

Journal für **Kardiologie**

Austrian Journal of Cardiology

Österreichische Zeitschrift für Herz-Kreislauserkrankungen

**Positionspapier der ÖDG und ÖKG
Diabetes mellitus und
Herzinsuffizienz // Chronic heart
failure and diabetes. A position
paper**

Kaser S, Hülsmann M, Siostrzonek P
Clodi M, Mörtl D, Sourij H
Huber K

*Journal für Kardiologie - Austrian
Journal of Cardiology 2021; 28
(1-2), 14-20*

Homepage:

www.kup.at/kardiologie

Online-Datenbank
mit Autoren-
und Stichwortsuche



Offizielles
Partnerjournal der ÖKG



Member of the ESC-Editor's Club



Offizielles Organ des
Österreichischen Herzfonds



ACVC
Association for
Acute CardioVascular Care

In Kooperation
mit der ACVC

Indexed in ESCI
part of Web of Science

Indexed in EMBASE

Veranstaltungskalender

Hybrid-Veranstaltungen der Herausgeber des **Journals für Kardiologie**

Finden Sie alle laufend aktualisierten Termine
auf einem Blick unter

www.kup.at/images/ads/kongress.pdf

Positionspapier der ÖDG und ÖKG

Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz

S. Kaser^{1*}, M. Hülsmann^{2*}, P. Siostrzonek³, M. Clodi⁴, D. Mörtl⁵, H. Sourij^{6#}, K. Huber^{7#}

Kurzfassung: Chronische Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus sind eng miteinander vergesellschaftet. Die Prävalenz von Prädiabetes und Diabetes mellitus ist unter Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz sehr hoch, andererseits ist die chronische Herzinsuffizienz eine potentielle Folgeerkrankung eines Diabetes mellitus.

Das vorliegende Positionspapier der Österreichischen Diabetesgesellschaft (ÖDG) und der Österreichischen Kardiologischen Gesellschaft (ÖKG) hat zum Ziel, einen Beitrag zur Bewusstseinssteigerung hinsichtlich des Vorliegens dieser Koexistenz zu liefern und setzt sich mit pathophysiologischen Erkenntnissen, sowie

mit Diagnostik und Therapie von Menschen mit Diabetes und Herzinsuffizienz auseinander.

Schlüsselwörter: Chronische Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, Positionspapier, ÖDG, ÖKG

Abstract: Chronic heart failure and diabetes. A position paper. Chronic heart failure and diabetes are closely related with each other. Glucose intolerance and overt diabetes are highly prevalent in patients with chronic heart failure, while chronic heart failure is known as a severe long-term complication in patients with diabetes.

This position paper from the Austrian Diabetes Association and the Austrian Society of Cardiology aims to improve the awareness for these co-existing disorders and summarizes relevant diagnostic procedures and therapeutic approaches for daily clinical practice. *J Kardiolog* 2021; 28 (1-2): 14–20.

Key words: chronic heart failure, diabetes, position paper

■ Einleitung

Die „awareness“ einer Koexistenz von Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz ist seit Längerem gegeben, hat aber in den letzten Jahren vor allem durch die Verfügbarkeit von neuen therapeutischen Optionen deutlich zugenommen.

Weltweit betrifft der Diabetes mellitus knapp 10 % der erwachsenen Bevölkerung, wobei über 90 % der Fälle dem Typ-2-Diabetes (T2DM) zuzuschreiben sind, während die Häufigkeit einer Herzinsuffizienz bei Erwachsenen mit ca. 2 % angegeben wird, jedoch bei > 65-Jährigen auf 12 % (4,7–13,3 %) ansteigt [1]. Das amerikanische „Get With the Guidelines – Heart Failure“-Register hat gezeigt, dass bei über 350.000 Hospitalisierungen wegen Herzinsuffizienz 44 % der Betroffenen auch einen T2DM aufwiesen [2], in der Subgruppe der Herzinsuffizienz-Patienten mit einer reduzierten Auswurfraction (HFrEF) waren es 41,8 % und 45,5 % in jener mit erhaltener Auswurfraction (HFpEF) [3]. Rechnet man auch Formen des Prädiabetes dazu, hat nahezu jeder Patient mit Herzinsuffizienz eine gestörte Glukosetoleranz [4]. Es konnte ferner gezeigt werden, dass die Inzidenz von neu aufgetretenem T2DM bei Menschen mit Herzinsuffizienz höher ist als bei vergleichbaren Kontrollgruppen ohne Herzinsuffizienz [5].

Umgekehrt konnte eine Herzinsuffizienz in 10–20 % bei Menschen mit T2DM nachgewiesen werden [6]. Bemerkenswert ist

auch, dass die Inzidenz für Herzinsuffizienz bei Menschen mit T2DM mit 14,1 % über 5,5 Jahre höher ist als jene für vaskuläre Ereignisse [7]. Diabetes ist nicht nur ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer Herzinsuffizienz, sondern erhöht auch die Mortalitäts- und die Hospitalisationsrate [5, 8, 9].

Diese epidemiologischen Daten belegen eindrucksvoll die Vergesellschaftung von T2DM und Herzinsuffizienz und die Notwendigkeit einer engen interdisziplinären Betreuung dieser Patienten.

■ Pathophysiologie

Herzinsuffizienz bei Menschen mit Diabetes ist oft Folge einer ischämischen Herzkrankheit und von Myokardinfarkten. Darüber hinaus finden wir eine besondere Situation, weil die Herzinsuffizienz eine diabetogene Stoffwechsellaage provoziert und der Diabetes zusätzlich in die Myokardfunktion eingreift – Effekte, die sich addieren können.

