci-immune Glomerulonephritis, seltener eine anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) Glomerulonephritis. 90% der pauci-immunen Glomerulonephritiden sind ANCA positiv, lediglich 10% weisen keine ANCA auf (153). Dabei ist die RPGN keine eigene Erkrankung, sondern eine Verlaufsform, die bei jeder GN auftreten kann (2).

Unter einer ANCA assoziierten Vaskulitis versteht man eine systemische entzündliche Erkrankung der kleinen Gefäße autoimmuner Genese. Hierbei unterscheidet man drei verschiedene Erkrankungen: Granulomatose mit Polyangiitis, Mikroskopische Polyangiitis und Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (154).

Bei der Granulomatose mit Polyangiitis bilden sich nekrotische granulomatöse Läsionen im oberen und unteren Respirationstrakt und der Niere. Sollte es zu einer Mitbeteiligung der Niere kommen, liegt die 10 Jahres Überlebensrate bei lediglich 40% (155).

Die Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis weist eine eosinophile granulomatöse Infiltration und eine Entzündung der kleinen und mittleren Gefäße auf. Am häufigsten manifestiert sie sich in den paranasalen Nebenhöhlen und peripheren Nerven, jedoch auch Lunge, Herz und Gastrointestinaltrakt können mitbetroffen sein. In nur 20 – 25% kommt es zu einer Mitbeteiligung der Niere (156).

Die Mikroskopische Polyangiitis ist eine nekrotisierende Erkrankung der kleinen Gefäße. Sie betrifft zu 80 – 100% die Nieren, seltener die Lunge und kann sich bei einer Nierenbeteiligung von einer asymptomatischen Harnveränderung bis zu einer ESKD präsentieren (157, 158).

Die Anti-GBM Glomerulonephritis oder auch das Goodpasture Syndrom, ist eine seltene, aber aggressive autoimmune Erkrankung der kleinen Gefäße (159). Dabei richten sich die Autoantikörper gegen die Basalmembran der Nierengefäße, aber auch gegen die Basalmembran der Gefäße der Lunge, des Innenohrs, der Hoden und der Augen. Dabei führt die Anti-GBM Glomerulonephritis in der Regel in eine schwere RPGN (160).

*Tabelle 7: Nierenerkrankungen klinischer Manifestation*

*GN, Glomerulonephritis; ANCA, anti neutrophile cytoplasmatische Antikörper; MN, membranöse Nephropathie; MPGN, membranoproliferative Glomerulonephritis; MCD, minimal change disease; FSGS, fokal segmentale Glomerulosklerose; Anti-GBM, anti-glomerular basement membrane*

	<b>Nephrotisch</b>	<b>Nephritisch</b>
Diabetische Nephropathie	+	
Hypertensive Nephropathie	+	
MN	+	
IgA Nephropathie		+
MCD	+	
FSGS	+	
MPGN	+	+
ANCA assoziierte Vaskulitiden		+
Anti-GBM GN		+

Erkrankungen der Niere zeigen sich häufig klinisch durch ein nephrotisches Syndrom oder ein nephritisches Syndrom. Tabelle 7 zeigt die oben erwähnten Differentialdiagnosen der diabetischen Nephropathie und ihre klinische Manifestation.

## 1.5 Nierenbiopsie

Unter einer Biopsie versteht man die perkutane, endoskopische oder intraoperative Entnahme einer kleinen Gewebprobe zur histologischen Untersuchung. Dies dient der exakten Diagnose, Verlaufskontrolle oder Bestimmung der Prognose einer entzündlichen, immunologischen oder tumorösen Erkrankung (161). Bei der Nierenbiopsie geht es in der Regel in erster Linie um die histologische Sicherung einer GN, sowie deren Schweregrad und Prognose (2).

### 1.5.1 Ablauf

Die perkutane Biopsie der Eigenniere wird in Bauchlage durchgeführt, sofern dies möglich ist. Sollte eine Bauchlage durch eine eingeschränkte Immobilität nicht möglich sein, so ist eine Biopsie in Seitenlage oder sitzend ebenfalls möglich. Dabei geschieht eine Biopsie nicht blind, sondern Ultraschall- oder CT- gezielt. Im

Wesentlichen ist weder das CT noch der Ultraschall dem jeweils anderen überlegen und von der Entscheidung des Anwenders abhängig, jedoch bieten beide Methoden Vorteile. Zur Biopsie wird der Unterpole der linken Niere bevorzugt, da die rechte Niere sehr nahe an der Leber liegt (162). In der Regel werden Nadeln in den Größen 14, 16 oder 18 Gauge (dies entspricht einem Durchmesser von 2,11 mm, 1,65 mm beziehungsweise 1,27 mm) verwendet und enthalten bei korrekter Probenentnahme in etwa 20 Glomeruli. In ausgewählten Fällen steht ebenfalls die Möglichkeit einer laparoskopischen oder offen operativen Entnahme einer Gewebeprobe zur Verfügung (163).

### 1.5.2 Indikationen

Eine Biopsie der Niere sollte nur dann erfolgen, wenn der Benefit, insbesondere die therapeutische Konsequenz, die mit der Biopsie verbundenen Risiken überwiegt und die Durchführung der Biopsie den Verlauf oder die Prognose verbessern kann. Sollte eine isolierte Hämaturie mit normaler Nierenfunktion und eine Beschwerdefreiheit vorliegen, so sollte keine Biopsie durchgeführt werden, da die zugrunde liegende Erkrankung meist eine exzellente Prognose aufweist (162).

#### 1.5.2.1 Nephrotisches Syndrom

Das nephrotische Syndrom manifestiert sich durch eine Schädigung der glomerulären Filterbarriere, die durch eine Schädigung der Podozyten beziehungsweise der Schlitzmembran, die diese glomeruläre Filterbarriere bilden, entsteht. Dadurch können Proteine wie Albumin und sogar große Proteine wie Immunglobuline den nun geschädigten glomerulären Filter passieren und in den Harn gelangen. Klinisch manifestiert sich das nephrotische Syndrom in der Regel mit einer Proteinurie ( $\geq 3,5\text{g}/24\text{h}$ ) und damit einhergehender Hypoproteinämie, Hyperlipoproteinämie und lageunabhängigen Ödemen. Häufig ist eine erhöhte Infektionsanfälligkeit durch den Verlust von Immunglobulinen und einer erhöhten Thromboseneigung durch eine Dysbalance des Gerinnungssystems und durch eine Hypovolämie ebenfalls zu sehen. Tabelle 8 zeigt die Symptome des nephrotischen Syndroms übersichtsmäßig dargestellt. Dabei gibt das Vorliegen eines nephrotischen Syndroms wenig Aufschluss über die Ätiologie (2), jedoch können

auf Grund des Manifestationsalters Rückschlüsse auf die ursächliche Krankheit gezogen werden (164, 165). Obwohl nicht entzündliche Erkrankungen wie die diabetische Nephropathie, ein nicht seltener Grund für ein nephrotisches Syndrom sind (2), steht doch in den meisten Fällen eine entzündliche Erkrankung dahinter. Hierbei ist vor allem die MN, jedoch auch die FSGS, MCD und MPGN zu nennen (164).

Die Therapie erfolgt in erster Linie durch eine Behandlung der zu Grunde liegenden Erkrankung. Weiters sollten unterstützende Therapien zur Ödemausschwemmung durch eine Verminderung der Salzzufuhr auf  $\leq 5$  g/d und durch den Einsatz von Schleifendiuretika erfolgen. Die Proteinzufuhr sollte auf  $\leq 1$  g/kg Körpergewicht pro Tag vermindert werden und eine medikamentöse Blockade des RAAS eingeleitet werden, um eine glomeruläre Hyperperfusion vorzubeugen und somit den Proteinverlust über die Niere zu vermindern (2).

#### 1.5.2.2 Nephritisches Syndrom

Zu einem nephritischen Syndrom kommt es durch eine Schädigung der glomerulären Filterbarriere, die über mehrere Wege entstehen kann. Hierbei sind eine direkte Schädigung der endothelialen Zellschicht, Ablagerungen von Immunkomplexen im subendothelialen, subepithelialen, und mesangialen Raum, Störungen der glomerulären Basalmembran und eine Schädigung der Podozyten zu nennen (166). Leitsymptome des nephritischen Syndroms sind eine Hämaturie und eine Salz- und Wasserretention, die einen arteriellen Hypertonus, eine Oligourie, beziehungsweise eine Anurie und Ödeme, die vor allem an den Augenlidern und der Lunge auftreten, zur Folge hat. Dabei ist das nephritische Syndrom meist ein akutes Zustandsbild, das sich klinisch durch das Auftreten von Blutdruckkrisen, Flankenschmerzen, Makrohämaturie und Dyspnoe zeigt und in eine RPGN führen kann. In Tabelle 8 sind die Symptome übersichtsmäßig dargestellt (2). Hierbei liegt die Ursache, ähnlich wie bei dem nephrotischen Syndrom, meist in einer entzündlichen Erkrankung. Als häufige Grunderkrankungen sind hierbei eine IgA Nephropathie, seltener eine Post-Streptokokken GN, ANCA assoziierte Vaskulitiden und die Anti-GBM GN zu nennen. Erkrankungen wie die

MPGN können sich sowohl als nephrotisches als auch als nephritisches Syndrom manifestieren (167).

Die Therapie besteht aus einer Senkung des Blutdruckes und einer antiinflammatorischen Medikation. Die Senkung des Blutdruckes kann in erster Linie durch eine Verminderung der Salz- und Wasserzufuhr, aber auch medikamentös erfolgen. Zusätzlich zur Blutdrucksenkung führen Schleifendiuretika zu einer Ausschwemmung der Ödeme. Als immunsuppressive Therapie stehen Glukokortikoide und weitere Immunsuppressiva zur Verfügung. Diese können jedoch bei infektiösen Grunderkrankungen des nephritischen Syndroms zu einer Sepsis und somit zu einer hohen Mortalität führen. In schweren Fällen kann eine Hämodialyse notwendig werden (166).

*Tabelle 8: Symptome und Typische Befunde des nephrotischen und des nephritischen Syndroms*

<b>Nephrotisches Syndrom</b>	<b>Nephritisches Syndrom</b>
Proteinurie ( $\geq 3,5\text{g}/24\text{h}$ )	Hämaturie
Hypoproteinämie	Salz- und Wasserretention
Hyperlipoproteinämie	Arterieller Hypertonus
Ödeme (lageunabhängig)	An- oder Oligourie
Infektionsanfälligkeit	Lungenödem
Thromboseneigung	Verminderung der Nierenfunktion

### 1.5.2.3 Andere

Bei Vorliegen eines akuten Nierenversagens, sofern die Ursache nicht klar ist oder sobald eine neue Proteinurie und/oder Hämaturie auftritt, ist eine Biopsie der Niere ebenfalls indiziert. Ein akutes prärenales oder postrenales Nierenversagen ist somit ohne weitere neu auftretende Symptome nicht zu biopsieren, da die Ursache meist aus dem klinischen Kontext bekannt ist. Eine neu aufgetretene, ausgeprägte Proteinurie ist ebenfalls zu biopsieren. Eine geringgradige, isolierte Proteinurie ohne

Anzeichen einer systemischen Erkrankung und bei erhaltener exkretorischer Nierenfunktion ist jedoch nicht notwendigerweise zu biopsieren. (162).

Eine weitere Indikation der Nierenbiopsie ist die Untersuchung von transplantierten Nieren, bei welchen eine akute oder chronische Abstoßungsreaktion vermutet wird. Hierbei dient die Biopsie der Niere als diagnostisches Verfahren, um eine Abstoßungsreaktion von anderen Ursachen für die Verschlechterung der Transplantatfunktion oder das Auftreten auffälliger Harnbefunde zu unterscheiden. Für diese Diagnostik gilt die Biopsie der Niere als Goldstandard (168). Da es sich bei der Biopsie eines Transplantates gleich wie bei der Biopsie der nativen Niere um eine perkutane und ultraschallgezielte Biopsie handelt, sind grundsätzlich ähnliche Komplikationen zu erwarten. Diese treten jedoch seltener als bei der Biopsie der nativen Niere auf (169).

### 1.5.3 Komplikationen

Die häufigste und auch wichtigste Komplikation, die durch eine Nierenbiopsie auftreten kann, ist die Nachblutung. Obwohl eine Nachblutung in den meisten Fällen leicht ausfällt, sind schwere Blutungen, die eine Bluttransfusion, eine Embolisation oder sogar einen operativen Eingriff erfordern können, möglich (170). Eine 2018 erschienene Metaanalyse, in der 23 Studien und damit 5504 biopsierte Kinder zwischen 1998 und 2017 eingeschlossen wurden, zeigt, dass es in 11 – 18 % der Biopsien zu einer Hämatombildung kam, bei denen jedoch bei lediglich 0,9% eine Bluttransfusion und 0,7% ein operativer Eingriff nötig waren (171). Eine weitere Studie aus dem Jahr 2019 zeigte, dass bei 824 Biopsien, lediglich 21 (2,5%) ein Hämatom, 43 (5,2%) eine Makrohämaturie und 8 (1%) eine Makrohämaturie und ein Hämatom aufwiesen und somit nach 72 (8,7%) der Biopsien eine Blutungskomplikation auftrat (170).

### 1.5.4 Biopsie bei Diabetiker\*innen

Die Nierenbiopsie hat auch bei einem bestätigten T2DM eine hohe Relevanz. Denn das Vorliegen eines T2DM bei einer gleichzeitigen chronischen Niereninsuffizienz muss nicht immer bedeuten, dass eine diabetische Nierenerkrankung vorliegt und schließt eine andere sekundäre Ursache einer Nierenerkrankung oder eine primäre

Eigennierenerkrankung nicht aus. Somit kann sowohl eine diabetische Nierenerkrankung, eine nicht diabetische Nierenerkrankung als auch eine Mischform dieser Erkrankungen vorliegen. Die Biopsie der Niere ist hierbei die einzige Möglichkeit der sicheren Differenzierung (17). Im klinischen Alltag wird jedoch nicht jede Nierenerkrankung mit einem zu Grunde liegenden T2DM biopsisch abgeklärt. Meist liegt ein Grund, wie eine, für eine klassische diabetische Nephropathie atypische klinische Manifestation oder ein untypischer Verlauf vor (172). Sofern ein rascher Anstieg der ACR oder eine rasche Abnahme der eGFR auftreten, sollte eine Biopsie durchgeführt werden, da ein plötzlich rascher Verlauf untypisch für eine diabetische Nephropathie ist (173). Dabei ist das Komplikationsrisiko einer Nierenbiopsie bei Vorliegen eines T2DM nicht höher, als wenn kein T2DM vorliegt (172).