Entscheidende Mechanismen in der Entstehung einer Herzinsuffizienz finden sich dabei intrazellulär, insbesondere mitochondrial. Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems, Norepinephrin und Endothelin [10–12] führt zu einer katabolen Stoffwechsellaage mit Glykolyse und Lipolyse. Die Aufnahme der daraus resultierenden Metabolite in die Zelle führt zu einer raschen Entkopplung des mitochondrialen Metabolismus. In weiterer Folge werden toxische Intermediärprodukte gebildet, welche die Zellfunktion stören. Dies führt vermutlich konsekutiv zu einer Insulinresistenz, wobei es unklar ist, inwieweit diese Resistenz protektiven Charakter hat oder lediglich Ausdruck eines archaischen Stressmodells ist, welches die Glukose dem Nervensystem zuführen möchte und im chronischen Setting schädlich ist [13].

Bei bestehendem Diabetes mellitus trifft ebenfalls ein gestörter Glukose-Fettmetabolismus auf eine bereits gestörte mitochondriale Funktion mit reduzierter ATP-Produktion und reduzierter Kalziumwiederaufnahme in das endoplasmatische Retikulum. In dieser Kaskade trifft sich der Diabetes mit der

Eingelangt und angenommen am 26.11.2020

Aus der ¹Univ.-Klinik für Innere Medizin 1, Medizinische Universität Innsbruck, der ²Univ.-Klinik für Innere Medizin II, Klinische Abteilung für Kardiologie, Medizinische Universität Wien; der ³Abteilung Innere Medizin II – Kardiologie des Ordensklinikum Linz Barmherzige Schwestern, Linz; der ⁴Abteilung für Innere Medizin, Konventhospital der Barmherzigen Brüder Linz, der ⁵Klinischen Abteilung für Innere Medizin 3, Universitätsklinikum St. Pölten, der ⁶Klinischen Abteilung für Endokrinologie & Diabetologie, Medizinische Universität Graz, und der ⁷3. Med. Abteilung mit Kardiologie und internistischer Intensivstation, Klinik Ottakring (ehem. Wilhelminenspital), und Sigmund Freud Privat-Universität, Medizinische Fakultät, Wien

*Erstautoren: in gleichem Ausmaß beigetragen; #Letztautoren: in gleichem Ausmaß beigetragen

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof. Dr. Susanne Kaser, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck, A-6020 Innsbruck, Anichstraße 35; E-Mail: susanne.kaser@i-med.ac.at

Tabelle 1: Pathophysiologische Faktoren im Zusammenspiel zwischen Herzinsuffizienz und T2DM

- Makrovaskuläre Veränderungen
- **Metabolische Veränderungen auf zellulärer (mitochondrialer) Ebene**
 - Verminderte Energieproduktion
 - Toxische Intermediärprodukte
- **Störung der Kalziumhomöostase und der myokardialen Kontraktion**
 - Zunehmende kardiovaskuläre Fibrosierung
 - Progredientes Nierenversagen

Herzinsuffizienz. Auch hier treten bei einer unkontrollierten Hyperlipidämie und Hyperglykämie entsprechende toxische Intermediärprodukte auf – mit Einlagerung von „advanced glycation end-products“ (AGE), Kollagen, Bildung von Radikalen (ROS), welche zu einer mitochondrialen Verschlechterung führen und damit zu einer reduzierten ATP-Produktion. Auch der Kalziumsensor ist massiv gestört, sodass die Ca^{2+} -Wiederaufnahme behindert ist. Dies führt somit auf der Ebene der Herzinsuffizienz und auf der Ebene des Diabetes über sehr ähnliche Mechanismen (ATP-Reserve und Vasodilatation über Ca^{2+} -Reuptake) zur Einschränkung der Gefäß- und kardialen Kontraktion [14, 15].

Auch die Fibrosebildung ist ein fundamentaler Prozess in der Herzinsuffizienz, welcher ebenfalls von T2D beeinflusst wird [16]. Letztlich handelt es sich um eine Zunahme der extrazellulären Matrix (ECM), welche dominant von Fibroblasten vorangetrieben wird. Phänotypisch sieht man eine diastolische Füllungsstörung und im Bereich der Kapazitätsgefäße eine verminderte Vasodilatation.

Vorangetrieben wird die Fibrose von verschiedenen Prozessen. So führen erhöhte Füllungsdrücke und eine neurohumorale Aktivierung direkt zu einer Überproduktion von ECM. Auf der anderen Seite ist der Umsatz auch durch einen verminderten Abbau der ECM gekennzeichnet. Entsprechende Störungen in den Matrixmetalloproteinasen (MMPs) und deren Inhibitoren „Tissue Inhibitor Metalloproteinase“ (TIMPs) sind in der Herzinsuffizienz beschrieben [16, 17].

Entsprechend ist die antifibrotische Therapie ein wichtiger Ansatz in der Herzinsuffizienztherapie. Hier spielen vor allem Mediatoren wie das Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS), Endothelin, Growth/differentiation factor 15 (GDF-15), Galectin3, „soluble suppression of tumorigenicity 2“ (sST2), MMPs und TIMPs eine Rolle [16]. Auch Systeme, die in den Insulinstoffwechsel hineinspielen, sind relevant. Hier trifft sich die Herzinsuffizienz wieder mit dem Diabetes, da auch der Diabetes die Fibroseentwicklung fördert (siehe auch oben). Offenbar spielt eine Aktivierung des „insulin like growth factors“ (IGF-1) eine Rolle, welcher über eine Hyperinsulinämie aktiviert wird. Hier ist allerdings noch Vieles im Unklaren und in Erforschung. In der Herzinsuffizienz wird prinzipiell ein blockiertes IGF-1 als schädlich und gleichzeitig ein hohes IGF-1 als prognostisch schlechtes Zeichen gewertet [18, 19]. Möglicherweise gelten hier keine linearen Regeln und der Eingriff des Diabetes in das System führt zu einer schädlichen Regelstörung [20].

Ein zusätzlicher, pathophysiologisch relevanter Faktor bei Herzinsuffizienz und Diabetes ist die Nierenfunktion. Bei beiden Erkrankungen ist die Nierenschädigung eine der wesentlichen, prognostisch entscheidenden Organmanifestationen, wenn auch die Mechanismen, die zu einer Niereninsuffizienz führen, sich bei Herzinsuffizienz und Diabetes unterscheiden. Daraus ergibt sich, dass gerade die Kombination aus Diabetes und Herzinsuffizienz besonders deutliche Auswirkungen auf die Nierenfunktion hat [15].

Tabelle 1 fasst die wichtigsten Faktoren der Pathophysiologie der Herzinsuffizienz bei Diabetes bzw. die Entstehung von Diabetes bei Herzinsuffizienz zusammen.

■ Diagnostik der Herzinsuffizienz

Im nicht-akuten Setting, vor allem in der Primärversorgung, wird bei Verdacht auf Herzinsuffizienz zur Diagnosestellung ein schrittweises Vorgehen empfohlen, um zunächst den Verdacht einer Herzinsuffizienz zu erhärten, bevor eine Bildgebung zur Bestätigung der Diagnose gefordert ist. Mittels Anamnese sollen Vorerkrankungen (z. B. KHK, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie), Symptome (z. B. Orthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe) und bestimmte Therapien mit z. T. toxischer Begleitwirkung (z. B. Chemotherapie, Strahlentherapie, Diuretikabedarf), die häufig mit einer Herzinsuffizienz assoziiert sind, erfragt werden. Dies wird durch die Suche nach typischen Zeichen der Herzinsuffizienz (pulmonale Rasselgeräusche, beidseitige Beinödeme, Herzgeräusch, Jugularvenenstauung, verbreiteter und nach lateral verschobener Herzspitzenstoß) in der klinischen Untersuchung erhärtet. Zusätzlich wird ein EKG empfohlen, da die EKG-Veränderungen bei Herzinsuffizienz zwar nicht spezifisch sind, aber Herzinsuffizienzpatienten selten ein völlig normales EKG haben.

Sollte irgendeines der bisher genannten Kriterien erfüllt sein, wird als Nächstes die Bestimmung eines natriuretischen Peptides empfohlen (BNP oder NT-proBNP). Bei normalen natriuretischen Peptid-Werten ist eine HI sehr unwahrscheinlich [21]. In diesem Fall sollte zunächst nach anderen Ursachen für die Symptomatik gesucht werden. Eine Erhöhung der natriuretischen Peptide spricht aber sehr für eine zugrundeliegende Herzinsuffizienz, ist aber nicht spezifisch [22]. Wichtige Erkrankungen, die mit BNP und NT-proBNP-Veränderungen einhergehen, sind in Tabelle 2 dargestellt.

Deshalb ist im nächsten Schritt eine Echokardiographie nötig, mit der gleichzeitig auch die linksventrikuläre Auswurfraction (LVEF) bestimmt und ursächliche Ätiologien (z. B. Klapfenfehler, regionale Wandbewegungsstörungen nach Myokardinfarkt, Myokardhypertrophie bei Hypertonie) detektiert werden können [21].

Darüber hinaus sollte auf häufig mit der HI assoziierte Komorbiditäten gescreent werden. Hier hat der Diabetes mellitus einen besonderen Stellenwert, nicht nur aufgrund seiner hohen Prävalenz, seiner pathophysiologischen Bedeutung, sondern auch aufgrund seines direkten negativen Einflusses auf die Prognose der Herzinsuffizienzpatienten.

Tabelle 2: Erkrankungen, die die Plasmakonzentration des natriuretischen Peptids beeinflussen

Erkrankungen, die die Plasmakonzentrationen natriuretischer Peptide beeinflussen	Verminderte Plasmakonzentrationen
Chronische Niereninsuffizienz	Adipositas
Myokarderkrankungen (LVH, Myokarditis, Trauma)	
Konstriktive Perikarditis	
Koronare Herzerkrankung	
Klappenvitien	
Pulmonale Hypertonie	
Akute Lungenembolie	
Obstruktives Schlafapnoesyndrom	
Apoplex/ Epiduralblutung	
COPD	
Leberzirrhose	
Anämie	
Arterielle Hypertonie	
Hyperaldosteronismus	
Maligne Erkrankungen	
Critical illness	

Wichtig bei der Bestimmung von BNP/NT-proBNP ist die Tatsache, dass gerade bei Diabetes ein erhöhtes BNP/NT-proBNP exzellent Hochrisikopatienten von Niedrigrisikopatienten trennt. Auch Verläufe über die Zeit (Anstiege) sind indikativ für ein erhöhtes Risiko der Patienten. Dies kann für weitere Diagnostik- bzw. Behandlungsstrategien essentiell sein [23].

Daher ist bei Menschen mit Diabetes eine regelmäßige Bestimmung des NT-proBNP durchaus sinnvoll.

■ Diagnostik Diabetes mellitus

Die Diagnose Diabetes mellitus kann bei nicht kritisch Kranken anhand von folgenden Kriterien gestellt werden: 1) mindestens 2 unabhängig voneinander venöse bestimmten Nüchtern-Blutzuckerwerte ≥ 126 mg/dl, 2) 2-malig gemessene HbA_{1c}-Werte $\geq 6,5$ % (≥ 48 mmol/mol), 3) mittels oralem Glukosetoleranztest (75 g OGTT: venöser Nüchternblutglukosewert ≥ 126 mg/dl oder 2 Stunden Wert ≥ 200 mg/dl) oder 4) 2-malige Spontanglukosewerte ≥ 200 mg/dl oder ein einmalig gemessener Spontanglukosewert ≥ 200 mg/dl mit entsprechender Symptomatik.