## 2 Methoden

### 2.1 Studiendesign

Für die Beantwortung der Forschungsfrage wurde in dieser Diplomarbeit eine retrospektive Analyse durchgeführt. Dabei wurden Daten von Personen erhoben, die zwischen 01.12.2007 und 31.01.2018 an der Nephrologie des Universitätsklinikums Graz einer Nierenbiopsie unterzogen wurden und zugleich einen manifesten T2DM aufwiesen. Ein manifester T2DM ist hier als eine bestätigte Diagnose im elektronischen Dokumentationssystem openMedocs (Version 6.5, SAP, Walldorf, Deutschland) definiert. Die Erhebung der Daten erfolgte aus dem elektronischen Dokumentationssystem openMedocs (Version 6.5, SAP, Walldorf, Deutschland). Zur Analyse der Daten wurde IBM SPSS Statistics 25 (IBM Corporation) verwendet. Tabellen und Diagramme wurden mit Microsoft Excel, Microsoft Word und IBM SPSS Statistics 25 erstellt.

Das Ziel dieser Diplomarbeit war es festzustellen, wie häufig sich bei Nierenbiopsien bei Personen mit manifestem T2DM, dieser als ursächlich für die Nierenerkrankung herausstellte. Das ist sowohl bei der Planung der Therapie als auch der Indikationsstellung der Nierenbiopsie von Relevanz.

### 2.2 Studienkollektiv

Es wurden 1063 Personen zwischen 01.12.2007 und 31.01.2018 an der Nephrologie des Universitätsklinikums Graz einer Nierenbiopsie unterzogen. 1012 Personen wurden ausgeschlossen, da eines oder mehrere der in 2.2.1 genannten Ausschlusskriterien zutraf. Eine weitere Person wurde ausgeschlossen, da die histologische Aufarbeitung der entnommenen Biopsie kein eindeutiges Ergebnis lieferte und somit nicht verwertbar war. Somit blieben 50 Personen, die in die Studie eingeschlossen wurden. Die Zusammensetzung des Studienkollektives wird in Abbildung 3 bildlich dargestellt.

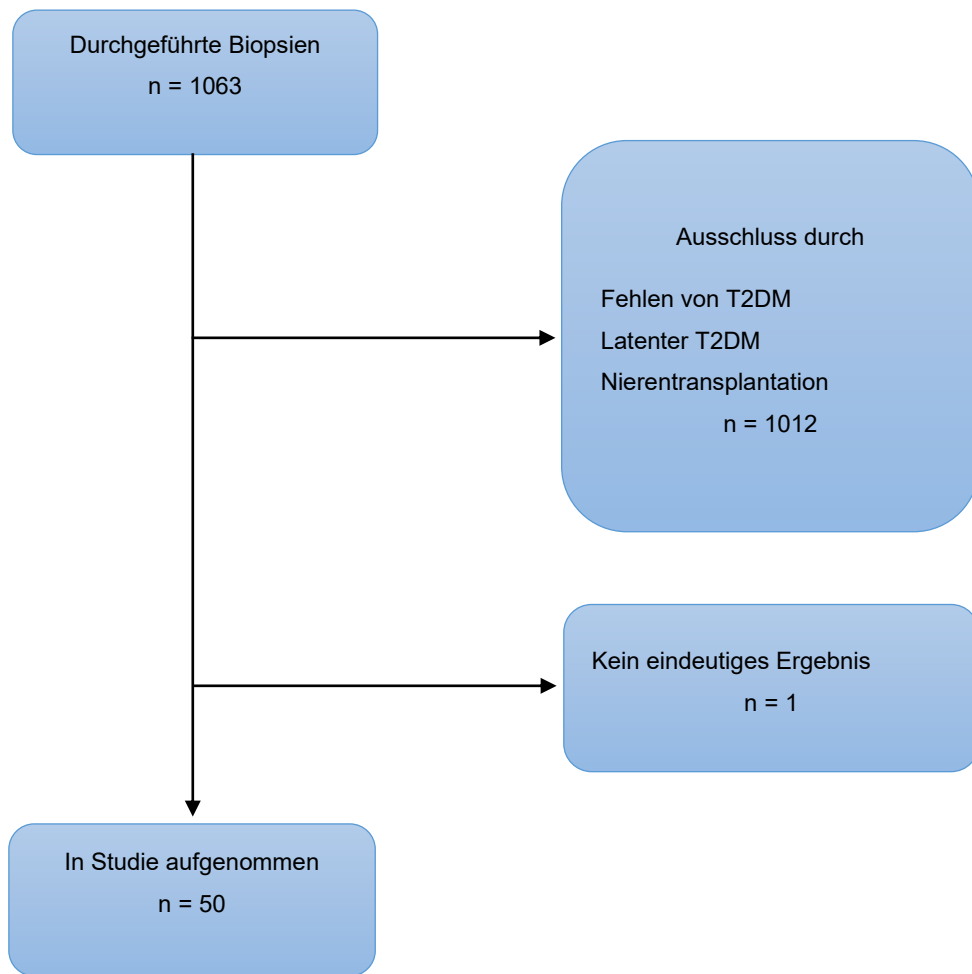


Abbildung 3: Studienkollektiv

### 2.2.1 Aufnahmekriterien

Im Vorfeld wurden sowohl Einschlusskriterien als auch Ausschlusskriterien für die retrospektive Analyse festgelegt, die in Tabelle 9 und in Tabelle 10 aufgezählt und genauer erklärt werden.

Tabelle 9: Einschlusskriterien

<b>Kriterium</b>	<b>Beschreibung</b>
Nierenbiopsie	Es musste mindestens eine Biopsie der Niere zwischen Dezember 2007 und Jänner 2018 an der Nephrologie des Universitätsklinikum Graz durchgeführt und histologisch befundet werden.
Typ 2 Diabetes mellitus	Die biopsierten Personen mussten zum Zeitpunkt der Biopsie einen bereits manifesten T2DM aufweisen. Ein manifester T2DM ist hier als eine bestätigte Diagnose im elektronischen Dokumentationssystem openMedocs (Version 6.5, SAP, Walldorf, Deutschland) definiert.

Tabelle 10: Ausschlusskriterien

Kriterium	Beschreibung
Nierentransplantation	Die Biopsie musste an einer nativen Niere durchgeführt worden sein. Sofern eine Nierentransplantation in der medizinischen Vorgeschichte erhoben werden konnte, wurde die Person nicht in die Studie aufgenommen.
Latente Hyperglykämie	Sofern in den Daten eine Hyperglykämie bemerkt wurde, diese jedoch nicht als manifester T2DM diagnostiziert wurde, wurde die Person nicht als an T2DM erkrankt, gewertet und somit nicht in die Studie aufgenommen.
Typ 1 Diabetes mellitus	Eine manifeste Hyperglykämie, die jedoch als Typ 1 Diabetes mellitus diagnostiziert wurde, wurde ebenfalls von der Studie ausgeschlossen.

## 2.3 Erhobene Daten

Die Erhebung der Daten erfolgte aus dem elektronischen Dokumentationssystem openMedocs (Version 6.5, SAP, Walldorf, Deutschland). Hierzu wurden Alter, Geschlecht, Körpergröße, Körpergewicht und Ethnizität erhoben. Des Weiteren wurden sonographisch bestimmte Maße beider Nieren, kardiovaskuläre, Diabetes mellitus assoziierte und renale Vorerkrankungen und eine vorhandene antidiabetische medikamentöse Therapie erhoben. Der Ablauf und die Komplikationen der Biopsie, im Vorfeld definierte Laborparameter sowie das histologische Ergebnis des Präparats wurden ebenfalls erhoben und dokumentiert.

## 3 Ergebnisse

### 3.1 Stichprobe

In die Studie wurden 50 Personen, 34 Männer (66,0%) und 17 Frauen (34,0%) aufgenommen. Alle aufgenommenen Personen waren kaukasischer Herkunft, somit wurde diesbezüglich nicht weiter differenziert. Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie betrug 59,4 +/- 11,32 Jahre, wobei die jüngste Person 23 Jahre und die älteste Person 82 Jahre alt war. Bei Männern betrug das durchschnittliche Alter 58,8 +/- 9,04 Jahre, bei Frauen betrug das durchschnittliche Alter 60,6 +/- 15,04 Jahre. Die Geschlechterverteilung nach Alter ist in Abbildung 4 grafisch dargestellt.

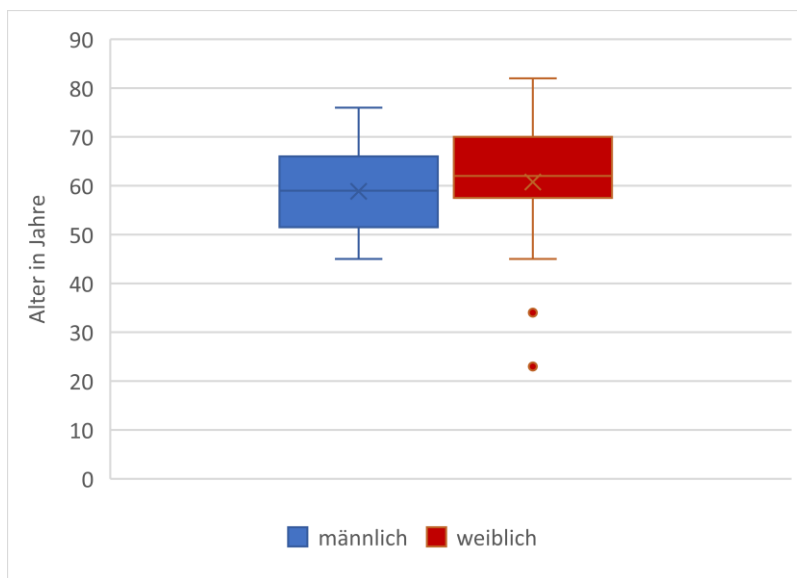


Abbildung 4: Alter bei Biopsie nach Geschlecht

Es wurden die sonographisch beschriebenen Maße sowohl der linken als auch der rechten Niere zum Zeitpunkt der Biopsie erhoben. Hierzu wurde sowohl der Längsdurchmesser als auch die Parenchymbreite berücksichtigt. Bei 33 Personen konnten sowohl der Längsdurchmesser als auch die Parenchymbreite erfasst werden, bei zwei Personen wurde lediglich der Längsdurchmesser notiert und bei 16 Personen lag keine sonographische Beschreibung der Niere vor. Die rechte Niere hatte im Durchschnitt einen Längsdurchmesser von 11,6 +/- 1,39 cm und eine

Parenchyembreite von 1,8 +/- 0,4 wohingegen die linke Niere einen durchschnittlichen Längsdurchmesser von 11,6 +/- 1,181 cm und einer Parenchyembreite von 1,8 +/- 0,36 cm aufwies.

### 3.2 Komplikationen

Des Weiteren wurden die Komplikationen im Rahmen der Biopsie erhoben. Hierbei traten bei 50 durchgeführten Biopsien bei einer Person (2%) ein Hämatom, bei zwei Personen (4%) eine Makrohämaturie und bei 34 Personen (68%) keine Komplikationen auf. Bei den restlichen 14 Personen (28%) wurden keine Angaben bezüglich der Komplikationen dokumentiert, sodass davon ausgegangen werden kann, dass hier ebenso keine Komplikationen auftraten.

### 3.3 Medizinische Vorgeschichte

Es wurden die renalen Vorerkrankungen zum Zeitpunkt der Biopsie ermittelt. Hierbei wurden zwischen dem akuten Nierenversagen (acute kidney injury [AKI]), die weiters in AKI Grad 1, AKI Grad 2 und AKI Grad 3 unterteilt wurde und der CKD, die in  $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  und  $ACR < 30 \text{ mg/g}$ ,  $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  und  $ACR \geq 30 \text{ mg/g}$  und  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  unterteilt wurde, unterschieden. Bei 17 Personen (34%) trat eine AKI auf, wobei es sich hierbei um ein akutes oder ein akutes auf chronisches Nierenversagen handelte. Dabei wurde bei fünf Personen (10%) eine AKI Grad 1, bei keiner Person eine AKI Grad 2 und bei sieben Personen (14%) eine AKI Grad 3 erhoben. Bei fünf Personen (10%) wurde die AKI weder weiter klassifiziert, noch konnte sie aus den Laborparametern ermittelt werden. Sieben Personen (14%) wiesen eine  $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  und  $ACR < 30 \text{ mg/g}$  auf und wurden somit als „keine CKD“ gewertet, neun Personen (18%) zeigten eine  $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  und  $ACR \geq 30 \text{ mg/g}$  und 34 Personen (68%) präsentierten sich mit einer  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$

Weiters wurden mikrovaskuläre und makrovaskuläre diabetische Begleiterkrankungen erhoben. Diese Erkrankungen sind in Tabelle 11 dargestellt und nach den drei Gruppen diabetische Nephropathie, nicht diabetische

Nephropathie und gemischte Nephropathie aufgeschlüsselt. Diese drei Gruppen werden in „3.4: Bioptisch gesicherte renale Diagnose“ ausführlich behandelt.

*Tabelle 11: Mikrovaskuläre und makrovaskuläre Vorerkrankungen*

*pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; zAVK, zentrale arterielle Verschlusskrankheit; KHK, koronare Herzkrankheit; PNP, Polyneuropathie*

	<b>diabetische Nephropathie</b>	<b>nicht diabetische Nephropathie</b>	<b>gemischte Nephropathie</b>	<b>gesamt</b>
arterieller Hypertonus	10	31	6	<b>47</b>
pAVK	2	3	0	<b>5</b>
zAVK	0	1	1	<b>2</b>
KHK	3	6	0	<b>9</b>
Myokardinfarkt	1	5	1	<b>7</b>
Insult	1	2	0	<b>3</b>
PNP	2	2	0	<b>4</b>
diabetische Retinopathie	4	3	1	<b>8</b>

### 3.4 Bioptisch gesicherte renale Diagnose

Die biopsierten Personen wurden nach dem histologisch erhobenen Ergebnis in drei Gruppen, diabetische Nephropathie, nicht diabetische Nephropathie und gemischte Nephropathie, eingeteilt. Eine diabetische Nephropathie bestätigte sich durch die Biopsie bei zehn Personen (20%), davon waren acht (16%) männlich und zwei (4%) weiblich. Eine nichtdiabetische Nephropathie lag bei 34 Personen (68%) vor, wobei davon 20 (40%) männlich und 14 (28%) weiblich waren. Bei sechs Personen (12%), davon fünf (10%) männlich und eine (2%) weiblich, ergab die Biopsie eine gemischte Nephropathie, die sich aus einer diabetischen Nephropathie und einer

nicht diabetischen Nephropathie zusammensetzen muss. Die Einteilung nach der histologischen Diagnose ist in Abbildung 5 dargestellt.