Von einem Prädiabetes ist bei einem HbA_{1c}-Wert $\geq 5,7$ % $< 6,5$ % und/oder einem Nüchtern-Blutzuckerwert ≥ 100 mg/dl < 126 mg/dl und/oder einem 2-h-Glukosewert beim OGTT ≥ 140 mg/dl < 200 mg/dl auszugehen [24].

Zusammenfassend sollte eine BNP/NT-proBNP-Bestimmung aufgrund des hohen prädiktiven Wertes bei asymptomatischen Patienten mit Diabetes mellitus in regelmäßigen Abständen sowie bei neu aufgetretener klinischer Symptomatik durchgeführt werden. Bei erhöhtem Wert sollte eine Echokardiographie zur weiteren Abklärung erfolgen und es sollten mögliche andere Begleiterkrankungen, die mit einem erhöhten BNP/NT-proBNP einhergehen, ausgeschlossen werden (Tab. 2).

Aufgrund der hohen Prävalenz einer Glukosestoffwechselstörung bei Menschen mit Herzinsuffizienz wird zu einer zumindest 6–12-monatlichen Bestimmung von Nüchternglukose und HbA_{1c}-Wert angeraten.

■ Pharmakologische Therapie bei Herzinsuffizienz

Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Auswurfraction < 40 % (HFrEF)

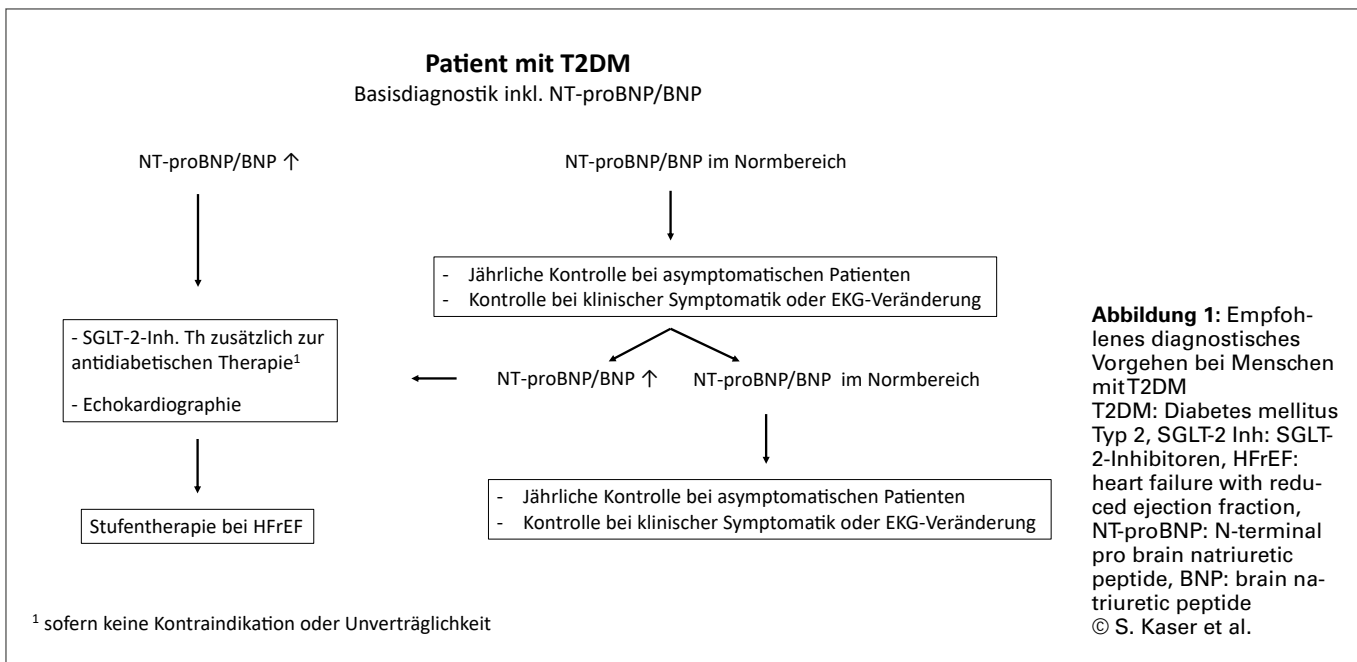
Unabhängig von der Ätiologie der HFrEF (ischämisch oder nicht ischämisch) wird ein klar definierter Therapiealgorithmus empfohlen [25]. Angiotensin Converting Enzym-Inhibitoren (ACEI) (bei Unverträglichkeit Angiotensin-Rezeptorblocker [ARB]) sowie Betablocker stellen die Basistherapie bei allen symptomatischen, aber auch bei asymptomatischen Patienten mit HFrEF dar. Empfohlen werden Substanzen mit nachgewiesener Wirksamkeit in Hinblick auf Symptomverbesserung und Reduktion von Hospitalisierungs- und Sterberate.

Praktisch wichtig ist der Beginn mit niedrigen Dosen mit folgender konsequenter schrittweiser Dosiserhöhung auf die maximale verträgliche Dosis. Falls der Patient trotz ACE-Hemmer und Betablocker immer noch eine NYHA-Klasse $\geq$ II und eine LVEF ≤ 35 % hat, wird zusätzlich ein Mineralokortikoid-Rezeptorantagonist (MRA) empfohlen. Bleibt der Patient auch unter dieser Dreifachkombination weiter symptomatisch und die LVEF ≤ 35 %, wird der Einsatz eines ARB/Nephrilysin-Inhibitors (ARNI) im Austausch gegen den ACEI bzw. ARB empfohlen. Daneben sind weitere pharmakologische Optionen wie die Zugabe von Ivabradin bei weiter erhöhter Herzfrequenz > 70 /min (Europäische Zulassung für ≥ 75 /min) und Sinusrhythmus und auch nicht medikamentöse Therapien wie die Implantation eines Resynchronisationschrittmachers bei LSB > 130 ms in Betracht zu ziehen [25].

Unabhängig von der neurohumoralen Therapie ist bei vielen Patienten wegen der Atemnot bei Lungenstauung oder der peripheren Ödemneigung eine Medikation mit einem Diuretikum, meist ein Schleifendiuretikum (z. B. Furosemid), erforderlich. Die Dosierung muss den Symptomen des Patienten angepasst werden und sollte nur die kleinste erforderliche Dosis zur erfolgreichen Symptomkontrolle beinhalten. Erfahrungsgemäß wird die neurohumorale Therapie bei vielen Patienten nicht vollständig aufgetitriert, sodass der potentielle Nutzen der Therapie nicht ausgeschöpft wird. Dies liegt einerseits am Vorliegen von tatsächlichen, seltenen Kontraindikationen (Angioödem, Asthma) oder am Auftreten von Nebenwirkungen (Hypotonie), meistens aber an einer therapeutischen Trägheit des Behandlungssystems bzw. auch an der fehlenden Therapieadhärenz mancher Patienten.

SGLT-2-Hemmer (Dapagliflozin, Empagliflozin) bei HFrEF

Für die beiden SGLT-2-Hemmer Dapagliflozin und Empagliflozin zeigen Studien, dass ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz sowohl bei Patienten mit als auch bei Patienten ohne manifesten Diabetes signifikant vermindert werden kann (DAPA-HF, EMPEROR-Reduced) [26, 27]. Bemerkenswert ist, dass es in den beiden Studien auch gleichzeitig zu einem ver-



minderten eGFR-Abfall im Vergleich zur Kontrollgruppe gekommen ist [27, 28]. Für Menschen mit Diabetes wurde für alle derzeit am Markt befindlichen SGLT-2-Hemmer ein günstiger Effekt auf die Herzinsuffizienz-Hospitalisierungsrate gezeigt, weswegen aktuelle internationale und nationale Guidelines HbA_{1c}-unabhängig eine SGLT-2-Hemmer-Therapie bei vorliegender Herzinsuffizienz bei Menschen mit Typ-2-Diabetes empfehlen. Diese Empfehlung gilt besonders für Patienten mit HFrEF, aber auch jene mit einer EF > 40 % [29–31] (ÖDG Update online 2020). In den künftigen ESC-Guidelines zur Herzinsuffizienz werden SGLT2-Hemmer einen wichtigen Platz im Therapieschema bei HFrEF unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes einnehmen. Die FDA sowie die EMA haben kürzlich Dapagliflozin für die Behandlung einer HFrEF unabhängig vom glykämischen Status zugelassen.

Aufmerksamkeit sollte man in Zukunft auch Vericiguat und Omecamtiv schenken, da hier mit VICTORIA und GALACTIC ebenfalls positive Studien vorliegen. Daten zum Diabetes liegen allerdings nicht vor.

Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Auswurfraction > 40% (HFpEF)

Die medikamentösen Therapieoptionen dieser bei an Diabetes erkrankten Menschen besonders häufig vorkommenden Form einer Herzinsuffizienz sind noch immer stark limitiert. Neben einer optimalen Blutdruckkontrolle mit ACEI oder ARBs und einer angepassten Gabe von Diuretika existieren derzeit keine spezifischen prognostisch wirksamen pharmakologischen Therapieansätze.

Metabolische Auswirkungen der Herzinsuffizienztherapie

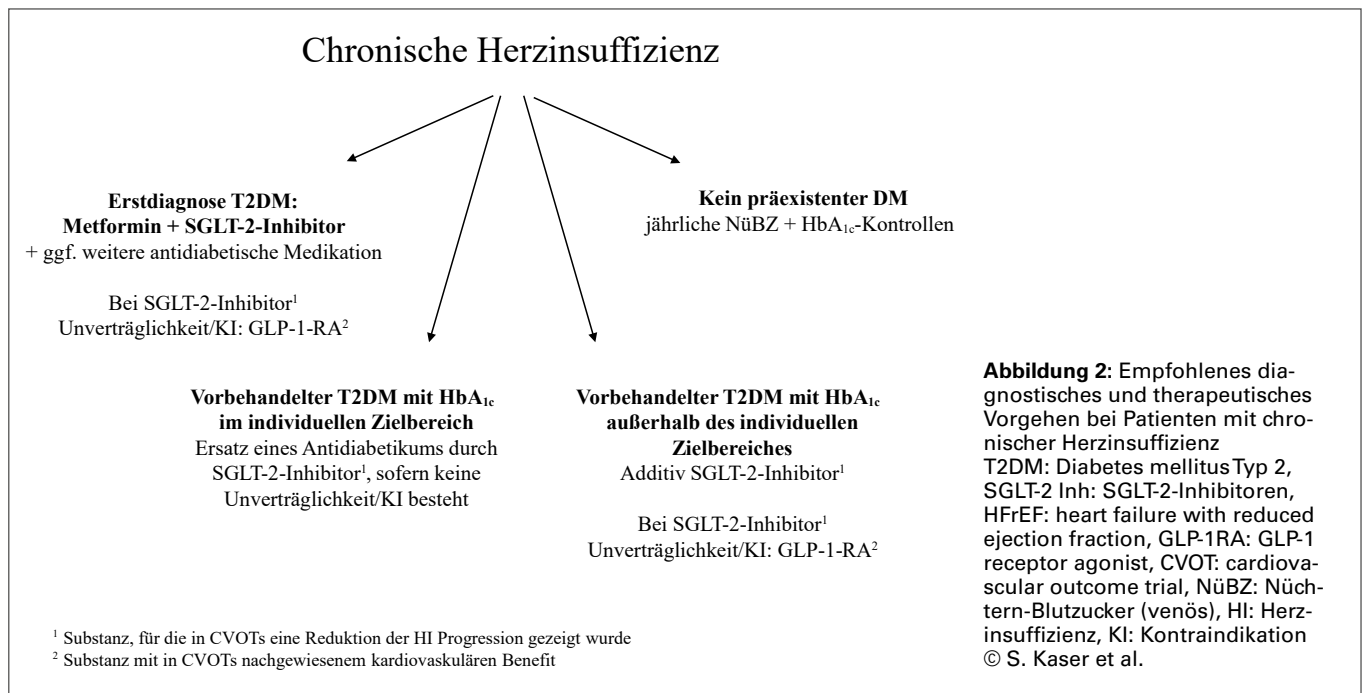
Auch Patienten mit Diabetes sollten nach dem in den Leitlinien dargestellten Therapiealgorithmus behandelt werden und es gibt keinen Hinweis darauf, dass sich der Nutzen der Therapie bei Patienten mit Diabetes von demjenigen bei Patienten ohne Diabetes unterscheidet. Dennoch sollten einige Besonderheiten beachtet werden: Betablocker können die Wahrnehmung einer