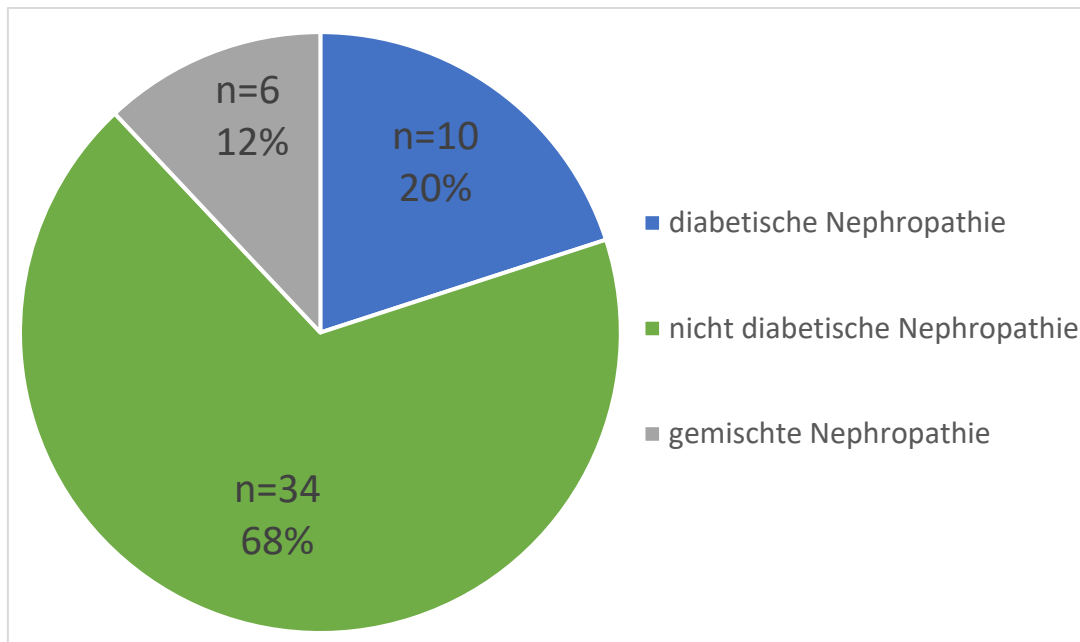


Abbildung 5: Einteilung nach histologischer Diagnose

Bei Vorliegen einer gemischten Nephropathie trat in allen Fällen neben der diabetischen Nephropathie ebenfalls eine hypertensive Nephropathie auf. Die Biopsie von zwei Personen ergab sowohl eine hypertensive Nephropathie, als auch eine IgA Nephropathie bzw. eine FSGS. Diese Personen wurden, da keine diabetische Nephropathie vorlag, als nicht diabetische Nephropathie gewertet. Die Diagnosen der nicht diabetischen Nephropathien sind in Tabelle 12 aufgelistet.

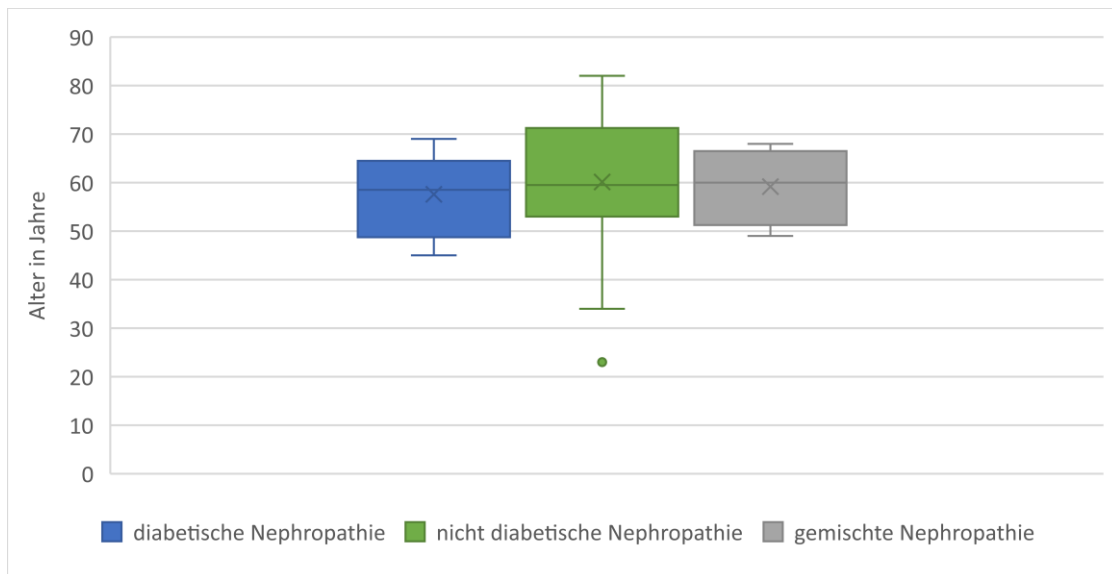
*Tabelle 12: Diagnosen der nicht diabetischen Nephropathien*

*Unter „gemischte nicht diabetische Nephropathie“ werden hier folgende Diagnosen definiert, bei denen mehr als eine Erkrankung bioptisch bestätigt wurden, diese jedoch nicht diabetischer Genese sind. GN, Glomerulonephritis; ANCA, anti neutrophile cytoplasmatische Antikörper; MN, membranöse Nephropathie; MPGN, membranoproliferative Glomerulonephritis; MCD, minimal change disease; FSGS, fokal segmentale Glomerulosklerose*

<b>Diagnose</b>	<b>Anzahl</b>	<b>Anteil [%]</b>
akute interstitielle GN	1	2,94
ANCA assoziierte Vaskulitis	6	17,65
IgA Nephropathie	5	14,71
Lupusnephritis	2	5,88
MN	3	8,82
MPGN	1	2,94
MCD	2	5,88
FSGS	2	5,88
hypertensive Nephropathie	3	8,82
gemischt nicht diabetische Nephropathie	2	5,88
Andere	7	20,59

### 3.5 Klinische Charakteristika bei unterschiedlichen renalen Grunderkrankungen

Im Durchschnitt lag das Alter bei Personen mit einer diabetischen Nephropathie bei 58,3 +/- 8,78 Jahren, davon bei der männlichen Bevölkerung bei 57,3 +/- 8,99 Jahren und bei der weiblichen Bevölkerung bei 63,0 +/- 8,49 Jahren. Bei Personen mit einer nicht diabetischen Nephropathie lag das durchschnittliche Alter bei 59,9 +/- 12,6 Jahren, wobei es bei der männlichen Bevölkerung bei 60,1 +/- 9,65 Jahren und bei der weiblichen Bevölkerung bei 59,1 +/- 16,34 Jahren lag. Personen mit einer gemischten Nephropathie wiesen ein durchschnittliches Alter von 57,8 +/- 7,53 Jahren, davon bei der männlichen Bevölkerung 55,3 +/- 5,68 Jahren und bei der weiblichen Bevölkerung 68,0 +/- 0 Jahre, auf. Die genaue histologisch bestätigte Diagnose der Nephropathie nach Alter ist in Abbildung 6 graphisch dargestellt.



*Abbildung 6: Diagnose der Nephropathie nach Alter*

*Es wird das Alter in Jahren bei Personen mit einer diabetischen Nephropathie, nicht diabetischen Nephropathie oder gemischten Nephropathie zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie gezeigt.*

Weiters wurde der body mass index (BMI) der drei Gruppen analysiert. Hier zeigte sich, dass bei Personen mit einer diabetischen Nephropathie der durchschnittliche BMI bei  $28,6 \pm 4,52 \text{ kg/m}^2$ , wobei  $29,2 \pm 4,8 \text{ kg/m}^2$  bei den männlichen und  $26,2 \pm 2,76 \text{ kg/m}^2$  bei weiblichen Personen. Personen mit einer nicht diabetischen Nephropathie zeigten einen durchschnittlichen BMI von  $32,2 \pm 6,63 \text{ kg/m}^2$ . Hierbei hatten Männer einen durchschnittlichen BMI von  $31,5 \pm 5,18 \text{ kg/m}^2$  und Frauen einen durchschnittlichen BMI von  $33,2 \pm 8,55 \text{ kg/m}^2$ . Die Personen mit einer gemischten Nephropathie wiesen im Durchschnitt einen BMI von  $30,1 \pm 4,08 \text{ kg/m}^2$  auf, hierbei war der BMI bei Männern  $30,3 \pm 4,54 \text{ kg/m}^2$  und bei Frauen  $29,3 \pm 0$ . Die genaue histologisch bestätigte Diagnose der Nephropathie nach BMI ist in Abbildung 7 graphisch dargestellt.

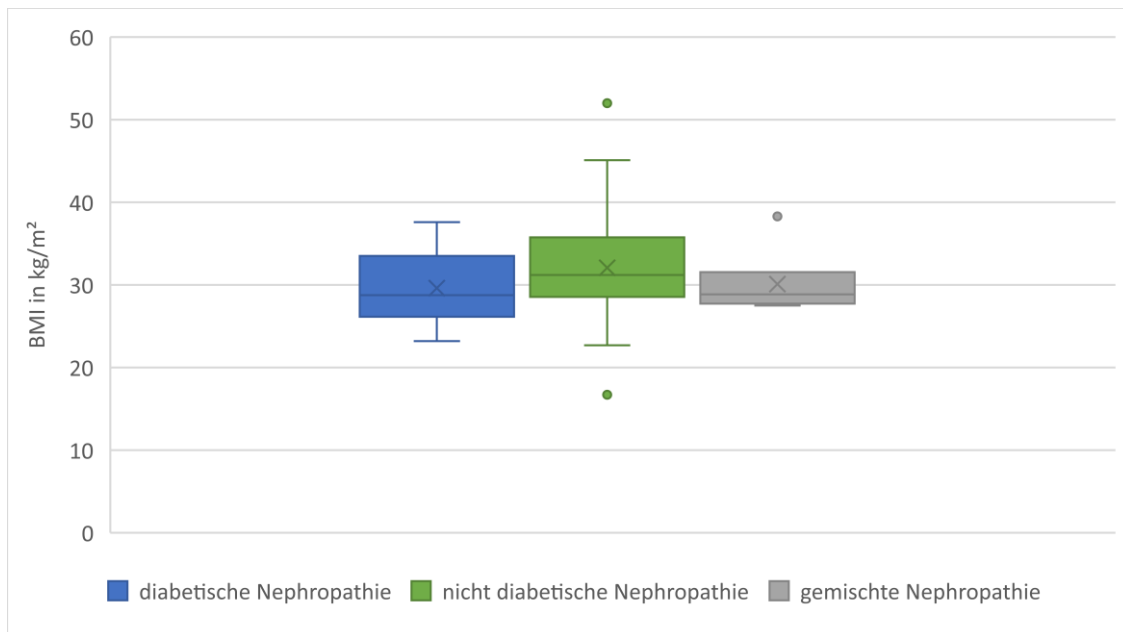


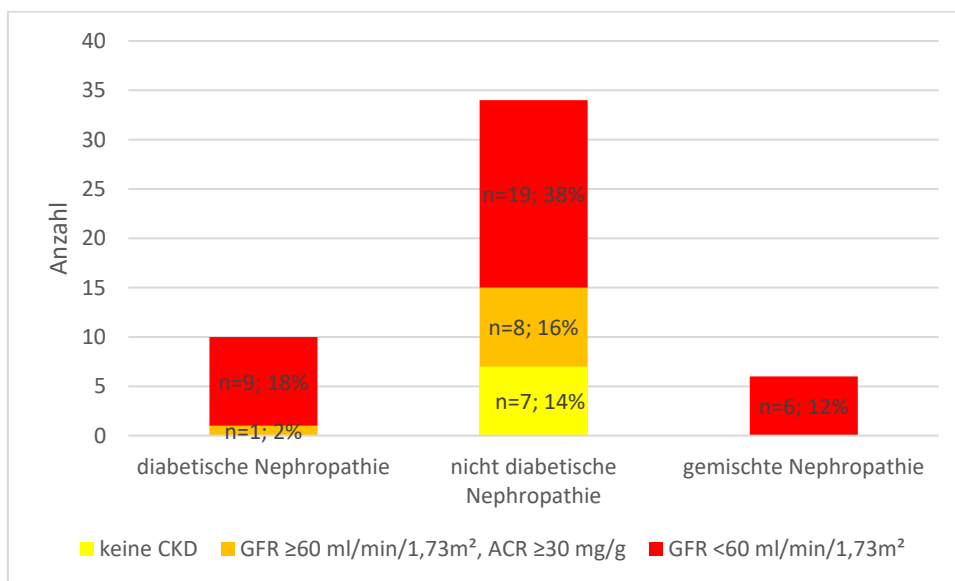
Abbildung 7: Diagnose der Nephropathie nach BMI

Es wird der BMI in  $\text{kg/m}^2$  bei Personen mit einer diabetischen Nephropathie, nicht diabetischen Nephropathie oder gemischten Nephropathie gezeigt.

Es wurden Daten zu renalen Vorerkrankungen zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie analysiert und den drei Gruppen, diabetische Nephropathie, nicht diabetische Nephropathie und gemischte Nephropathie, zugeordnet. Hierbei wurden sowohl die CKD als auch die AKI berücksichtigt. Da es Personen gab, bei denen sowohl eine vorbekannte CKD als auch eine AKI zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie erhoben wurde, wurden diese Personen sowohl der Gruppe der CKD, als auch der Gruppe der AKI zugeordnet.

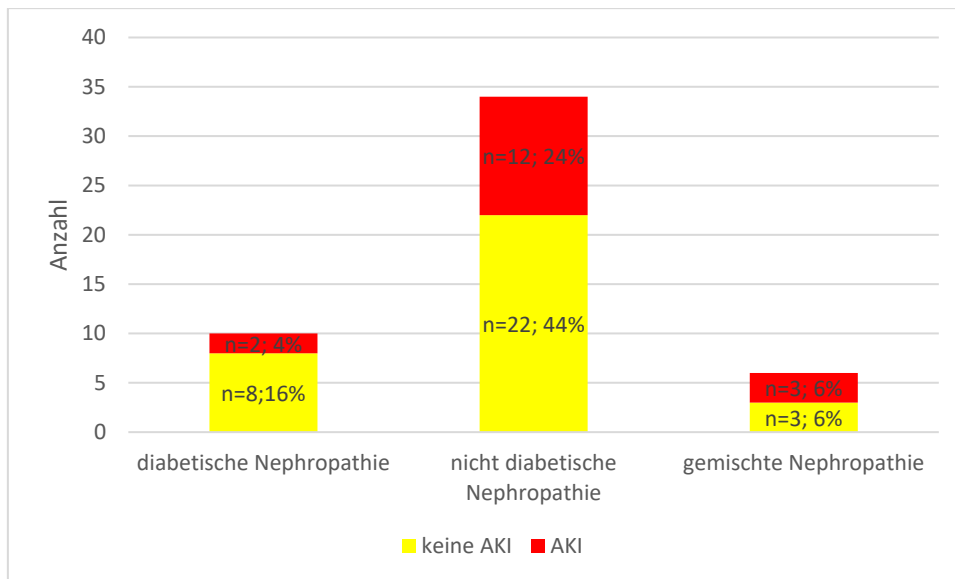
Bei der Gruppe der diabetischen Nephropathie zeigten neun Personen (18%) eine  $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  und eine Person (2%) eine  $\text{GFR} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  und eine  $\text{ACR} \geq 30 \text{ mg/g}$ . Keine Person hatte eine  $\text{GFR} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  mit einer  $\text{ACR} < 30 \text{ mg/g}$ . Zwei Personen (4%) wiesen eine AKI auf, wobei eine Person (2%) eine AKI Grad 1 und eine Person (2%) eine nicht näher bezeichnete AKI zeigte. Bei der Gruppe der nicht diabetischen Nephropathie, zeigten 19 Personen (38%) eine  $\text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ , neun Personen (18%) eine  $\text{GFR} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  und eine  $\text{ACR} \geq 30 \text{ mg/g}$ . Sieben Personen (14%) wiesen eine  $\text{GFR} \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  mit einer  $\text{ACR} < 30 \text{ mg/g}$ , welche als „keine CKD“ gewertet wurden. Zwölf Personen

(18%) zeigten hier eine AKI, von denen drei Personen (6%) eine AKI Grad 1, sechs Personen (12%) eine AKI Grad 3 zeigten und bei drei Personen (6%) keine genauere Bezeichnung vorlag. Bei der Gruppe der gemischten Nephropathie, wiesen sechs Personen (12%) eine GFR  $<60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>, jedoch keine Person wies eine GFR  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> mit einer ACR  $\geq 30$  mg/g oder eine GFR  $\geq 60$  ml/min/1,73m<sup>2</sup> mit einer ACR  $<30$  mg/g auf. Drei Personen (6%) zeigten eine AKI, von denen eine Person (2%) eine AKI Grad 1, eine Person (2%) eine AKI Grad 3 und eine Person (1%) eine nicht näher bezeichnete AKI zeigte. In Abbildung 8 und Abbildung 9 wird jeweils die CKD nach Schweregrad und die AKI den jeweiligen Gruppen zugeordnet dargestellt und somit gezeigt, wie häufig eine renale Vorerkrankung bei den jeweiligen Gruppen bereits vorlag und wie stark diese ausgeprägt war.