Hypoglykämie beeinträchtigen und die Glukoneogenese als notwendigen Gegenregulationsmechanismus beeinträchtigen [32]. Letzteres wird über β_2 -Rezeptoren vermittelt, sodass bei Diabetes ausschließlich diejenigen (hoch)selektive β_1 -Blocker zur Anwendung kommen sollen, welche von den Guidelines empfohlen werden (Bisoprolol, Nebivolol, Metoprololsuccinat). Auch die Möglichkeit einer Diabetes-Induktion oder einer Verschlechterung der diabetischen Stoffwechsellaage wird seit Jahren immer wieder diskutiert. In der ARIC-Studie wurde ein erhöhtes Risiko (+28 %) für eine Diabetesneuerkrankung bei mit Betablockern der älteren Generation behandelten Hypertonikern berichtet, die für andere Substanzgruppen wie ACEI, ARBs oder Thiaziddiuretika nicht festgestellt wurde [33].

Bei Diabetes scheint die Lage anders zu sein, für Carvedilol und Metoprolol wurden neutrale Effekte auf HbA_{1c} beschrieben [34]. Da bekannterweise die Glukosestoffwechsellaage eine Funktion der Schwere der Erkrankung ist, ist derzeit nicht klar, ob es sich hier um einen erkrankungs- oder einen medikamentenspezifischen Effekt handelt. Dennoch gibt es auch für verschiedene Diuretika Berichte über ein erhöhtes Diabetesrisiko bei Langzeitanwendung [35], was aber bei gesicherter Indikation und einer entsprechend den Richtlinien angepassten Dosierung für die Behandlung der Herzinsuffizienz klinisch nicht relevant ist, jedoch auch ein Argument für eine möglichst restriktive Diuretikagabe. Positive medikamentenspezifische Effekte auf die Glukosestoffwechsellaage konnten für den ARNI und natürlich den SGLT2i gezeigt werden.

Antidiabetische Therapie bei Herzinsuffizienz

Für die Gruppe der SGLT-2-Hemmer konnte konsistent in verschiedenen kardiovaskulären „Outcome“-Studien eine verminderte Inzidenz an Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz gezeigt werden [36–39]. In diesen Studien wurden Patienten mit Diabetes sowohl mit als auch ohne Herzinsuffizienz eingeschlossen. Eine Auswertung der EMPA-REG-Out-



come-Studie zeigte, dass sowohl Patienten mit als auch ohne präexistente Herzinsuffizienz hinsichtlich Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz von einer Therapie profitierten [40]. Sowohl für Empagliflozin als auch für Dapagliflozin konnte für Menschen mit HFrEF mit und ohne manifesten Diabetes eine Reduktion des kombinierten Endpunkts kardiovaskulärer Tod und Hospitalisierung aufgrund einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz (EMPEROR-reduced) bzw. kardiovaskulärer Tod und Verschlechterung der Herzinsuffizienz unabhängig von einer Hospitalisierung (DAPA-HF) demonstriert werden [26, 27].

Für die GLP-1-Analoga (Lixisenatid, Exenatid LAR, Liraglutid, Semaglutid und Dulaglutid) wurden neutrale Effekte hinsichtlich Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz berichtet [41–45].

Die DPP-IV-Hemmer (Sitagliptin, Linagliptin und Alogliptin) erwiesen sich in den entsprechenden kardiovaskulären Outcome-Studien hinsichtlich Herzinsuffizienz neutral [46–49], während für Saxagliptin eine erhöhte Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz beschrieben wurde [50]. Für Vildagliptin liegen keinerlei Daten aus kardiovaskulären Outcome-Studien vor.

Thiazolidine sind generell mit einem erhöhten Hospitalisierungsrisiko für Herzinsuffizienz verbunden [51, 52]. Allerdings war der inzwischen von der FDA und EMA geforderte Sicherheitsendpunkt MACE (Tod, MCI und Stroke) signifikant geringer unter Pioglitazon. Darüberhinaus war in der PROactive-Studie die Mortalität bei Patienten mit präexistenter Herzinsuffizienz nicht erhöht und oben genannter Einfluss auf den MACE voll erhalten [53]. Aufgrund der erhöhten Inzidenz von Spitalsaufnahmen wegen Herzinsuffizienz – wahrscheinlich im Rahmen mit Pioglitazon assoziierten Flüssigkeitsretentionen – besteht jedoch weiterhin eine relative Kontraindikation für eine Pioglitazon-Therapie bei klinisch manifester Herzinsuffizienz.

Limitiert ist die Datenlage zu Sulfonylharnstoffen: Eine rezente Kohortenstudie zeigte ein im Vergleich zu Metformin erhöhtes Risiko für Herzinsuffizienz [54]. Ähnliches hinsichtlich Datenlage gilt auch für Metformin, für das in einer Kohortenstudie eine verminderte Mortalität und neutraler Effekt auf Hospitalisierungsrate bei Patienten mit Diabetes und Herzinsuffizienz gezeigt wurde [55].

In einer großen Meta-Analyse kamen die Autoren ebenfalls zum Schluss, dass Metformin mit einer reduzierten Mortalität, in dieser Studie allerdings auch mit einer leicht verminderten Herzinsuffizienz-Rate, bei Patienten im genannten Kollektiv einhergeht [56].

Ebenso eingeschränkt ist die Studienlage zum antinatriuretisch wirkenden Insulin, wobei sich aus der UKPDS kein Hinweis auf eine erhöhte Herzinsuffizienzrate unter insulinbehandelten Patienten ergab [57, 58].

Für den Großteil der Menschen mit Diabetes ist ein HbA_{1c} < 7 % als Schutz vor mikro- und makrovaskulären Komplikationen ausreichend, bei eingeschränkter Lebenserwartung, multiplen Komplikationen und Komorbiditäten und vor allem Hypoglykämie-behafteten Therapien kann individuell ein HbA_{1c}-Zielwert bis zu 8 % sinnvoll sein [31, 59]. Auch wenn ältere retrospektive Analysen mit antihyperglykämischen Therapien, die vor allem Metformin, Sulfonylharnstoffe und Insulin umfassten, ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei einem HbA_{1c} von 7 und kleiner bei Menschen mit Herzinsuffizienz in den Raum stellen, so konnten diese Daten nicht konsistent reproduziert werden [60, 61].

Zusammenfassend sollte bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Herzinsuffizienz zusätzlich zur Metformintherapie HbA_{1c}-unabhängig eine SGLT-2-Hemmertherapie begonnen werden, wobei Substanzen mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Benefit zu bevorzugen sind. Bei Nichterreichen der glykämischen Zielwerte unter dieser Therapie sind GLP-1-Rezeptor-Agonisten oder die DPP-IV-Hemmer Sitagliptin und

Linagliptin, aber auch Insuline mögliche sinnvolle Kombinationspartner (Abb. 2).

Schlussfolgerung

- Herzinsuffizienz geht häufig mit Glukosetoleranzstörungen (Diabetes mellitus Typ 2 oder Prädiabetes) einher, umgekehrt ist die Prävalenz einer Herzinsuffizienz bei Menschen mit Diabetes mellitus hoch.
- Zum Herzinsuffizienz-Screening wird daher die regelmäßige Bestimmung von BNP/NT-proBNP empfohlen, ebenso sollte eine Diagnostik bei neu aufgetretener Symptomatik oder EKG-Veränderungen erfolgen.
- Bei pathologischem Wert sollte zur Diagnosesicherung und Beurteilung der Auswurfraction eine Echokardiographie durchgeführt werden.
- Bei Diagnose einer HFrEF sollte eine spezifische Therapie entsprechend dem Stufenschema der ESC erfolgen.
- Besonderes Augenmerk ist dabei auf die Nierenfunktion zu richten.
- Es sollten hochselektive Betablocker bevorzugt werden, um die Hypoglykämiewahrnehmung nicht zu beeinträchtigen.
- Gleichzeitig ist eine 6–12-monatliche Bestimmung einer Nüchternglukosekonzentration und eines HbA_{1c}-Wertes nicht nur bei Menschen mit bekanntem Diabetes, sondern bei allen Patienten mit Herzinsuffizienz zur Beurteilung der Glukosestoffwechsellaage sinnvoll.
- Bei manifestem Diabetes mellitus sollte zusätzlich zur Basistherapie mit Metformin HbA_{1c}-unabhängig eine SGLT-2-Inhibitor-Therapie begonnen werden, wobei SGLT-2-Inhibitoren mit nachgewiesenem kardiovaskulärem Benefit bevorzugt werden sollten.
- Robuste Daten speziell für Patienten mit HFrEF liegen für die beiden Substanzen Dapagliflozin und Empagliflozin vor.

Interessenkonflikt

SK erhielt Forschungsunterstützung, Vortrags- oder Beraterhonorare von AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, MSD, Novartis, NovoNordisk, Pfizer, Sanofi.

MH erhielt Forschungsunterstützung und Beraterhonorare von Roche Diagnostics, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, Vifor, Takeda, Merck, Pfizer.

PS erhielt Vortragshonorare von Astra Zeneca und Boehringer Ingelheim.

MC erhielt Vortrags- oder Beratungshonorare von Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Sanofi, Novo Nordisk.

DM erhielt Vortrags- oder Beraterhonorare von AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis.

HS erhielt Forschungsunterstützung, Vortrags- oder Beraterhonorare von Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Daiichi Sankyo, Eli Lilly, MSD, Novartis, NovoNordisk, Sanofi und Kapsch.