**Abbildung 8: CKD bei Nephropathien unterschiedlicher Genese**

*Es wird gezeigt, wie viele Personen mit einer diabetischen Nephropathie, nicht diabetischen Nephropathie oder gemischten Nephropathie eine CKD aufweist und wie stark sie ausgeprägt ist.*



*Abbildung 9: AKI bei Nephropathien unterschiedlicher Genese*

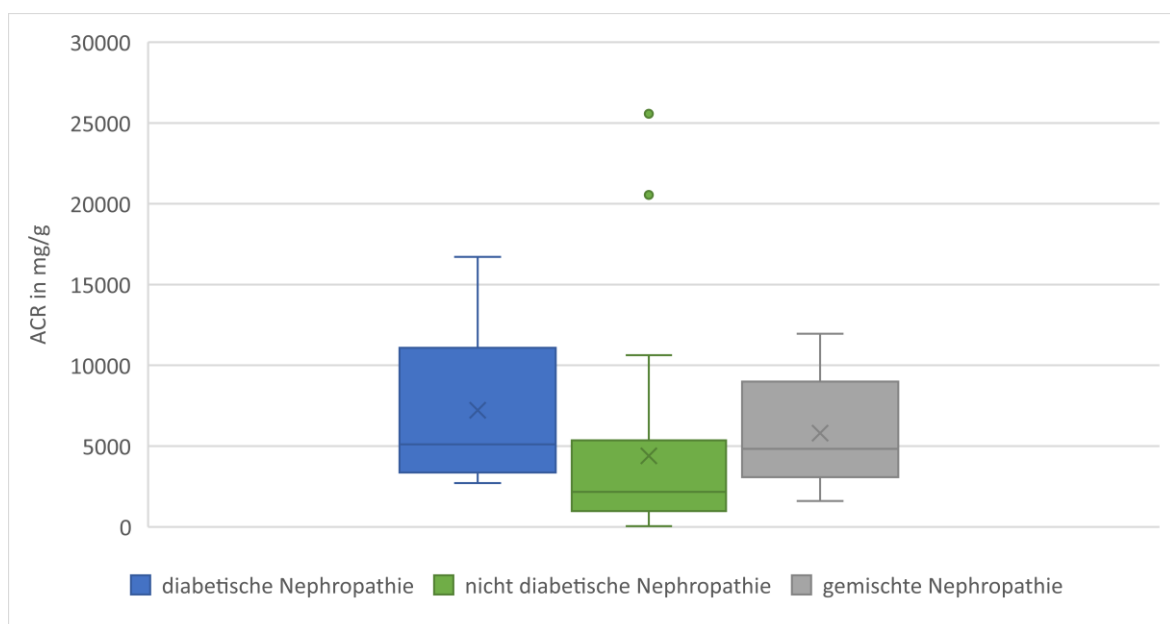
*Es wird gezeigt, wie viele Personen mit einer diabetischen Nephropathie, nicht diabetischen Nephropathie oder gemischten Nephropathie zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie eine AKI aufwiesen.*

Neben der histologischen Diagnose der zu Grunde liegenden Nierenerkrankung, wurde ebenfalls die interstitielle Fibrose und Tubulusatrophie (IFTA) histologisch ermittelt. Die IFTA wird hier in Prozent angegeben. Bei Personen mit einer diabetischen Nephropathie lag die IFTA bei 38,8 +/- 30,4%. Personen mit einer nicht diabetischen Nephropathie zeigten eine IFTA von 29,1 +/- 26,93%. Bei Personen mit einer gemischten Nephropathie lag die IFTA bei 53,3 +/- 18,62%.

Als relevanteste Laborparameter wurde die ACR und weiters auch die Protein/Creatinin-Ratio (PCR) erhoben. Bei 46 Personen (92%) konnten sowohl die ACR als auch die PCR erhoben werden. Bei 4 Personen (8%), davon eine Person (2%) mit einer diabetischen Nephropathie und drei Personen (6%) mit einer nicht diabetischen Nephropathie, wurde die ACR und die PCR nicht dokumentiert. Da in der Gruppe der nicht diabetischen Nephropathie sowohl bei der ACR als auch bei der PCR keine Normalverteilung vorlag und der Mittelwert +/- Standardabweichung nicht angegeben werden konnte, wurden, um die Gruppen untereinander vergleichbar zu machen, sowohl die ACR als auch die PCR bei der diabetischen

Nephropathie, der nicht diabetischen Nephropathie und der gemischten Nephropathie in Median (95% Konfidenzintervall [CI]) angegeben.

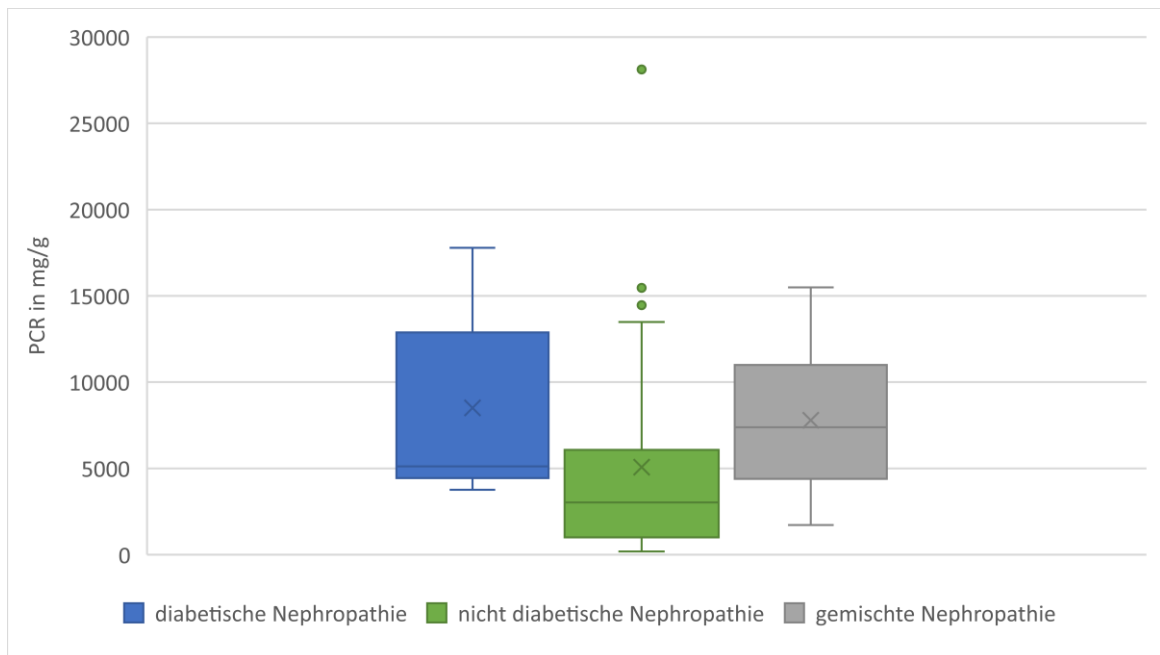
Bei Personen mit einer diabetischen Nephropathie lag der Median für die ACR bei 5107 (95% CI 3506 – 10939) mg/g. Personen mit einer nicht diabetischen Nephropathie zeigten für die ACR einen Median von 2167 (95% CI 2030 – 6285) mg/g. Personen mit einer gemischten Nephropathie zeigten für die ACR einen Median von 4835 (95% CI 1926 – 6970) mg/g. Dies ist in Abbildung 10 dargestellt. Hierbei wurde ein signifikanter Unterschied festgestellt ( $p = 0,019$ ).



*Abbildung 10: ACR bei Nephropathien unterschiedlicher Genese*

*Es wird gezeigt, wie stark die ACR in mg/g zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie bzw. maximal 14 Tage vor der Nierenbiopsie bei Personen mit einer diabetischen Nephropathie, nicht diabetischen Nephropathie oder gemischten Nephropathie ausgeprägt war.*

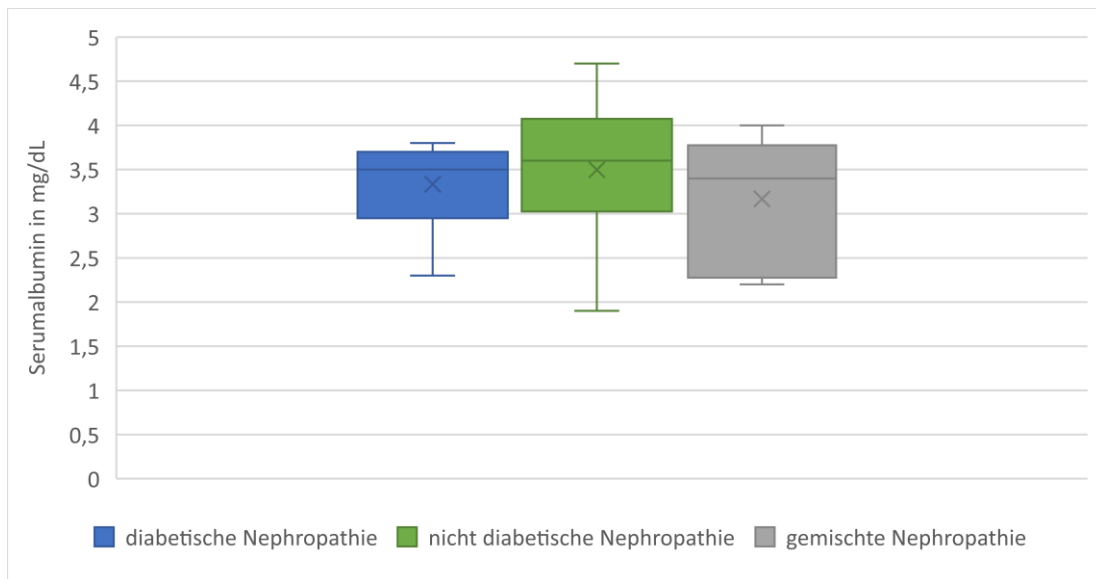
Personen mit einer diabetischen Nephropathie zeigen für die PCR einen Median von 5118 (95% CI 4558 – 12465) mg/g. Bei Personen mit einer nicht diabetischen Nephropathie lag der Median für die PCR bei 3030 (95% CI 2514 – 7053) mg/g. Bei Personen mit einer gemischten Nephropathie lag der Median für die PCR bei 7386 (95% CI 2931 – 12660) mg/g. In Abbildung 11 ist dies graphisch dargestellt. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,007$ ).



*Abbildung 11: PCR bei Nephropathien unterschiedlicher Genese*

*Es wird gezeigt, wie stark die PCR in mg/g zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie bzw. maximal 14 Tage vor der Nierenbiopsie bei Personen mit einer diabetischen Nephropathie, nicht diabetischen Nephropathie oder gemischten Nephropathie ausgeprägt war.*

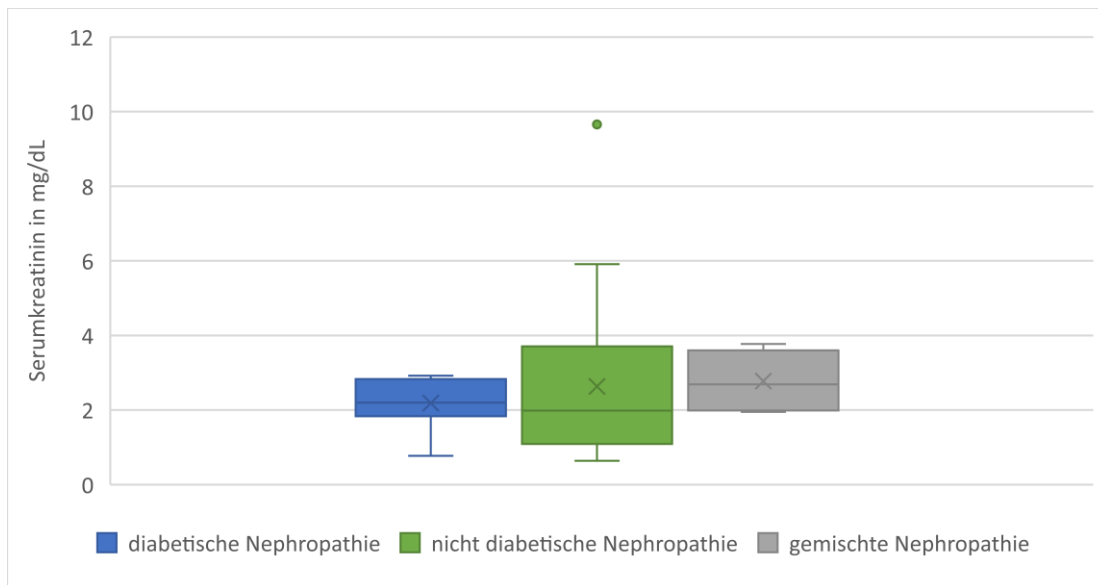
Zusätzlich zur Proteinurie wurde das Serumalbumin erhoben. Personen mit einer diabetischen Nephropathie zeigten im Mittel eine Höhe des Serumalbumins von 3,3 +/- 0,53 mg/dL, Personen mit einer nicht diabetischen Nephropathie von 3,5 +/- 0,71 mg/dL und Personen mit einer gemischten Nephropathie von 3,2 +/- 0,75 mg/dL. Dies ist in Abbildung 12 dargestellt. Dabei wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt ( $p = 0,37$ ).



*Abbildung 12: Serumalbumin bei Nephropathien unterschiedlicher Genese*

*Es wird gezeigt, wie hoch die Werte des Serumkreatinins in mg/dL zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie bei Personen mit einer diabetischen Nephropathie, nicht diabetischen Nephropathie oder gemischten Nephropathie waren.*

Es wurden dokumentierte Werte von Serumkreatinin zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie und einen Monat nach Durchführung der Nierenbiopsie erhoben und miteinander verglichen. Im Mittel lag das Serumkreatinin zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie bei  $2,6 \pm 1,68$  mg/dL, bei Personen mit einer diabetischen Nephropathie bei  $2,2 \pm 0,64$  mg/dL, bei Personen mit einer nicht diabetischen Nephropathie bei  $2,7 \pm 1,98$  mg/dL und bei Personen mit einer gemischten Nephropathie bei  $2,8 \pm 0,82$  mg/dL. Dabei wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt ( $p = 0,594$ ). Abbildung 13 zeigt das Serumkreatinin zum Zeitpunkt der Biopsie. Einen Monat nach Durchführung der Nierenbiopsie lag das Serumkreatinin im Durchschnitt bei  $2,4 \pm 1,57$  mg/dL, bei Personen mit einer diabetischen Nephropathie bei  $2,3 \pm 0,75$  mg/dL, bei Personen mit einer nicht diabetischen Nephropathie bei  $2,4 \pm 1,38$  mg/dL und bei Personen mit einer gemischten Nephropathie bei  $2,4 \pm 1,0$  mg/dL. Hierbei zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied ( $p = 0,743$ ).



*Abbildung 13: Serumkreatinin bei Nephropathien unterschiedlicher Genese*

*Es wird gezeigt, wie hoch die Werte des Serumkreatinins in mg/dL zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie bei Personen mit einer diabetischen Nephropathie, nicht diabetischen Nephropathie oder gemischten Nephropathie waren.*

Einen Monat nach Durchführung der Nierenbiopsie lag das Serumkreatinin im Durchschnitt bei  $2,4 \pm 1,57$  mg/dL, bei Personen mit einer diabetischen Nephropathie bei  $2,3 \pm 0,75$  mg/dL, bei Personen mit einer nicht diabetischen Nephropathie bei  $2,4 \pm 1,38$  mg/dL und bei Personen mit einer gemischten Nephropathie bei  $2,4 \pm 1,0$  mg/dL. In Tabelle 13 und Abbildung 14 wird ein Vergleich des Serumkreatinins vor und nach der Nierenbiopsie gezeigt. Des Weiteren wurde analysiert, ob es sich bei der Differenz zwischen „vor Nierenbiopsie“ und „nach Nierenbiopsie“ um eine signifikante Änderung handelt. Als Signifikanzniveau wurde hierbei 0,05 festgelegt. Da bei den Werten der Gesamtzahl der Personen und der Gruppe der nicht diabetischen Nephropathie keine Normalverteilung vorlag, wurde hier der Wilcoxon-Vorzeichenrang-Test durchgeführt. Da bei den Werten der Gruppe der diabetischen Nephropathie und der Gruppe der gemischten Nephropathie eine Normalverteilung vorlag, wurde hier ein verbundener T-Test durchgeführt. In allen vier Gruppen war die Änderung vor Nierenbiopsie zu nach Nierenbiopsie nicht signifikant.

Tabelle 13: Serumkreatinin in mg/dL vor und nach Nierenbiopsie und Differenz

	Vor Nierenbiopsie	Nach Nierenbiopsie	Differenz
Gesamt	2,6 +/- 1,68	2,4 +/- 1,57	- 0,25
Diabetische Nephropathie	2,2 +/- 0,64	2,3 +/- 0,75	+ 0,11
Nicht diabetische Nephropathie	2,7 +/- 1,98	2,4 +/- 1,38	- 0,34
Gemischte Nephropathie	2,8 +/- 0,82	2,4 +/- 1,0	- 0,38

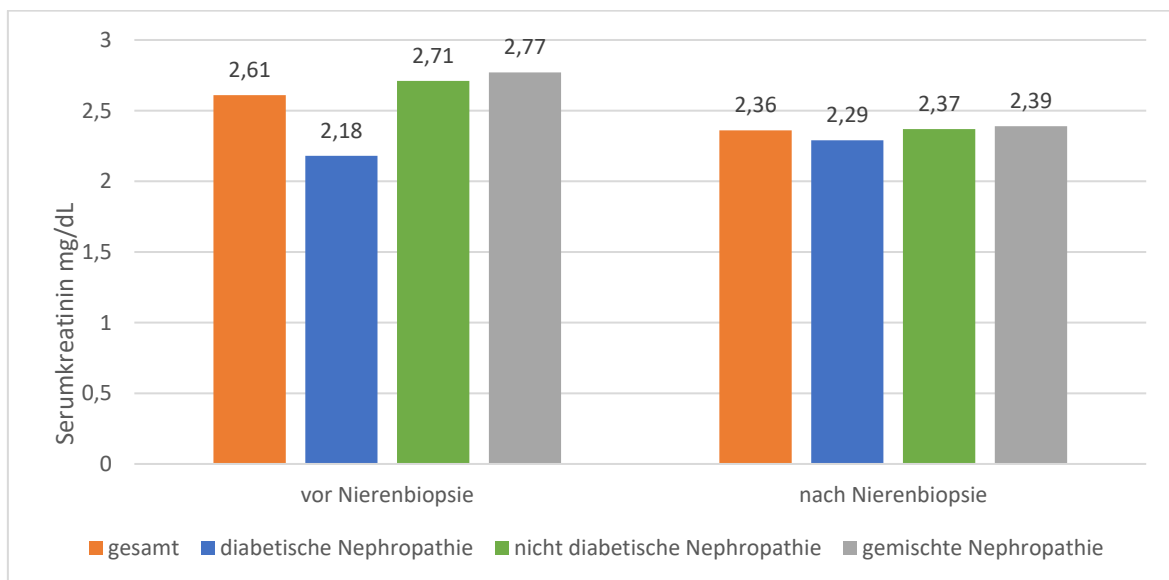


Abbildung 14: Serumkreatinin vor und nach Nierenbiopsie

Es wird gezeigt, wie hoch die Werte des Serumkreatinins in mg/dL zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie und nach der Nierenbiopsie bei Personen mit einer diabetischen Nephropathie, nicht diabetischen Nephropathie oder gemischten Nephropathie waren.

Die eGFR wurde mit Hilfe der CKD-EPI Formel angegeben. Sofern die eGFR in Form der MDRD Formel angegeben wurde, wurde sie, um sie einheitlich zu gestalten und eine Vergleichbarkeit möglich zu machen, in die CKD-EPI Formel

umgerechnet. Die eGFR lag bei allen Personen zusammen im Mittel bei 37,0 +/- 26,72 ml/min/1,73m<sup>2</sup>.

Die eGFR lag im Mittel bei Personen mit einer diabetischen Nephropathie bei 36,2 +/- 22,56 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, bei Personen mit einer nicht diabetischen Nephropathie bei 39,33 +/- 29,61 ml/min/1,73m<sup>2</sup> und bei Personen mit einer gemischten Nephropathie bei 25,14 +/- 9,38 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. Dies ist in Abbildung 15 zu sehen. Dabei zeigte sich kein signifikanter Unterschied (p = 0,639).

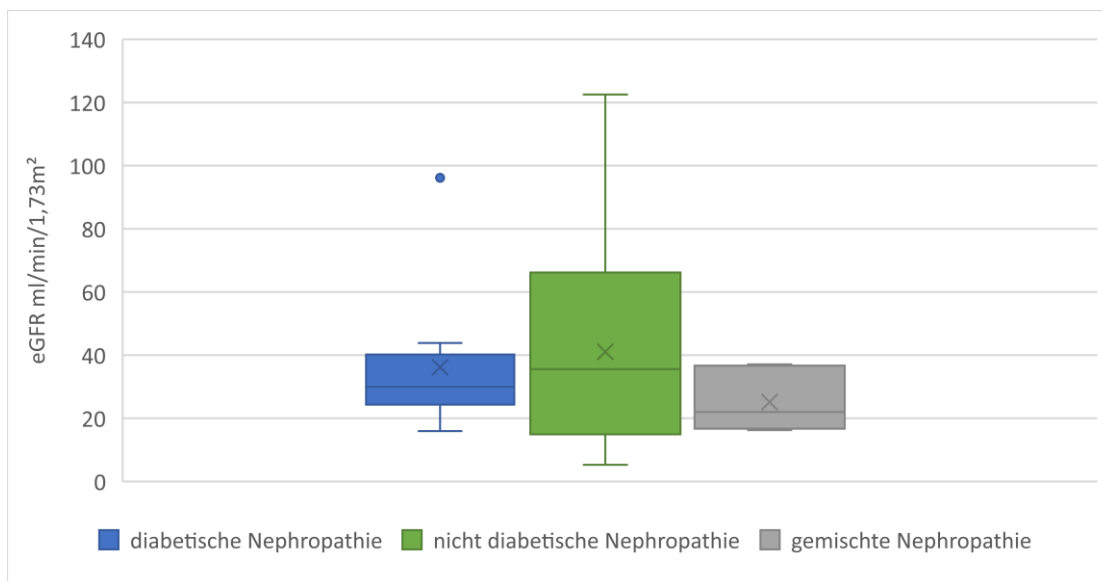


Abbildung 15: eGFR nach Nephropathie unterschiedlicher Genese

Es wird gezeigt, wie hoch die eGFR in ml/min/1,73m<sup>2</sup> zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie bei Personen mit einer diabetischen Nephropathie, nicht diabetischen Nephropathie oder gemischten Nephropathie war.

### 3.6 HbA<sub>1c</sub>

Als Verlaufsparemeter für die Hyperglykämie im Rahmen des T2DM wurde das HbA<sub>1c</sub> herangezogen. Dabei wurde das HbA<sub>1c</sub> zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie, oder sofern hierzu keine Daten erhoben werden konnten, maximal 14 Tage vor Durchführung der Nierenbiopsie, erhoben. Dieses wurde, sofern es in Prozent statt in mmol/mol angegeben wurde, in mmol/mol umgerechnet, um eine einheitliche Darstellung zu erzielen und eine Vergleichbarkeit der Werte möglich zu machen.

Der HbA<sub>1c</sub> lag im Mittel bei 49,3 +/- 10,29 mmol/mol, 47,2 +/- 9,08 mmol/mol bei den Männern und 53,9 +/- 11,6 mmol/mol bei den Frauen.

Das HbA<sub>1c</sub> wurde ebenfalls mit den Gruppen der diabetischen Nephropathie, nicht diabetischen Nephropathie und gemischten Nephropathie verglichen. Bei Personen mit einer diabetischen Nephropathie lag er im Mittel bei 55 +/- 13,7 mmol/mol, bei Personen mit einer nicht diabetischen Nephropathie bei 46,8 +/- 9,19 mmol/mol und bei Personen mit einer gemischten Nephropathie bei 53 +/- 5,44 mmol/mol. Dabei zeigte sich nach Durchführung eines Kruskal-Wallis-Tests, dass der Unterschied zwischen den drei Gruppen nicht signifikant war (p = 0,062). Das Signifikanzniveau wurde hierbei mit 0,05 definiert. Dies ist in Abbildung 16 dargestellt.

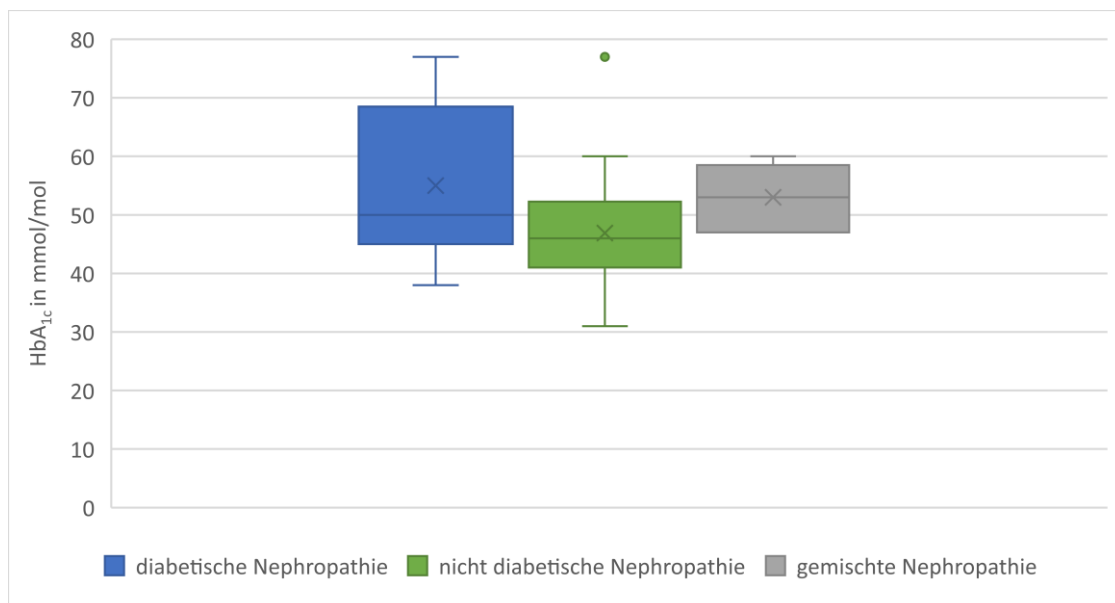


Abbildung 16: HbA<sub>1c</sub> nach Nephropathie unterschiedlicher Genese

Es wird gezeigt, wie hoch der HbA<sub>1c</sub> mmol/mol zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie oder maximal 14 Tage davor bei Personen mit einer diabetischen Nephropathie, nicht diabetischen Nephropathie oder gemischten Nephropathie war.

In Tabelle 14 werden alle erhobenen Laborparameter erneut aufgelistet und den jeweiligen Gruppen zugeordnet. Weiters wurde die jeweilige Signifikanz berechnet und dargestellt. Die Signifikanz wurde mittels Kruskal-Wallis-Test berechnet. Das Signifikanzniveau wurde hierbei bei 0,05 definiert.

**Tabelle 14: Signifikanz der erhobenen Werte**

Hier werden die erhobenen Werte zusammengefasst aufgelistet und in die drei Gruppen diabetische Nephropathie, nicht diabetische Nephropathie und gemischte Nephropathie eingeteilt. Sofern eine Normalverteilung vorlag, wurden die Werte in Mittel +/- Standardabweichung angegeben. Sofern keine Normalverteilung vorlag, wurden die Werte in Median (95% Konfidenzintervall) angegeben.

Fett gedruckte Werte enthalten signifikante Unterschiede.

ACR, Albumin/Creatinin-ratio; PCR, Protein/Creatinin-ratio; eGFR, estimated glomeruläre Filtrationsrate

	<b>diabetische Nephropathie</b> (n = 10)	<b>nicht diabetische Nephropathie</b> (n = 34)	<b>gemischte Nephropathie</b> (n = 6)	<b>p-Wert</b>
<b>ACR</b> [mg/g]	5107 (3506 – 10939)	2167 (2030 – 6285)	4835 (1926 – 6970)	<b>0,019</b>
<b>PCR</b> [mg/g]	5118 (4558 – 12465)	3030 (2514 – 7053)	7386 (2931 – 12660)	<b>0,007</b>
<b>Serumalbumin</b> [mg/dL]	3,33 +/- 0,53	3,5 +/- 0,71	3,2 +/- 0,75	0,37
<b>Serumkreatinin vor Biopsie</b> [mg/dL]	2,2 +/- 0,64	2,7 +/- 1,98	2,8 +/- 0,82	0,594
<b>Serumkreatinin nach Biopsie</b> [mg/dL]	2,3 +/- 0,75	2,4 +/- 1,38	2,4 +/- 1,0	0,743
<b>eGFR</b> [ml/min/1,73m <sup>2</sup> ]	36,2 +/- 22,56	39,33 +/- 29,61	25,14 +/- 9,38	0,639
<b>HbA<sub>1c</sub></b> [mmol/mol]	55 +/- 13,7	46,8 +/- 9,19	53 +/- 5,44	0,062

## 4 Diskussion

T2DM ist eine chronisch verlaufende, systemische Erkrankung, deren Prävalenz und Inzidenz global steigt, zu einer Erhöhung der Todesrate und der DALY führt (25). Die mikrovaskulären und makrovaskulären Komplikationen treten für gewöhnlich erst Jahre nach Entstehung der Erkrankung auf. Eine relativ spät auftretende, mikrovaskuläre Komplikation, die in vielen Fällen zu einer ESKD führt, und mittlerweile die führende Ursache für dialysepflichtiges Nierenversagen darstellt, ist die diabetische Nephropathie. Diese kann sowohl als reine diabetische Nephropathie, als auch zusammen mit einer anderen nicht diabetischen Nephropathie, vorliegen. Bei Zweiterer spricht man von einer gemischten Nephropathie. Gleichzeitiges Vorliegen eines T2DM und einer Erkrankung der Niere müssen nicht zwangsläufig kausal zusammenhängen. So kann eine Person mit einem manifesten T2DM nicht nur eine diabetische Nephropathie oder eine gemischte Nephropathie, sondern auch eine nicht diabetische Nephropathie aufweisen. Die einzige Methode, um die Diagnose der Grunderkrankung zu sichern, ist eine Nierenbiopsie (17).

In dieser Diplomarbeit wurde ermittelt, wie hoch die Prävalenz für eine diabetische Nephropathie, nicht diabetische und eine gemischte Nephropathie bei Personen mit einem manifesten T2DM und einer chronischen Nierenerkrankung ist. Des Weiteren wurden bereits bestehende, T2DM assoziierte, mikrovaskuläre und makrovaskuläre Vorerkrankungen, Alter, Geschlecht, BMI, sonographische Maße der Nieren und mehrere Laborparameter, die zur Diagnostik und Klassifizierung eines T2DM oder einer chronischen Nierenerkrankung hilfreich sind, erhoben. Die erhobenen Daten wurden anschließend zwischen den drei Gruppen der bioptisch gesicherten Diagnose, verglichen.

Dabei zeigte sich, dass 10 Personen (20%) eine klassische diabetische Nephropathie und 6 Personen (12%) eine gemischte Nephropathie aufwiesen, während die Mehrzahl der Fälle, nämlich 34 Personen (68%) eine nicht diabetische Nephropathie aufwiesen. Bei einem Vergleich mit der bisher zu dieser Thematik publizierten Literatur ist dies verwunderlich. In der größten der bisher zu diesem Thema publizierten Studie lag in den meisten der 43 inkludierten Zentren (ca. 75%),

in denen Nierenbiopsien durchgeführt wurden, die Rate der nicht diabetischen Nephropathien bei <50% und lediglich in vier der 43 Zentren die Rate der nicht diabetischen Nephropathien bei  $\geq 60\%$  (17). Ein ähnliches Ergebnis zeichnet sich in einer rezenten Metaanalyse ab (174). Dies könnte damit zu erklären sein, dass lediglich das Vorliegen einer diabetischen Nephropathie keine Indikation für eine Nierenbiopsie darstellt und die Indikation zur Durchführung einer Nierenbiopsie sehr wahrscheinlich streng geprüft wurde und eine Nierenbiopsie somit nur durchgeführt wurde, wenn ein Verdacht auf eine nicht diabetische Nephropathie vorlag, da in diesem Fall von dem die Indikation stellenden Arzt von einer therapeutischen Konsequenz der Biopsie ausgegangen wurde.

Weiters zeigte sich, dass alle Personen mit einer diabetischen Nephropathie oder einer gemischten Nephropathie eine Einschränkung der Nierenfunktion aufwiesen. Lediglich eine Person mit einer diabetischen Nephropathie hatte zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie eine  $eGFR \geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  mit jedoch einer  $ACR \geq 30 \text{ mg/g}$ . Die restlichen neun Personen mit einer diabetischen Nephropathie und sechs Personen mit einer gemischten Nephropathie hatten eine  $eGFR < 60 \text{ ml/min/1,73}^2$ . Sieben (20,6%) der 34 Personen mit einer nicht diabetischen Nephropathie hatten zum Zeitpunkt der Nierenbiopsie keine eingeschränkte Nierenfunktion. Diese Ergebnisse waren so zu erwarten, da eine neu aufgetretene diabetische Nephropathie keinerlei Beschwerden verursacht, sogar eine Zunahme der  $eGFR$  durch eine Hyperfiltration beobachtet wird (18) und somit auch nicht biopsiert wird, solange keine mögliche Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden muss (114) und eine fortgeschrittene diabetische Nephropathie charakteristischerweise mit einem Abfall der  $GFR$  unter  $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$  und einem Anstieg der  $ACR$  über  $30 \text{ mg/g}$  einhergeht (18).

Nur zwei (20%) der zehn Personen mit einer diabetischen Nephropathie zeigten eine AKI. Drei (50%) der sechs Personen mit einer gemischten Nephropathie und 12 (35,3%) der 34 Personen mit einer nicht diabetischen Nephropathie zeigten eine AKI. Diese Ergebnisse waren ebenfalls zu erwarten, da sich eine diabetische Nephropathie für gewöhnlich durch eine chronische Abnahme der  $GFR$  und Zunahme der  $ACR$  präsentiert (18), während nicht diabetische Nephropathien sich,

je nach Diagnose der nicht diabetischen Nephropathie, häufig durch eine AKI präsentieren (2).

Wenn man die Proteinurie in Form der ACR und PCR betrachtet, zeigte sich hier, dass es einen signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen gibt. Vor allem Personen mit einer nicht diabetischen Nephropathie wiesen im Median eine viel geringere ACR und PCR auf als Personen mit einer diabetischen Nephropathie und einer gemischten Nephropathie. Dadurch, dass eine der häufigsten Manifestationen der diabetischen Nephropathie eine Erhöhung der ACR im Rahmen eines nephrotischen Syndroms darstellt (2) und bei einer gemischten Nephropathie ebenfalls eine diabetische Komponente vorliegt, war dieses Ergebnis ebenfalls zu erwarten. Da dennoch eine Erhöhung der ACR und PCR bei Personen mit einer nicht diabetischen Nephropathie vorlag, liegt daran, dass entzündliche Erkrankungen wie FSGS, MCD und MPGN ebenfalls zu einem nephrotischen Syndrom mit ACR Anstieg führen können (164).

Da viele, jedoch nicht alle Personen, mit einem langjährigen T2DM eine diabetische Nephropathie entwickeln (17, 79), ist es nicht verwunderlich, dass auch Personen mit einem langjährigen T2DM in dieser Studie keine diabetische Nephropathie aufweisen, außerdem ist dies wohl vor dem Hintergrund der strengen Indikationsstellung zur Nierenbiopsie bei Personen mit T2DM und Nierenerkrankung zu sehen. Die Ergebnisse der Auswertung des HbA<sub>1c</sub> zeigten, dass Personen mit einer diabetischen Nephropathie und gemischten Nephropathie einen höheren HbA<sub>1c</sub> aufwiesen, dieser Unterschied jedoch nicht signifikant war. Dies deckt sich mit der Annahme, dass eine schlechte Kontrolle der hyperglykämischen Stoffwechsellage eher auf eine diabetische Nephropathie oder gemischte Nephropathie hinweisen können, dies jedoch im klinischen Alltag keineswegs ein sicherer Prädiktor für das Vorliegen einer Nierenschädigung durch Diabetes mellitus ist (174).

Sämtliche der hier in der Studie behandelten Erkrankungen der Niere, sowohl diabetischer als auch nicht diabetischer Genese, können sich im Rahmen eines nephrotischen Syndroms oder nephritischen Syndroms manifestieren. Es wurde bereits in „1.4.8 Differentialdiagnosen“, in Tabelle 7 gezeigt. In „1.5.2.1

nephrotisches Syndrom“ und „1.5.2.2 nephritisches Syndrom“ wurde aufgezeigt, dass beide dieser Symptomkomplexe mit einer Abnahme der exkretorischen Nierenfunktion und somit einer Verminderung der eGFR einhergehen. Somit ist es nicht verwunderlich, dass alle drei Gruppen eine starke Verminderung der eGFR zeigten und kein signifikanter Unterschied zu erkennen war.

Bei Vorliegen von Hinweisen für eine Nierenerkrankung bei Personen mit vorbestehendem T2DM, wurde lange Zeit die Durchführung einer Nierenbiopsie als nicht notwendig erachtet. Dies war mit der Überlegung begründet, dass die histologische Sicherung einer Diagnose, aus deren Vorliegen sich keine therapeutische Konsequenz ergibt, lediglich akademischem Interesse dient und damit das geringe, aber vorhandene Risiko in diesem Setting nicht zu rechtfertigen sei. Dieser Standpunkt ist jedoch in den letzten Jahren durch neue Überlegungen zu diesem Thema überholt worden.

Bei der Beurteilung einer Person mit T2DM und Hinweisen auf eine Nierenerkrankung, drängen sich differentialdiagnostisch, analog zur Analyse in der vorliegenden Diplomarbeit drei Gruppen von Erkrankungen auf. Einerseits kann eine klassische diabetische Nephropathie mit den klassischen pathologischen Merkmalen, wie einer Vermehrung mesangialer Matrix, einer Verbreiterung der GBM und der Maximalvariante einer Kimmelstiel-Wilson Läsion vorliegen. Daneben kann jede der vielen anderen glomerulären, interstitiellen, oder vaskulären Erkrankungen vorliegen, welche auch bei einer Person ohne prävalenten T2DM vorliegen kann. Zu guter Letzt kann nun auch eine Mischform der beiden vorher genannten Diagnosegruppen vorliegen. Wie bei jeder anderen diagnostischen Überlegung auch, wird zunächst aufgrund der Anamnese und vorliegender Befunde eine Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen der einen oder anderen Diagnose gebildet. Hierbei wird, wie oben beschrieben, meist der klassische Verlauf einer diabetischen Nephropathie mit initialer Hyperfiltration und Auftreten von Albuminurie, gefolgt von einer Abnahme der Nierenfunktion, als gegeben hingenommen (172). Ergeben sich aus den vorliegenden Befunden Hinweise, dass der Verlauf der Erkrankung nicht diesem Schema entspricht oder es zeigt sich, dass andere Befunde das Vorliegen einer anderen Grunderkrankung wahrscheinlicher

machen, wurde und wird dann häufig eine invasive Diagnostik mittels Nierenbiopsie durchgeführt. Bei genauer Durchsicht der Datenlage ergeben sich bei dem soeben beschriebenen Prozedere mehrere Probleme:

Zunächst gibt es aufgrund der relativen Zurückhaltung bei der Biopsie von Personen mit T2DM und hoher Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer klassischen diabetischen Nephropathie einen großen Bias, welcher aufgrund des Mangels an, vor allem prospektiven Protokollbiopsiestudien, keine verlässliche Grundlage bietet, um eine Korrelation zwischen dem klinischen und dem histologischen Phänotyp herzustellen.

Dies wurde rezent zum Beispiel daran ersichtlich, wie in einer Übersichtsarbeit dargestellt wurde, dass es durchaus vor allem weibliche Personen mit biopsisch gesicherter diabetischer Nierenerkrankung gibt, welche einen untypischen Verlauf mit niedriger Albuminurie zeigen. Diese erleiden jedoch im Verlauf durchaus einen signifikanten Verlust der eGFR.(175)

Des Weiteren hat sich die fehlende therapeutische Konsequenz der biopsischen Diagnose einer diabetischen Nephropathie durch eine Reihe wichtiger Durchbrüche in der Therapie des T2DM relativiert. SGLT2-Inhibitoren und GLP-1 Rezeptor Agonisten haben die renale und Gesamtprognose von Personen mit T2DM und Nierenerkrankung deutlich verbessert (176-178). In diesem Zusammenhang bleibt festzuhalten, dass rezent gezeigt werden konnte, dass in den frühen Phasen der Erkrankung die Albuminurie deutlich besser mit frühen strukturellen Veränderungen korreliert, als die eGFR (179). Zudem bleibt einschränkend zu sagen, dass, trotz der beeindruckenden Ergebnisse der oben genannten Studien, es bislang keine Studien gibt, bei denen histologische Kriterien für den Studieneinschluss oder die Therapieentscheidung herangezogen wurden.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass sich die meisten Ergebnisse dieser Studie, wie in der dazu verwendeten Literatur beschrieben, zeigten. Es ist klar erkennbar, dass sich Personen mit einer diabetischen Nephropathie oder gemischten Nephropathie mit einer deutlich erhöhten ACR zeigten und alle Personen dieser Gruppen eine deutliche Einschränkung der Nierenfunktion hatten.

Die Tatsache, dass sich der Anteil der nicht-diabetischen Nierenerkrankungen in der vorliegenden Untersuchung an der klinischen Abteilung für Nephrologie über 50% bewegt und damit etwas über dem in der Literatur beschriebenen Wert, lässt nahelegen, dass die Indikationsstellung zur Nierenbiopsie an unserem Zentrum bei Personen mit gleichzeitig bestehendem T2DM sehr streng vor sich geht. Hierbei gilt es die zuvor angeführten Punkte zu beachten und in jedem einzelnen Fall eine sorgfältige Abwägung des individuellen Risikos mit dem daraus zu ziehenden individuellen Nutzen vorzunehmen ist (180).

#### 4.1 Stärken und Limitationen

Als wesentliche Stärke dieser Arbeit ist anzuführen, dass die Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien so gewählt wurden, dass eine größtmögliche Zahl an Personen aufgenommen werden konnte und dennoch alle dafür relevanten Kriterien berücksichtigt werden konnten.

Die wesentliche Limitation dieser Arbeit liegt zum einen in ihrem monozentrischen Studiendesign und zum anderen darin, dass die in der Studie aufgenommenen Personen sehr ungleich verteilt den drei Gruppen zugeteilt wurden. Hier fiel der Großteil, 34 Personen (68%), in die Gruppe der nicht diabetischen Nephropathie und lediglich 16 Personen in die Gruppen der diabetischen Nephropathie und gemischten Nephropathie. Da in der Gruppe der diabetischen Nephropathie lediglich zehn Personen (20%) und der Gruppe der gemischten Nephropathie nur sechs Personen (12%) aufgenommen wurden und sich die Gruppengrößen somit stark unterscheiden, ist die Aussagekraft der Ergebnisse beschränkt. Dies bedeutet weiters für die Studie, dass einzelne abweichende Werte dieser zwei Gruppen das Ergebnis stark beeinflussen oder gar verfälschen können. Eine Möglichkeit, dieses Problem zu beheben, wäre eine Vergrößerung der Stichprobe durch eine Verlängerung des Zeitraumes.

## 5 Schlussfolgerung

Es zeigte sich, dass eine starke Erhöhung der ACR und somit auch der PCR mit einer diabetischen Nephropathie und einer gemischten Nephropathie einhergehen, wohingegen die weiteren erhobenen Werte, darunter Serumkreatinin, Serumalbumin, eGFR und HbA<sub>1c</sub> keine signifikanten Unterschiede zeigen. Jedoch bleibt festzuhalten, dass klinische und Laborparameter keine sichere Unterscheidung zwischen diabetischen und nicht-diabetischen Nierenerkrankungen bei gleichzeitig bestehendem T2DM erlauben und, dass somit der Stellenwert einer Nierenbiopsie bei richtiger Indikationsstellung bestehen bleibt.

### 5.1 Praxisempfehlung

Da bei Vorliegen einer diabetischen Komponente die ACR signifikant höher war, als bei nicht diabetischen Nephropathien, führt dies zu der Überlegung, ob die ACR zur Abschätzung der zu Grunde liegenden Erkrankung herangezogen werden kann. Dabei wäre es möglich, bei vorhandener chronischer Nierenfunktionsstörung und gleichzeitigem Bestehen eines T2DM bei sehr hohen ACR Werten eher von einer diabetischen Nephropathie oder einer gemischten Nephropathie auszugehen. Dies sollte jedoch individuell je nach klinischer Manifestation entschieden werden und bei unklaren Fällen keinesfalls eine Nierenbiopsie ablösen, da die Nierenbiopsie dennoch die einzige sichere Methode darstellt, um die Diagnose der zu Grunde liegenden Erkrankung zu sichern und somit sicherzugehen, potentiell therapierbare Erkrankungen rechtzeitig zu diagnostizieren.

### 5.2 Forschungsempfehlung

Da mit einer Studienteilnehmerzahl von 50 Personen die Aussagekraft der Ergebnisse begrenzt ist, wäre es sinnvoll, eine erneute Datenerhebung mit einer größeren Gruppe durchzuführen, um die hier gefundenen Ergebnisse zu bestätigen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Anderhuber F, Pera F, Streicher J. Waldeyer Anatomie des Menschen: Lehrbuch und Atlas in einem Band;[44 Tabellen]: de Gruyter; 2012.
2. Braun J, Müller-Wieland D. Basislehrbuch Innere Medizin: kompakt-greifbar-verständlich: Urban & Fischer Verlag GmbH & Company KG; 2017.
3. Paulsen F, Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. Georg Thieme Verlag; 2012.
4. Behrends J, Bischofberger J, Deutzmann R, Ehmke H, Frings S. Duale Reihe Physiologie: Thieme; 2016.
5. Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S. Physiologie: Georg Thieme Verlag; 2018.
6. Matsushita K, Selvin E, Bash LD, Astor BC, Coresh J. Risk implications of the new CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation compared with the MDRD Study equation for estimated GFR: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(4):648-59.
7. Faller A, Schünke M. Der Körper des Menschen: Einführung in Bau und Funktion: Georg Thieme Verlag; 2012.
8. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet.* 2017;389(10075):1238-52.
9. McGrath K, Edi R. Diabetic Kidney Disease: Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Am Fam Physician.* 2019;99(12):751-9.
10. Singh S, Sonkar SK, Sonkar GK, Mahdi AA. Diabetic kidney disease: A systematic review on the role of epigenetics as diagnostic and prognostic marker. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(5):e3155.
11. Onuigbo MA, Agbasi N. Diabetic Nephropathy and CKD-Analysis of Individual Patient Serum Creatinine Trajectories: A Forgotten Diagnostic Methodology for Diabetic CKD Prognostication and Prediction. *J Clin Med.* 2015;4(7):1348-68.
12. Pavkov ME, Knowler WC, Hanson RL, Williams DE, Lemley KV, Myers BD, et al. Comparison of serum cystatin C, serum creatinine, measured GFR, and estimated GFR to assess the risk of kidney failure in American Indians with diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(1):33-41.
13. Pan Y, Jiang S, Qiu D, Shi J, Zhou M, An Y, et al. Comparing the GFR estimation equations using both creatinine and cystatin c to predict the long-term renal outcome in type 2 diabetic nephropathy patients. *J Diabetes Complications.* 2016;30(8):1478-87.
14. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron.* 2017;136(4):302-8.
15. Takir M, Unal AD, Kostek O, Bayraktar N, Demirag NG. Cystatin-C and TGF- $\beta$  levels in patients with diabetic nephropathy. *Nefrologia.* 2016;36(6):653-9.
16. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2020;98(4s):S1-s115.
17. Anders HJ, Huber TB, Isermann B, Schiffer M. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(6):361-77.

18. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, Chiang JL, de Boer IH, Goldstein-Fuchs J, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care*. 2014;37(10):2864-83.
19. Hamrahian SM, Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017;956:307-25.
20. Wells R, Rahman M. SPRINT and the Kidney: What Have We Learned? *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(11):95.
21. Girndt M. [Diagnosis and treatment of chronic kidney disease]. *Internist (Berl)*. 2017;58(3):243-56.
22. Ko GJ, Obi Y, Tortorici AR, Kalantar-Zadeh K. Dietary protein intake and chronic kidney disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2017;20(1):77-85.
23. Gluba-Brzózka A, Franczyk B, Rysz J. Vegetarian Diet in Chronic Kidney Disease-A Friend or Foe. *Nutrients*. 2017;9(4).
24. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;8(4):228-36.
25. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*. 2020;10(1):107-11.
26. Edwards CM, Cusi K. Prediabetes: A Worldwide Epidemic. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016;45(4):751-64.
27. Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88-98.
28. Lascar N, Brown J, Pattison H, Barnett AH, Bailey CJ, Bellary S. Type 2 diabetes in adolescents and young adults. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(1):69-80.
29. Pearson ER. Type 2 diabetes: a multifaceted disease. *Diabetologia*. 2019;62(7):1107-12.
30. Wu Y, Ding Y, Tanaka Y, Zhang W. Risk factors contributing to type 2 diabetes and recent advances in the treatment and prevention. *Int J Med Sci*. 2014;11(11):1185-200.
31. Kwak SH, Park KS. Recent progress in genetic and epigenetic research on type 2 diabetes. *Exp Mol Med*. 2016;48(3):e220.
32. Kolb H, Martin S. Environmental/lifestyle factors in the pathogenesis and prevention of type 2 diabetes. *BMC Med*. 2017;15(1):131.
33. McMacken M, Shah S. A plant-based diet for the prevention and treatment of type 2 diabetes. *J Geriatr Cardiol*. 2017;14(5):342-54.
34. Schwingshackl L, Hoffmann G, Lampousi AM, Knüppel S, Iqbal K, Schwedhelm C, et al. Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*. 2017;32(5):363-75.
35. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, Ware JH, Knowler WC, Aroda VR, et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(6):520-30.
36. Salgaço MK, Oliveira LGS, Costa GN, Bianchi F, Sivieri K. Relationship between gut microbiota, probiotics, and type 2 diabetes mellitus. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2019;103(23-24):9229-38.

37. Singer-Englar T, Barlow G, Mathur R. Obesity, diabetes, and the gut microbiome: an updated review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019;13(1):3-15.
38. Sampath Kumar A, Maiya AG, Shastry BA, Vaishali K, Ravishankar N, Hazari A, et al. Exercise and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Ann Phys Rehabil Med.* 2019;62(2):98-103.
39. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am.* 2004;88(4):787-835, ix.
40. Zac-Varghese S, Winocour P. Managing diabetic kidney disease. *Br Med Bull.* 2018;125(1):55-66.
41. Jallut D, Golay A, Munger R, Frascarolo P, Schutz Y, Jéquier E, et al. Impaired glucose tolerance and diabetes in obesity: a 6-year follow-up study of glucose metabolism. *Metabolism.* 1990;39(10):1068-75.
42. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, Davies MJ. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgrad Med J.* 2016;92(1084):63-9.
43. Berg JM, Stryer L, Tymoczko JL. *Stryer Biochemie: Springer-Verlag; 2015.*
44. Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet.* 2014;383(9922):1068-83.
45. Wada J, Makino H. Innate immunity in diabetes and diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(1):13-26.
46. Xu E, Kumar M, Zhang Y, Ju W, Obata T, Zhang N, et al. Intra-islet insulin suppresses glucagon release via GABA-GABAA receptor system. *Cell Metab.* 2006;3(1):47-58.
47. Hædersdal S, Lund A, Knop FK, Vilsbøll T. The Role of Glucagon in the Pathophysiology and Treatment of Type 2 Diabetes. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(2):217-39.
48. Girard J. Glucagon, a key factor in the pathophysiology of type 2 diabetes. *Biochimie.* 2017;143:33-6.
49. Bagger JI, Knop FK, Lund A, Holst JJ, Vilsbøll T. Glucagon responses to increasing oral loads of glucose and corresponding isoglycaemic intravenous glucose infusions in patients with type 2 diabetes and healthy individuals. *Diabetologia.* 2014;57(8):1720-5.
50. Lund A, Bagger JI, Wewer Albrechtsen NJ, Christensen M, Grøndahl M, Hartmann B, et al. Evidence of Extrapancreatic Glucagon Secretion in Man. *Diabetes.* 2016;65(3):585-97.
51. Phillips PJ. Oral glucose tolerance testing. *Aust Fam Physician.* 2012;41(6):391-3.
52. Harreiter J, Roden M. [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr.* 2019;131(Suppl 1):6-15.
53. Iskandar S, Migahid A, Kamal D, Megahed O, DeFronzo RA, Zirie M, et al. Glycated hemoglobin versus oral glucose tolerance test in the identification of subjects with prediabetes in Qatari population. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):87.
54. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S13-s28.

55. Kowall B, Rathmann W. HbA1c for diagnosis of type 2 diabetes. Is there an optimal cut point to assess high risk of diabetes complications, and how well does the 6.5% cutoff perform? *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2013;6:477-91.
56. Strain WD, Paldánus PM. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):57.
57. Htay T, Soe K, Lopez-Perez A, Doan AH, Romagosa MA, Aung K. Mortality and Cardiovascular Disease in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(6):45.
58. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577-89.
59. Abdul-Ghani M, DeFronzo RA, Del Prato S, Chilton R, Singh R, Ryder REJ. Cardiovascular Disease and Type 2 Diabetes: Has the Dawn of a New Era Arrived? *Diabetes Care.* 2017;40(7):813-20.
60. Grundy SM. Metabolic syndrome update. *Trends Cardiovasc Med.* 2016;26(4):364-73.
61. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet.* 2006;368(9529):29-36.
62. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. *Eur Heart J.* 2013;34(31):2444-52.
63. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010;375(9733):2215-22.
64. Hendrick AM, Gibson MV, Kulshreshtha A. Diabetic Retinopathy. *Prim Care.* 2015;42(3):451-64.
65. Ligda G, Ploubidis D, Foteli S, Kontou PI, Nikolaou C, Tentolouris N. Quality of life in subjects with type 2 diabetes mellitus with diabetic retinopathy: A case-control study. *Diabetes Metab Syndr.* 2019;13(2):947-52.
66. Wong TY, Cheung CM, Larsen M, Sharma S, Simó R. Diabetic retinopathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16012.
67. Nghiem AZ, Nderitu P, Lukic M, Khatun M, Largan R, Kortuem K, et al. Comparing diabetic retinopathy lesions in scanning laser ophthalmoscopy and colour fundus photography. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(8):e1035-e40.
68. He F, Xia X, Wu XF, Yu XQ, Huang FX. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. *Diabetologia.* 2013;56(3):457-66.
69. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, et al. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5(1):41.
70. Lechleitner M, Abrahamian H, Francesconi C, Kofler M. [Diabetic neuropathy]. *Wien Klin Wochenschr.* 2016;128 Suppl 2:S73-9.
71. Zakin E, Abrams R, Simpson DM. Diabetic Neuropathy. *Semin Neurol.* 2019;39(5):560-9.

72. Sun Y, Gao Y, Chen J, Sun H, Cai YT, Ge L, et al. Evidence mapping of recommendations on diagnosis and therapeutic strategies for diabetes foot: an international review of 22 guidelines. *Metabolism*. 2019;100:153956.
73. Alexandru-Madalin B, Doina-Andrada M, Leonard L, Teodor S, Daniela S, Gabriela R. The Charcot Neuroarthropathy as Onset of Type 2 Diabetes - a Diagnostic Challenge. *Maedica (Buchar)*. 2020;15(1):122-5.
74. Nehring P, Mrozikiewicz-Rakowska B, Maroszek P, Sobczyk-Kopciot A, Krzyżewska M, Płoski R, et al. Risk factors of charcot neuroarthropathy development in patients with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2014;122(1):31-4.
75. Vopat ML, Nentwig MJ, Chong ACM, Agan JL, Shields NN, Yang SY. Initial Diagnosis and Management for Acute Charcot Neuroarthropathy. *Kans J Med*. 2018;11(4):114-9.
76. Papanas N, Maltezos E. Etiology, pathophysiology and classifications of the diabetic Charcot foot. *Diabet Foot Ankle*. 2013;4.
77. Wukich DK, Raspovic KM, Hobizal KB, Sadoskas D. Surgical management of Charcot neuroarthropathy of the ankle and hindfoot in patients with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016;32 Suppl 1:292-6.
78. Thomas MC, Brownlee M, Susztak K, Sharma K, Jandeleit-Dahm KA, Zoungas S, et al. Diabetic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:15018.
79. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(12):2032-45.
80. Chen C, Wang C, Hu C, Han Y, Zhao L, Zhu X, et al. Normoalbuminuric diabetic kidney disease. *Front Med*. 2017;11(3):310-8.
81. Thornton Snider J, Sullivan J, van Eijndhoven E, Hansen MK, Bellosillo N, Neslusan C, et al. Lifetime benefits of early detection and treatment of diabetic kidney disease. *PLoS One*. 2019;14(5):e0217487.
82. Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018;25(2):121-32.
83. Lanting LC, Joung IM, Mackenbach JP, Lamberts SW, Bootsma AH. Ethnic differences in mortality, end-stage complications, and quality of care among diabetic patients: a review. *Diabetes Care*. 2005;28(9):2280-8.
84. Umanath K, Lewis JB. Update on Diabetic Nephropathy: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(6):884-95.
85. Zeitler P, Hirst K, Pyle L, Linder B, Copeland K, Arslanian S, et al. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;366(24):2247-56.
86. Kato M, Natarajan R. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(6):327-45.
87. Lin YC, Chang YH, Yang SY, Wu KD, Chu TS. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease. *J Formos Med Assoc*. 2018;117(8):662-75.
88. Tuttle KR. Back to the Future: Glomerular Hyperfiltration and the Diabetic Kidney. *Diabetes*. 2017;66(1):14-6.
89. Gunzler D, Bleyer AJ, Thomas RL, O'Brien A, Russell GB, Sattar A, et al. Diabetic nephropathy in a sibling and albuminuria predict early GFR decline: a prospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2013;14:124.

90. Padda RS, Shi Y, Lo CS, Zhang SL, Chan JS. Angiotensin-(1-7): A Novel Peptide to Treat Hypertension and Nephropathy in Diabetes? *J Diabetes Metab*. 2015;6(10).
91. Gilbert A, Liu J, Cheng G, An C, Deo K, Gorret AM, et al. A review of urinary angiotensin converting enzyme 2 in diabetes and diabetic nephropathy. *Biochem Med (Zagreb)*. 2019;29(1):010501.
92. Ritz E, Tomaschitz A. Aldosterone, a vasculotoxic agent--novel functions for an old hormone. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(8):2302-5.
93. Flyvbjerg A. The role of the complement system in diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2017;13(5):311-8.
94. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, Cohen AH, Cook HT, Drachenberg CB, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(4):556-63.
95. Oh SW, Kim S, Na KY, Chae DW, Kim S, Jin DC, et al. Clinical implications of pathologic diagnosis and classification for diabetic nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;97(3):418-24.
96. Shen Z, Fang Y, Xing T, Wang F. Diabetic Nephropathy: From Pathophysiology to Treatment. *J Diabetes Res*. 2017;2017:2379432.
97. Stanton RC. Diabetic Kidney Disease and Hypertension. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2016;124(2):93-8.
98. Herdegen T. *Kurzlehrbuch Pharmakologie und Toxikologie*: Thieme; 2014.
99. Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Metformin and diabetic kidney disease: a mini-review on recent findings. *Iran J Pediatr*. 2014;24(5):565-8.
100. Kawanami D, Takashi Y, Tanabe M. Significance of Metformin Use in Diabetic Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(12).
101. Kwon S, Kim YC, Park JY, Lee J, An JN, Kim CT, et al. The Long-term Effects of Metformin on Patients With Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Diabetes Care*. 2020;43(5):948-55.
102. Graefe KH, Lutz W, Bönisch H. *Duale Reihe Pharmakologie und Toxikologie*: Thieme; 2016.
103. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2018;94(1):26-39.
104. Alicic RZ, Johnson EJ, Tuttle KR. SGLT2 Inhibition for the Prevention and Treatment of Diabetic Kidney Disease: A Review. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(2):267-77.
105. Pugliese G, Penno G, Natali A, Barutta F, Di Paolo S, Reboldi G, et al. Diabetic kidney disease: New clinical and therapeutic issues. Joint position statement of the Italian Diabetes Society and the Italian Society of Nephrology on "The natural history of diabetic kidney disease and treatment of hyperglycemia in patients with type 2 diabetes and impaired renal function". *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29(11):1127-50.
106. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erondu N, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(7):644-57.
107. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):323-34.

108. Fujita H, Morii T, Fujishima H, Sato T, Shimizu T, Hosoba M, et al. The protective roles of GLP-1R signaling in diabetic nephropathy: possible mechanism and therapeutic potential. *Kidney Int.* 2014;85(3):579-89.
109. Gupta S, Sen U. More than just an enzyme: Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) and its association with diabetic kidney remodelling. *Pharmacol Res.* 2019;147:104391.
110. Abe M, Okada K. DPP-4 Inhibitors in Diabetic Patients with Chronic Kidney Disease and End-Stage Kidney Disease on Dialysis in Clinical Practice. *Contrib Nephrol.* 2015;185:98-115.
111. Kim YG, Byun J, Yoon D, Jeon JY, Han SJ, Kim DJ, et al. Renal Protective Effect of DPP-4 Inhibitors in Type 2 Diabetes Mellitus Patients: A Cohort Study. *J Diabetes Res.* 2016;2016:1423191.
112. Feng Y, Huang R, Kavanagh J, Li L, Zeng X, Li Y, et al. Efficacy and Safety of Dual Blockade of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Diabetic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2019;19(3):259-86.
113. Krairittichai U, Sarinnapakorn V, Mahannopkul R, Ainwan P. Renal Protective Effects of Combination of Diltiazem and ACEI/ARB on the Progression of Diabetic Nephropathy: Randomized Controlled Trial. *J Med Assoc Thai.* 2017;100 Suppl 1:S40-7.
114. Qi C, Mao X, Zhang Z, Wu H. Classification and Differential Diagnosis of Diabetic Nephropathy. *J Diabetes Res.* 2017;2017:8637138.
115. Rossing P. Prediction, progression and prevention of diabetic nephropathy. The Minkowski Lecture 2005. *Diabetologia.* 2006;49(1):11-9.
116. Seccia TM, Caroccia B, Calò LA. Hypertensive nephropathy. Moving from classic to emerging pathogenetic mechanisms. *J Hypertens.* 2017;35(2):205-12.
117. Wu L, Liu M, Fang Z. Combined Therapy of Hypertensive Nephropathy with Breviscapine Injection and Antihypertensive Drugs: A Systematic Review and a Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2018;2018:2958717.
118. Carriazo S, Vanessa Perez-Gomez M, Ortiz A. Hypertensive nephropathy: a major roadblock hindering the advance of precision nephrology. *Clin Kidney J.* 2020;13(4):504-9.
119. Abe M, Okada K, Maruyama N, Takashima H, Oikawa O, Soma M. Comparison of Clinical Trajectories before Initiation of Renal Replacement Therapy between Diabetic Nephropathy and Nephrosclerosis on the KDIGO Guidelines Heat Map. *J Diabetes Res.* 2016;2016:5374746.
120. Mennuni S, Rubattu S, Pierelli G, Tocci G, Fofi C, Volpe M. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage. *J Hum Hypertens.* 2014;28(2):74-9.
121. Vettoretti S, Caldiroli L, Zanoni F, Azzini V, Villarini A, Meazza R, et al. Patients with Hypertensive Nephropathy and Chronic Kidney Disease Might Not Benefit from Strict Blood Pressure Control. *Kidney Blood Press Res.* 2018;43(6):1706-15.
122. Nikolopoulou A, Huang-Doran I, McAdoo SP, Griffith ME, Cook HT, Pusey CD. Membranous Glomerulonephritis With Crescents. *Kidney Int Rep.* 2019;4(11):1577-84.
123. Floege J, Amann K. Primary glomerulonephritides. *Lancet.* 2016;387(10032):2036-48.

124. Raza A, Aggarwal S. Membranous Glomerulonephritis. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.

125. Roberts IS. Pathology of IgA nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2014;10(8):445-54.

126. Rodrigues JC, Haas M, Reich HN. IgA Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(4):677-86.

127. Perše M, Večerić-Haler Ž. The Role of IgA in the Pathogenesis of IgA Nephropathy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(24).

128. Soares MF, Roberts IS. IgA nephropathy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2017;26(3):165-71.

129. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(2):414-30.

130. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med.* 2013;368(25):2402-14.

131. Rollino C, Vischini G, Coppo R. IgA nephropathy and infections. *J Nephrol.* 2016;29(4):463-8.

132. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal Change Disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(2):332-45.

133. Ravani P, Bertelli E, Gill S, Ghiggeri GM. Clinical trials in minimal change disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2017;32(suppl\_1):i7-i13.

134. Müller-Deile J, Schenk H, Schiffer M. [Minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis]. *Internist (Berl).* 2019;60(5):450-7.

135. Maas RJ, Deegens JK, Smeets B, Moeller MJ, Wetzels JF. Minimal change disease and idiopathic FSGS: manifestations of the same disease. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12(12):768-76.

136. Hogan J, Radhakrishnan J. The treatment of minimal change disease in adults. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(5):702-11.

137. Fogo AB. Causes and pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 2015;11(2):76-87.

138. D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ. Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med.* 2011;365(25):2398-411.

139. Shin JI, Kronbichler A, Oh J, Meijers B. Nephrotic Syndrome: Genetics, Mechanism, and Therapies. *Biomed Res Int.* 2018;2018:6215946.

140. Rosenberg AZ, Kopp JB. Focal Segmental Glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(3):502-17.

141. Lim BJ, Yang JW, Do WS, Fogo AB. Pathogenesis of Focal Segmental Glomerulosclerosis. *J Pathol Transl Med.* 2016;50(6):405-10.

142. Chen YM, Liapis H. Focal segmental glomerulosclerosis: molecular genetics and targeted therapies. *BMC Nephrol.* 2015;16:101.

143. Masani N, Jhaveri KD, Fishbane S. Update on membranoproliferative GN. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(3):600-8.

144. Alchi B, Jayne D. Membranoproliferative glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(8):1409-18.

145. Hohenstein B, Amann K, Menne J. [Membranoproliferative glomerulonephritis and C3 glomerulopathy]. *Internist (Berl).* 2019;60(5):458-67.

146. Sethi S, Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis--a new look at an old entity. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1119-31.
147. Hohenstein B. [C3 glomerulopathy and MPGN - current classification]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2020;145(4):232-9.
148. Cook HT, Pickering MC. Histopathology of MPGN and C3 glomerulopathies. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(1):14-22.
149. Chae DW. New classification of membranoproliferative glomerulonephritis: a good start but a long way to go. *Kidney Res Clin Pract*. 2014;33(4):171-3.
150. Bomback AS, Appel GB. Pathogenesis of the C3 glomerulopathies and reclassification of MPGN. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(11):634-42.
151. Lu Q, Zuo L, Dong B, Yan Y, Yang B. Rituximab treatment for immune-complex-mediated membranoproliferative glomerulonephritis. *Immunotherapy*. 2018;10(12):1027-31.
152. Rudnicki M. Rituximab for Treatment of Membranoproliferative Glomerulonephritis and C3 Glomerulopathies. *Biomed Res Int*. 2017;2017:2180508.
153. Syed R, Rehman A, Valecha G, El-Sayegh S. Pauci-Immune Crescentic Glomerulonephritis: An ANCA-Associated Vasculitis. *Biomed Res Int*. 2015;2015:402826.
154. Gapud EJ, Seo P, Antiochos B. ANCA-Associated Vasculitis Pathogenesis: A Commentary. *Curr Rheumatol Rep*. 2017;19(4):15.
155. Greco A, Marinelli C, Fusconi M, Macri GF, Gallo A, De Virgilio A, et al. Clinic manifestations in granulomatosis with polyangiitis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2016;29(2):151-9.
156. Furuta S, Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol Int*. 2019;68(4):430-6.
157. Jain V, Tiwari V. Microscopic Polyangiitis. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.

158. Greco A, De Virgilio A, Rizzo MI, Gallo A, Magliulo G, Fusconi M, et al. Microscopic polyangiitis: Advances in diagnostic and therapeutic approaches. *Autoimmun Rev*. 2015;14(9):837-44.
159. van Daalen EE, Jennette JC, McAdoo SP, Pusey CD, Alba MA, Poulton CJ, et al. Predicting Outcome in Patients with Anti-GBM Glomerulonephritis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2018;13(1):63-72.
160. Hellmark T, Segelmark M. Diagnosis and classification of Goodpasture's disease (anti-GBM). *J Autoimmun*. 2014;48-49:108-12.
161. Böcker W, Denk H, Heitz PU, Moch H, Höfler G, Kreipe H. *Lehrbuch Pathologie*: Elsevier Health Sciences; 2019.
162. Luciano RL, Moeckel GW. Update on the Native Kidney Biopsy: Core Curriculum 2019. *Am J Kidney Dis*. 2019;73(3):404-15.
163. Hogan JJ, Mocanu M, Berns JS. The Native Kidney Biopsy: Update and Evidence for Best Practice. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(2):354-62.
164. Wang CS, Greenbaum LA. Nephrotic Syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(1):73-85.

165. Downie ML, Gallibois C, Parekh RS, Noone DG. Nephrotic syndrome in infants and children: pathophysiology and management. *Paediatr Int Child Health*. 2017;37(4):248-58.
166. Hashmi MS, Pandey J. Nephritic Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

Copyright © 2020, StatPearls Publishing LLC.; 2020.

167. Khanna R. Clinical presentation & management of glomerular diseases: hematuria, nephritic & nephrotic syndrome. *Mo Med*. 2011;108(1):33-6.
168. Silva DM, Garcia JP, Ribeiro AR, Veronese FJ, Edelweiss MI, Gonçalves LF, et al. Utility of biopsy in kidney transplants with delayed graft function and acute dysfunction. *Transplant Proc*. 2007;39(2):376-7.
169. Goldberg RJ, Weng FL, Kandula P. Acute and Chronic Allograft Dysfunction in Kidney Transplant Recipients. *Med Clin North Am*. 2016;100(3):487-503.
170. Aaltonen S, Finne P, Honkanen E. Outpatient Kidney Biopsy: A Single Center Experience and Review of Literature. *Nephron*. 2020;144(1):14-20.
171. Varnell CD, Jr., Stone HK, Welge JA. Bleeding Complications after Pediatric Kidney Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019;14(1):57-65.
172. Caramori ML. Should all patients with diabetes have a kidney biopsy? *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(1):3-5.
173. Furuichi K, Shimizu M, Okada H, Narita I, Wada T. Clinico-pathological features of kidney disease in diabetic cases. *Clin Exp Nephrol*. 2018;22(5):1046-51.
174. Tong X, Yu Q, Ankawi G, Pang B, Yang B, Yang H. Insights into the Role of Renal Biopsy in Patients with T2DM: A Literature Review of Global Renal Biopsy Results. *Diabetes Ther*. 2020;11(9):1983-99.
175. Porrini E, Ruggenti P, Mogensen CE, Barlovic DP, Praga M, Cruzado JM, et al. Non-proteinuric pathways in loss of renal function in patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(5):382-91.
176. Windler E, Nitschmann S. [New therapy option for type 2 diabetes mellitus: EMPA-REG study]. *Internist (Berl)*. 2016;57(1):102-3.
177. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Renal Outcomes in Type 2 Diabetes: A Review of Cardiovascular and Renal Outcome Trials. *Diabetes Ther*. 2020;11(2):369-86.
178. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, Fulcher G, Erondy N, Shaw W, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(9):691-704.
179. Looker HC, Mauer M, Saulnier PJ, Harder JL, Nair V, Boustany-Kari CM, et al. Changes in Albuminuria But Not GFR are Associated with Early Changes in Kidney Structure in Type 2 Diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2019;30(6):1049-59.
180. Bermejo S, García-Carro C, Soler MJ. Diabetes and renal disease-should we biopsy? *Nephrol Dial Transplant*. 2019.