KH: AstraZeneca und Boehringer Ingelheim

Literatur:

1. van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 242–52.
2. Qian F, Fonarow GC, Krim SR, et al. Characteristics, quality of care, and in-hospital outcomes of Asian-American heart failure patients: Findings from the American Heart Association Get With The Guidelines-Heart Failure Program. *Int J Cardiol* 2015; 189: 141–7.
3. Echouffo-Tcheuui JB, Xu H, DeVore AD, et al. Temporal trends and factors associated with diabetes mellitus among patients hospitalized with heart failure: Findings from Get With The Guidelines-Heart Failure registry. *Am Heart J* 2016; 182: 9–20.
4. Clodi M, Resl M, Stelzeneder D, et al. Interactions of glucose metabolism and chronic heart failure. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009; 117: 99–106.
5. Nichols GA, Hillier TA, Erbrey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001; 24: 1614–9.
6. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 853–72.
7. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 105–13.
8. From AM, Leibson CL, Bursi F, et al. Diabetes in heart failure: prevalence and impact on outcome in the population. *Am J Med* 2006; 119: 591–9.
9. Mosterd A, Cost B, Hoes AW, et al. The prognosis of heart failure in the general population: The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2001; 22: 1318–27.
10. Underwood PC, Adler GK. The renin angiotensin aldosterone system and insulin resistance in humans. *Curr Hypertens Rep* 2013; 15: 59–70.
11. Khoury N, McGill JB. Reduction in insulin sensitivity following administration of the clinically used low-dose pressor, norepinephrine. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27: 604–8.
12. Lteif A, Vaishnav P, Baron AD, Mather KJ. Endothelin limits insulin action in obese/insulin-resistant humans. *Diabetes* 2007; 56: 728–34.
13. Guo CA, Guo S. Insulin receptor substrate signaling controls cardiac energy metabolism and heart failure. *J Endocrinol* 2017; 233: R131–R43.
14. Maack C, Lehrke M, Backs J, et al. Heart failure and diabetes: metabolic alterations and therapeutic interventions: a state-of-the-art review from the Translational Research Committee of the Heart Failure Association-European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2018; 39: 4243–54.
15. Ritchie RH, Abel ED. Basic Mechanisms of Diabetic Heart Disease. *Circ Res* 2020; 126: 1501–25.
16. de Boer RA, De Keulenaer G, Bauersachs J, et al. Towards better definition, quantification and treatment of fibrosis in heart failure. A scientific roadmap by the Committee of Translational Research of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 272–85.
17. Frangogiannis NG. The extracellular matrix in myocardial injury, repair, and remodeling. *J Clin Invest* 2017; 127: 1600–12.
18. Arcopinto M, Bobbio E, Bossone E, et al. The GH/IGF-1 axis in chronic heart failure. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2013; 13: 76–91.
19. Vasan RS, Sullivan LM, D'Agostino RB, et al. Serum insulin-like growth factor I and risk for heart failure in elderly individuals without a previous myocardial infarction: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 2003; 139: 642–8.
20. Larsson SC, Michaelsson K, Burgess S. IGF-1 and cardiometabolic diseases: a Mendelian randomisation study. *Diabetologia* 2020; 63: 1775–82.
21. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129–200.
22. Goetze JP, Bruneau BG, Ramos HR, Ogawa T, de Bold MK, de Bold AJ. Cardiac natriuretic peptides. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 698–717.
23. Neuhold S, Resl M, Huelsmann M, et al. Repeat measurements of glycated haemoglobin A(1c) and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: divergent behaviour in diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 2011; 41: 1292–8.
24. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes care* 2019; 42 (Suppl 1): S13–S28.
25. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1169–86.
26. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995–2008.
27. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413–24.
28. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation* 2020; E-pub ahead of print.
29. American Diabetes A. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43 (Suppl 1): S98–S110.
30. American Diabetes A. Addendum 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43 (Suppl. 1): S98–S110. *Diabetes Care* 2020; 43: 1979.
31. Clodi M, Abrahamian H, Brath H, et al. [Antihyperglycemic treatment guidelines for diabetes mellitus type 2 (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr* 2019; 131 (Suppl 1): 27–38.
32. Dungan K, Merrill J, Long C, Binkley P. Effect of beta blocker use and type on hypoglycemia risk among hospitalized insulin requiring patients. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 163.
33. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis risk in communities study. *N Engl J Med* 2000; 342: 905–12.
34. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227–36.

35. Officers A, Coordinators for the ACRGTA, Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack T. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
36. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.
37. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347–57.
38. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644–57.
39. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 1425–35.
40. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME(R) trial. *Eur Heart J* 2018; 39: 363–70.
41. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247–57.
42. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228–39.
43. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–44.
44. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–22.
45. Gerstein HC. Insulin use for type 2 diabetes: the challenges of predicting trends and modelling care. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 4–5.
46. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232–42.
47. McGuire DK, Van de Werf F, Armstrong PW, et al. Association between sitagliptin use and heart failure hospitalization and related outcomes in type 2 diabetes mellitus: Secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 126–35.
48. McGuire DK, Alexander JH, Johansen OE, et al. Linagliptin effects on heart failure and related outcomes in individuals with type 2 diabetes mellitus at high cardiovascular and renal risk in CARMELINA. *Circulation* 2019; 139: 351–61.
49. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015; 385: 2067–76.
50. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317–26.
51. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279–89.
52. Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H, et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J* 2010; 31: 824–31.
53. Erdmann E, Charbonnel B, Wilcox RG, et al. Pioglitazone use and heart failure in patients with type 2 diabetes and preexisting cardiovascular disease: data from the PROactive study (PROactive 08). *Diabetes Care* 2007; 30: 2773–8.
54. Roumie CL, Min JY, D'Agostino McGowan L, et al. Comparative safety of sulfonylurea and metformin monotherapy on the risk of heart failure: A cohort study. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e005379.
55. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, Ramasubbu K, Deswal A. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 53–8.
56. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 395–402.
57. DeFronzo RA, Cooke CR, Andres R, Faloona GR, Davis PJ. The effect of insulin on renal handling of sodium, potassium, calcium, and phosphate in man. *J Clin Invest* 1975; 55: 845–55.
58. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837–53.
59. American Diabetes A. 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020; 43 (Suppl 1): S66–S76.
60. Echouffo-Tcheugui JB, Sheng S, DeVore AD, et al. Glycated hemoglobin and outcomes of heart failure (from Get With the Guidelines-Heart Failure). *Am J Cardiol* 2019; 123: 618–26.
61. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010; 375: 481–9.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ Bestellung e-Journal-Abo

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung