Journal für
Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel

Kardiovaskuläre Endokrinologie • Adipositas • Endokrine Onkologie • Andrologie • Schilddrüse • Neuroendokrinologie • Pädiatrische Endokrinologie • Diabetes • Mineralstoffwechsel & Knochen • Nebenniere • Gynäkologische Endokrinologie

Die diastolische Relaxationsstörung: Frühstadium in der Entwicklung der diabetischen Kardiomyopathie

Teupe C, Rosak C

Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2011; 4 (1), 30-35



Homepage:

www.kup.at/klinendokrinologie

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft für Endokrinologie und Stoffwechsel

Member of the DOAJ DIRECTORY OF OPEN ACCESS JOURNALS

Indexed in EMBASE/Scopus

Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

Die diastolische Relaxationsstörung: Frühstadium in der Entwicklung der diabetischen Kardiomyopathie

C. Teupe[1], C. Rosak[2]

Kurzfassung: Patienten mit Diabetes mellitus haben ein 4–5-fach erhöhtes Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln. Die diabetische Kardiomyopathie ist eine eigenständige funktionelle und strukturelle Störung des Myokards. Die Hyperglykämie spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese der diabetischen Kardiomyopathie, indem sie zahlreiche maladaptive Prozesse initiiert. Diese führen zur myokardialen Fibrose und vermehrten Kollagenablagerung, Infiltration des Interstitiums mit so genannten „Advanced Glycation Endproducts" (AGE), Veränderung der Kapillarmembran, Ausbildung von Mikroaneurysmen sowie einer linksventrikulären Hypertrophie mit erhöhter myokardialer Steifigkeit. Die Frühform der diabetischen Kardiomyopathie ist durch eine diastolische Dysfunktion gekennzeichnet, aus der sich im weiteren Verlauf eine systolische Herzinsuffizienz entwickeln kann. Eine frühe Diagnose der diastolischen Dysfunktion ist mittels Echokardiographie und durch Messung des Herzinsuffizienzmarkers BNP sicher möglich. Frühzeitige therapeutische Maßnahmen können eine Progression der Erkrankung verhindern. Eine Optimierung der Blutzuckereinstellung, vorzugsweise mit Metformin oder Pioglitazon, scheint einen günstigen Einfluss auf die Prognose zu haben. Die kardiologischen Therapieempfehlungen der diastolischen Dysfunktion basieren auf Subgruppenanalysen großer Therapiestudien und bestehen aus einer optimalen Blutdruckeinstellung sowie der Gabe von ACE-Hemmern, AT1-Rezeptorantagonisten und Beta-Rezeptorblockern.

Schlüsselwörter: Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, diastolische Dysfunktion, Diagnostik, Therapie

Abstract: Diastolic Myocardial Dysfunction: A First Step Towards Diabetic Heart Injury. Patients with diabetes mellitus have a 4–5-fold increased risk of developing heart failure. Diabetic cardiomyopathy is a distinct functional and structural disorder of the myocardium. Hyperglycemia plays a central role in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy by triggering a number of maladaptive processes. This results in myocardial fibrosis and increased collagen deposition, infiltration of the interstitium with so-called advanced glycation endproducts (AGE), modification of the capillary membrane, formation of micro-aneurysms and left ventricular hypertrophy with increased myocardial stiffness. The early form of diabetic cardiomyopathy is characterized by diastolic dysfunction which may develop into systolic heart failure in the further course. Echocardiography and the heart failure marker BNP play an important role in the diagnosis of diastolic dysfunction. Early therapeutic measures can prevent the progression of the disease. An optimized glycemic control, preferably with metformin or pioglitazone, seems to have a beneficial effect. The recommendations for the treatment of diastolic dysfunction are based on subgroup analyses of large therapeutic trials. Cardiac therapy consists of optimal blood pressure control and the administration of ACE inhibitors, AT1 receptor antagonists, and beta-blockers. **J Klin Endokrinol Stoffw 2011; 4 (1): 30–5.**

Key words: diabetes mellitus, heart failure, diastolic dysfunction, diagnosis, therapy

Einleitung

Der enge Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz ist seit Langem bekannt und in zahlreichen epidemiologischen Studien eindeutig nachgewiesen [1–3]. Auch bei Ausschluss anderer Ursachen ist das Risiko eines Diabetikers, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, um das 4–5-Fache erhöht [4, 5]. Der Diabetes mellitus stellt einen unabhängigen Risikofaktor dar, der Einfluss auf die kardiale Funktion und Struktur hat. Für diese Form der myokardialen Schädigung, die 1972 von Rubler erstmals beschrieben wurde, hat sich die Bezeichnung diabetische Kardiomyopathie etabliert [6]. Rund 30–50 % der Diabetiker mit den Zeichen einer Herzinsuffizienz weisen primär eine diastolische Funktionsstörung auf. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann sich über einen Verlust der kontraktilen Funktion eine systolische Herzinsuffizienz entwickeln [7, 8].

Pathogenese und Verlauf

Die diabetische Kardiomyopathie ist definiert als eine Störung der myokardialen Struktur und Funktion bei Ausschluss einer koronaren Herzerkrankung, einer arteriellen Hypertonie und einer relevanten valvulären Herzerkrankung. In mehreren Studien konnte eine Assoziation zwischen diabetischer Kardiomyopathie und kardialer Hypertrophie sowie einer erhöhten myokardialen Steifigkeit nachgewiesen werden [9–11]. Die diabetische Kardiomyopathie manifestiert sich durch eine diastolische und im weiteren Verlauf auch systolische Herzinsuffizienz. Obwohl der genaue Mechanismus noch nicht verstanden ist, scheint die Hyperglykämie eine zentrale Rolle in der Pathogenese der diabetischen Kardiomyopathie zu spielen, die eine Reihe adaptiver und maladaptiver Prozesse in Gang setzt (Abb. 1).

Unter physiologischen Bedingungen erfolgt die myokardiale Energiegewinnung zu etwa gleichen Teilen aus der Metabolisierung von Glukose und freien Fettsäuren, die aus der Lipolyse des Fettgewebes stammen. Bedingt durch einen verminderten Glukosetransport durch die sarkolemnale Membran des Kardiomyozyten (Depletion der Glukosetransporter 1 und 4) ist beim Diabetiker die Energiegewinnung zur Beta-Oxidation von freien Fettsäuren hin verschoben [12, 13]. Die Oxidation freier Fettsäuren ist allerdings aufgrund des höheren Sauerstoffbedarfs in der Energiebilanz ungünstiger. Zudem beeinträchtigen freie Fettsäuren durch Hemmung der Pyruvat-Dehydrogenase die myokardiale Energieproduktion und führen zu einer Akkumulation von Glykolyse-Zwischenprodukten und Ceramiden, die die Apoptose begünstigen [14]. Toxische Zwischenprodukte, die bei der Metabolisierung freier Fettsäuren anfallen, verursachen durch die so genannte „Lipo-

Eingelangt am 6. April 2010; angenommen nach Revision am 18. November 2010; Pre-Publishing Online am 10. Dezember 2010

Aus der [1]Inneren Medizin und [2]Endokrinologie-Diabetologie, Krankenhaus Sachsenhausen, Frankfurt, Deutschland
Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Claudius Teupe, Innere Medizin, Krankenhaus Sachsenhausen, D-60594 Frankfurt, Schulstraße 31; E-Mail: Teupe@em.uni-frankfurt.de

For personal use only. Not to be reproduced without permission of Krause & Pachernegg GmbH.

toxizität“ eine Störung des myokardialen Kalzium-Haushalts und verschlechtern so die myokardiale Funktion [15, 16]. Die Hyperglykämie begünstigt zudem die Entstehung reaktiver Sauerstoff- und Stickstoffspezies, die durch oxidativen Stress zur beschleunigten Apoptose der Kardiomyozyten beitragen [17]. Diabetiker weisen eine gesteigerte Aktivierung des lokalen Renin-Angiotensin- und Endothelin-Systems auf, die weitere strukturelle Veränderungen durch Myokardnekrose und interstitielle Fibrose zur Folge hat [18, 19]. Die Hyperglykämie führt über eine Glykierung des Strukturproteins Kollagen zur Bildung so genannter „Advanced Glycation Endproducts“ (AGE), die ihrerseits durch Vernetzung die myokardiale Steifigkeit erhöhen [20]. Die Konzentration des AGEs im Serum korreliert mit Parametern der diastolischen, linksventrikulären Funktion [21]. AGEs verstärken den intrazellulären oxidativen Stress, der zu weiterer Zellschädigung beiträgt [22]. Die Hyperglykämie stört den Kupfer-Haushalt durch eine verminderte Proteinbindung von Kupfer an Coeruloplasmin und Albumin. Die erhöhte Konzentration ungebundenen Kupfers in der extrazellulären Matrix steigert den oxidativen Stress und die Fibrosierung [23, 24]. Eine diabetische autonome Neuropathie kann zu Veränderungen in der sympathischen Innervation, zu einer gestörten Expression adrenerger Rezeptoren und veränderten Katecholaminspiegeln im Myokard führen. Die verstärkte Expression von β_1-Rezeptoren verursacht eine verstärkte Apoptose, Fibrose und Hypertrophie, wodurch die myokardiale Funktion weiter eingeschränkt wird [25]. In einer neueren Studie wird ein Zusammenhang zwischen diabetischer Kardiomyopathie und gestörter kardialer Progenitorzellfunktion durch verstärkten oxidativen Stress vermutet. Fehlerhafte Progenitorzellen verursachen eine vorzeitige Myokardalterung und Herzinsuffizienz [26]. Diabetiker weisen zudem einen charakteristischen Umbau der mikrovaskulären Architektur auf. Diese ist gekennzeichnet durch eine abnorme kapilläre Permeabilität, die Ausbildung von Mikroaneurysmen, eine subendotheliale Matrixdeposition und eine perivaskuläre Fibrose. Auch eine Abnahme der koronaren Flussreserve ist bei Diabetikern zu beobachten, selbst wenn eine koronare Herzerkrankung und eine linksventrikuläre Hypertrophie ausgeschlossen wurden [27]. Zudem besteht eine endotheliale Dysfunktion durch reduzierte Verfügbarkeit von Stickstoffoxid [28].

Die Frühphase der diabetischen Kardiomyopathie ist durch metabolische Störungen infolge der Hyperglykämie gekennzeichnet. In der Folge kommt es zu strukturellen und funktionellen Veränderungen. In der „Strong Heart Study“ zeigten fast 80 % der Patienten mit Diabetes mellitus eine diastolische Dysfunktion [11]. Patienten mit den klinischen Symptomen einer Herzinsuffizienz weisen in 30–50 % der Fälle eine isolierte diastolische Funktionsstörung bei normaler systolischer Funktion auf. Hinsichtlich Morbidität, Hospitalisation und Mortalität bestehen keine wesentlichen Unterschiede zwischen diastolischer und systolischer Herzinsuffizienz [29]. Die Einschränkung der Auswurfleistung bei diastolischer Herzinsuffizienz erklärt sich durch die verminderte Dehnbarkeit des linken Ventrikels und eine hierdurch bedingte Behinderung der diastolischen Ventrikelfüllung, insbesondere unter Belastung. Pathophysiologisch führt die Einschränkung der Ventrikelfüllung zu einem Vorwärtsversagen und arterieller Hypotonie und über ein Rückwärtsversagen zur Steigerung

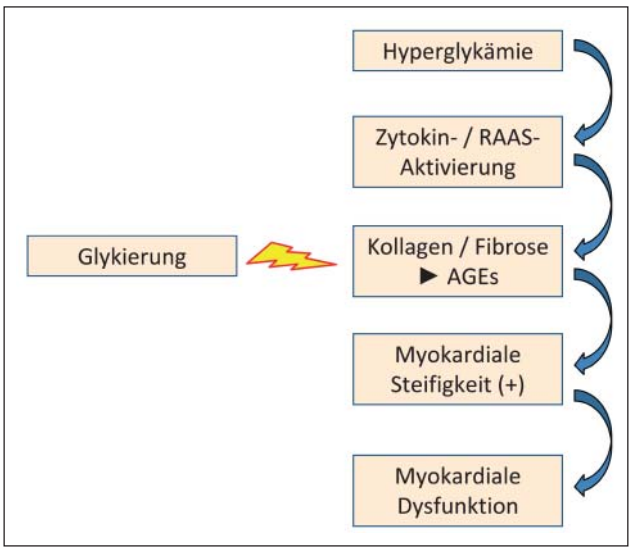


Abbildung 1: Auswirkung der Hyperglykämie auf die myokardiale Struktur und Funktion. RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System; AGEs: „Advanced Glycation Endproducts“.

des pulmonalvaskulären Drucks und zu pulmonaler Stauung. Die herabgesetzte myokardiale Dehnbarkeit bewirkt einen Aufstau des Blutes vor bzw. im linken Ventrikel und verursacht damit eine Erhöhung des linksventrikulären Füllungsdrucks. Diese Drucksteigerung behindert in erster Linie die Myokardperfusion der subendokardialen Bereiche und kann Angina-pectoris-Beschwerden auslösen.

Diagnostik der diastolischen Dysfunktion

Gerade zu Beginn der Entwicklung einer diabetischen Kardiomyopathie scheint das Therapiepotenzial besonders groß zu sein. Daher ist der Anspruch an eine zuverlässige Diagnostik der diastolischen Dysfunktion besonders hoch. Die linksventrikuläre Hypertrophie und die diastolische Dysfunktion mit oder ohne systolische Funktionsstörung sind charakteristische Merkmale einer diabetischen Kardiomyopathie, auch wenn sie nicht spezifisch sind [30]. Nicht-invasive Bildtechniken spielen in der Diagnostik eine wesentliche Rolle. Während eine linksventrikuläre Hypertrophie durch die 2D-Echokardiographie einfach erkannt werden kann, ist der Nachweis der diastolischen Dysfunktion multimodal und komplex. Auch wenn der Kardinalbefund der diastolischen Dysfunktion, ein erhöhter linksventrikulärer Füllungsdruck, nur invasiv durch eine Herzkatheteruntersuchung mit direkter Druckmessung exakt zu bestimmen ist, stellt die Echokardiographie doch eine einfache und kostengünstige Alternative dar. Durch die Entwicklung neuer Techniken (Gewebe-Doppler, „strain“, „strain rate“ etc.) sind konsistente Messungen möglich, die den diastolischen Funktionszustand zuverlässig reflektieren. Häufige Anwendung findet die Doppler-Messung des transmitralen Blutflusses während der linksventrikulären Füllungsphase (Abb. 2). Einfach zu bestimmen ist das Geschwindigkeitsverhältnis (E/A) von passivem, frühdiastolischem Einstrom (E-Welle) zum aktiven Einstrom infolge der Vorhofkontraktion (A-Welle). Bei normaler diastolischer Funktion überwiegt die schnelle frühdiastolische Füllung (E/A > 1). Bei gestörter Compliance des linken Ventrikels nimmt der Anteil der aktiven Füllung durch die

Vorhofkontraktion zunächst zu und das E/A-Verhältnis kehrt sich um (E/A < 1). Da sich das E/A-Verhältnis mit zunehmender diastolischer Funktionsstörung „pseudo-normalisiert" und die Werte zudem alters- und volumenabhängig sind, werden ergänzende Parameter benötigt [31]. Hierzu zählen u. a. die Pulmonalvenenflussgeschwindigkeit, die transmitrale Einflussgeschwindigkeit in Farbdoppler-M-Mode- und Gewebe-Doppler-Techniken. Letztere ermöglichen die Messung der Myokardgeschwindigkeit auf Höhe des Mitralklappenrings (E'-Welle) (Abb. 2). Der Quotient E/E', korreliert gut mit dem enddiastolischen Füllungsdruck [32]. Mehrere Untersuchungen haben eine hohe Sensitivität und prognostische Bedeutung dieses Parameters beim Nachweis einer diastolischen Dysfunktion bei Patienten mit Diabetes mellitus gezeigt [33–35]. Ein weiterer struktureller Indikator für das Vorliegen einer diastolischen Dysfunktion ist ein erweiterter linker Vorhof [36].

Die zusätzliche Bestimmung der natriuretischen Peptide BNP und NT-pro-BNP bei Diabetikern kann die Diagnose einer diastolischen Herzinsuffizienz bestätigen und ist prognostisch bedeutsam [37, 38]. Bei kardialer Dekompensation aufgrund einer diastolischen Dysfunktion sind die BNP-Spiegel wie bei der systolischen Herzinsuffizienz signifikant erhöht und korrelieren mit dem Schweregrad der Herzinsuffizienz [39, 40].

Eine diastolische Herzinsuffizienz kann gemäß Positionspapier der „European Society of Cardiology" angenommen werden, wenn folgende Befunde vorliegen: (1) Zeichen oder Symptome einer Herzinsuffizienz, (2) erhaltene linksventrikuläre Funktion und reguläre linksventrikuläre Volumen-Indices und (3) Hinweise auf eine diastolische Dysfunktion [41]. Der echokardiographisch leicht zu bestimmende Doppler-Index E/E' in Kombination mit dem laborchemisch quantifizierbaren Herzinsuffizienzmarker BNP ist dabei einen besonders eleganter Weg, die Diagnose sicher zu stellen (Abb. 3).

Prognose

Die Prognose von Diabetikern mit Herzinsuffizienz ist schlecht [42]. In einer Kohortenstudie mit 115.803 Diabetikern (Alter > 65 Jahre) war die Überlebensrate signifikant niedriger, wenn die Patienten im Beobachtungszeitraum eine Herzinsuffizienz entwickelten im Vergleich zu Patienten ohne Herzinsuffizienz. Diabetiker mit Herzinsuffizienz hatten eine mittlere 5-Jahres-Überlebensrate von 12 % im Vergleich zu > 80 % bei Diabetikern ohne Herzinsuffizienz [43]. Die prognostische Bedeutung erhöhter Blutzuckerwerte konnte auch bei 454 Patienten nachgewiesen werden, die wegen einer dekompensierten Herzinsuffizienz hospitalisiert werden mussten. Im Verlauf verstarben 50 % der Patienten mit gestörter Glukosetoleranz bzw. Diabetes mellitus im Vergleich zu 36 % der Patienten mit normalen Blutzuckerwerten [44]. Das Herzinsuffizienzrisiko ist bei Patienten mit Typ-2-Diabetes eng mit der Schwere der Hyperglykämie assoziiert. Eine Absenkung des HbA_{1c} um 1 % führte in einer Untersuchung an 4585 Patienten zu einer Risikoabnahme von 16 % für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz [2].

Therapie

Die Behandlung der diabetischen Kardiomyopathie und speziell der diastolischen Dysfunktion ist bisher nicht in Therapiestudien an einem größeren Kollektiv von Diabetikern untersucht worden. Der Nutzen einer antidiabetischen Therapie bei herzinsuffizienten Diabetikern bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse konnte bislang ebenfalls noch nicht in einer prospektiven Studie nachgewiesen werden. Es fand sich sogar

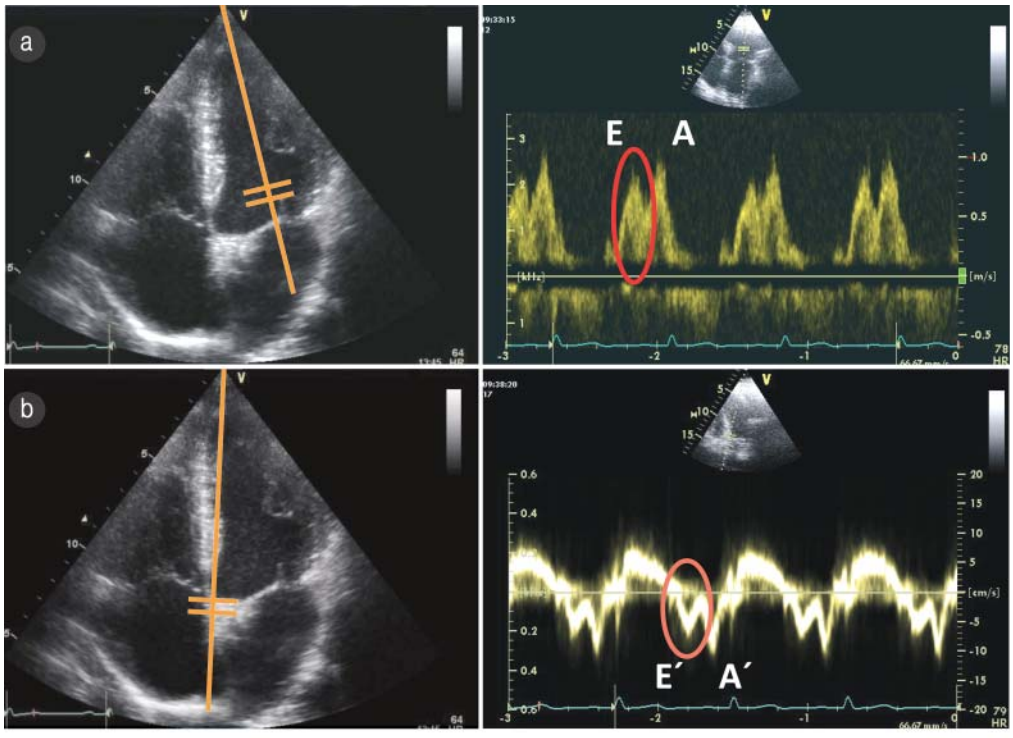


Abbildung 2: Bestimmung des E/E'-Verhältnisses durch Messung der Geschwindigkeit von Mitraleinfluss und Mitralanulus: **(a)** Das Messfenster des pw-Dopplers wird auf der Höhe der Mitralklappenspitzen im linken Ventrikel positioniert. Das Flussprofil zeigt die E-Welle der frühdiastolischen (passiv) und die A-Welle der spätdiastolischen (aktiv, Vorhofkontraktion bei Sinusrhythmus) linksventrikulären Füllung. **(b)** Das Messfenster des Gewebedopplers wird auf Höhe des Mitralanulus platziert. Das Geschwindigkeitsprofil zeigt eine positive (systolische Bewegung des Mitralanulus zum Apex) und 2 negative Wellen (diastolische Bewegungen des Mitralanulus zur Herzbasis), die E'- (passive, linksventrikuläre Füllung) und A'-Welle (Vorhofkontraktion).

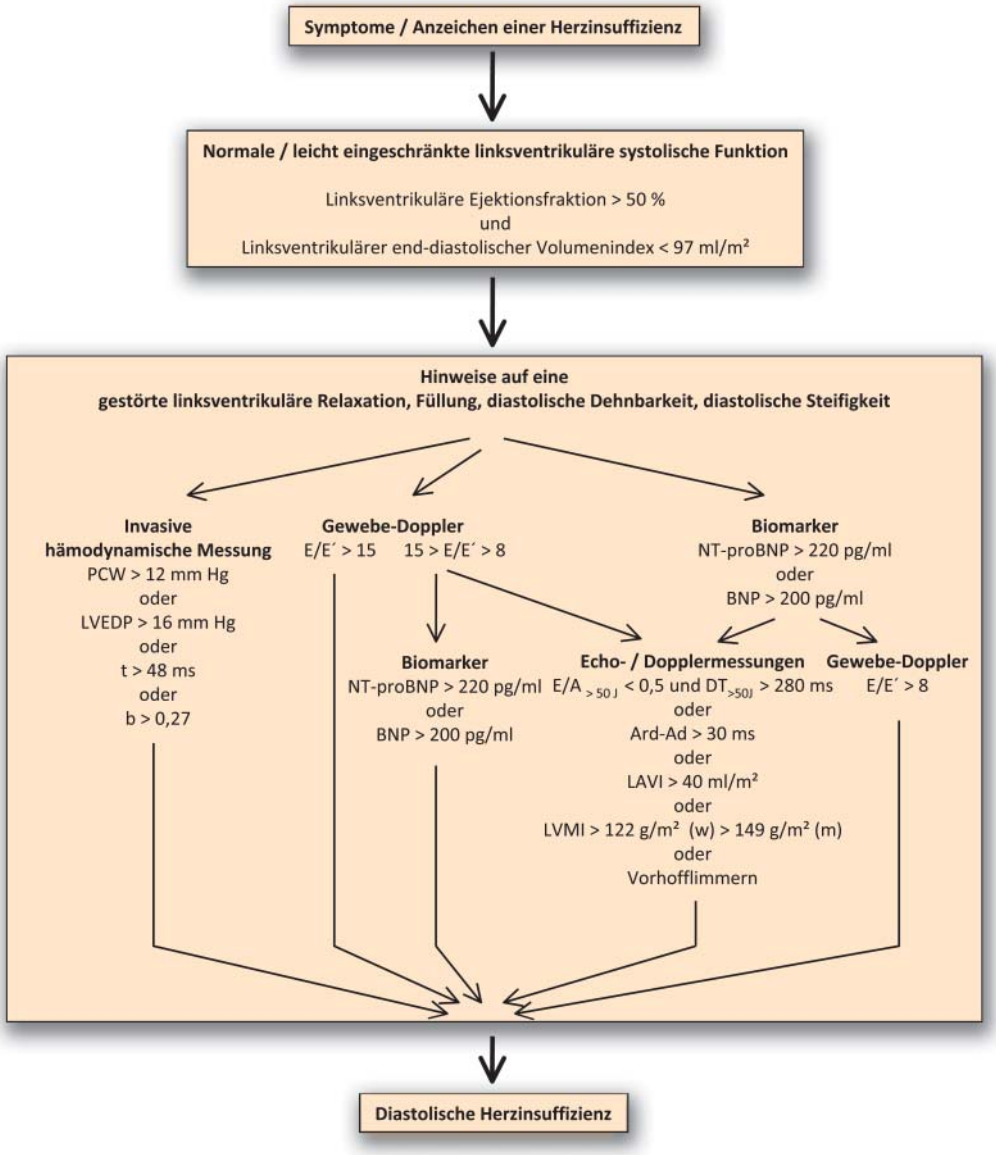


Abbildung 3: Algorithmus zur Abklärung einer diastolischen Herzinsuffizienz. Aus [Paulus WJ et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28 (20): 2539–50, by permission of the European Society of Cardiology].

PCW: pulmonal-kapillärer Verschlussdruck; **LVEDP:** linksventrikulärer enddiastolischer Druck; **t:** Zeitkonstante der linksventrikulären Relaxation; **b:** Konstante der linksventrikulären Kammersteifigkeit; **E:** Maximalgeschwindigkeit des frühdiastolischen, transmitralen Einstroms; **E':** maximale frühdiastolische Geschwindigkeit des Myokards auf Höhe des Mitralklappenrings (Gewebe-Doppler); **NT-proBNP/ BNP:** N-terminal-pro Brain Natriuretic Peptide; **E/A:** Verhältnis der Maximalgeschwindigkeiten des frühdiastolischen und des atrialen transmitralen Einstroms; **DT:** Dezelerationszeit; **Ard:** Dauer des reversen Pulmonalenvenenflusses der atrialen Systole; **Ad:** Dauer der A-Welle; **LAVI:** linksatrialer Volumenindex; **LVMI:** linksventrikulärer Massenindex.

ein unerwartetes inverses Verhältnis zwischen HbA_{1c}-Spiegeln (< 7 %) und Mortalität bei Patienten mit Diabetes und fortgeschrittener systolischer Herzinsuffizienz [45]. Derzeitige Therapieempfehlungen beruhen auf Subgruppenanalysen der großen Herzinsuffizienzstudien. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass eine normnahe Blutzuckereinstellung in der Frühphase einen günstigen Einfluss auf die myokardiale Dysfunktion hat. Eine Optimierung der Blutzuckereinstellung korreliert mit einer Verbesserung der echokardiographisch gemessenen diastolischen Myokardfunktion [46–48]. Prospektive Studien zur Frage, welches blutzuckersenkende Prinzip die Prognose herzinsuffizienter Diabetiker am günstigsten beeinflusst, liegen nicht vor. Eine Insulin-Therapie zeigte in einigen Studien eine signifikant höhere Mortalität im Vergleich zu einer oralen Blutzuckersenkung, in anderen bestand kein Mortalitätsunterschied [49, 50]. Insulinsensitizer wie Glitazone und Metformin sind anti-hyperglykämische Substanzen mit gefäßprotektiven Eigenschaften. Allerdings ist der Einsatz von Glitazonen bei Patienten mit Herzinsuffizienz wegen der hierunter beobachteten Wasserretention problematisch. In einer retrospektiven Analyse (Typ-2-Diabetiker, n = 33.544) zeigte sich unter einer Glitazon-Therapie ein Risiko für die Entwicklung einer neuen Herzinsuffizienz von 8,2 % gegenüber 5,3 % in der Vergleichsgruppe ohne Glitazone [51]. Dem gegenüber steht die Beobachtung einer signifikanten Mortalitätsreduktion um 17 % und eines Hospitalisationsrisikos wegen einer Herzinsuffizienz von 13 % in einer Metaanalyse mit insgesamt 22.476 herzinsuffizienten Diabetikern [52]. In einer Kohortenstudie an 23.440 Diabetikern, die neu auf ein Antidiabetikum (Pioglitazon, Metformin, Sulfonylharnstoff, Insulin) eingestellt wurden, zeigte sich kein erhöhtes Herzinsuffizienzrisiko für Pioglitazon [53]. Die Behandlung mit Metformin gilt bei Patienten mit Herzinsuffizienz wegen des Risikos einer Laktatazidose als kritisch. Allerdings liegen mehrere Studien vor, die eine positive Wirkung einer Metformin-Therapie auf Mortalität und Morbidität ausweisen [50, 54]. In einer retrospektiven Analyse zeigte sich auch bei Diabetikern mit Myokardinfarkt und

höhergradig eingeschränkter linksventrikulärer Funktion unter einer Metformin-Therapie keine erhöhte 1-Jahres-Mortalität im Vergleich zu anderen Anti-Diabetika [55]. Neue medikamentöse Therapieansätze, wie z. B. eine Behandlung mit GLP-1 oder die Hemmung der Fettsäure-β-Oxidation, führten zu einer Verbesserung kardialer Funktionsparameter [56, 57].

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System spielt in der Pathogenese der diabetischen Kardiomyopathie und der diastolischen Dysfunktion eine wichtige Rolle. Tierexperimentell konnte eine günstige Wirkung von ACE-Hemmern hinsichtlich der Verhinderung einer Myokardfibrose, einer kardialen Hypertrophie und einer myokardialen Dysfunktion belegt werden [58, 59]. Der Angiotensin-Rezeptorblocker Candesartan führte über eine verminderte Kollagensynthese und einen gesteigerten Kollagenabbau zu einer Verbesserung echokardiographisch bestimmter, diastolischer Funktionsparameter bei asymptomatischen Diabetikern [60]. Auch Aldosteron-Antagonisten zeigten eine günstige Wirkung auf kardiale Hypertrophie und Fibrose [61].

Die „kardiologischen" Therapieempfehlungen bei diastolischer Herzinsuffizienz basieren auf Subgruppenanalysen großer Interventionsstudien, in denen Diabetiker einen Anteil von ca. 25–30 % ausmachen [62]. Ein wesentliches Therapieziel stellt die Rückbildung der linksventrikulären Hypertrophie durch Einwirkung auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System dar. ACE-Hemmer und Angiotensin-1-Rezeptorblocker führen zu einer Abnahme der linksventrikulären Hypertrophie und Fibrose und vermindern die kardiale Steifigkeit [63–65]. Diabetiker profitieren in hohem Maße von einer ACE-Hemmer-Therapie, durch die in einer Metaanalyse die Mortalität um 16 % reduziert werden konnte und damit genauso wirksam wie bei Nicht-Diabetikern war [66]. In der RENAAL- und LIFE-Studie wurde die Hospitalisation wegen einer neu aufgetretenen Herzinsuffizienz bei Diabetikern unter einer Therapie mit Losartan im Vergleich zu Atenolol bzw. Placebo untersucht. In beiden Studien senkte Losartan die Hospitalisationshäufigkeit signifikant [67]. Die „CHARM Preserved"-Studie ist die erste große Studie, die die Wirkung des AT1-Rezeptorblockers Candesartan bei diastolischer Herzinsuffizienz untersuchte. Candesartan senkte das Risiko für Tod oder Hospitalisation um 11 % und verfehlte damit knapp das Signifikanzniveau [68]. Der günstige Effekt von Betablockern in der Behandlung der diastolischen Dysfunktion beruht auf einer Verlängerung der diastolischen Füllungszeit und Abschirmung gegen neurohumorale Stimulation. Metoprolol verminderte in der MERIT-HF-Studie das Risiko für Hospitalisation um 37 % in der Gruppe der Diabetiker. Zusammen mit den gepoolten Daten aus anderen Betablockerstudien ergab sich insgesamt eine Absenkung der Mortalität um 25 % [69].

Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt. Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen oder persönlichen Beziehungen zu Dritten haben, deren Interessen das Manuskript positiv oder negativ beeinflusst haben könnten.

Relevanz für die Praxis

Diabetiker haben durch die Entwicklung einer diabetischen Kardiomyopathie, die eine eigenständige strukturelle und funktionelle Störung des Myokards darstellt, ein 4–5-fach erhöhtes Herzinsuffizienzrisiko. Die diastolische Dysfunktion ist ein frühes Zeichen der myokardialen Schädigung, die mittels Echokardiographie und BNP-Bestimmung sicher diagnostiziert werden kann. Eine frühzeitige Behandlung ist prognostisch wichtig. Sie umfasst neben einer optimalen Blutzucker- und Blutdruckeinstellung eine Herzinsuffizienztherapie vorzugsweise mit ACE-Hemmern, Angiotensin-1-Rezeptorantagonisten und Beta-Rezeptorblockern.

Literatur:

1. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. Am J Cardiol 1974; 34: 29–34.
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ 2000; 321: 405–12.
3. Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the Cardiovascular Health Study. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1628–37.
4. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. Diabetes Care 2004; 27: 1879–84.
5. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. Am Heart J 1991; 121: 951–7.
6. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, et al. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. Am J Cardiol 1972; 30: 595–602.
7. Khavandi K, Khavandi A, Asghar O, et al. Diabetic cardiomyopathy – a distinct disease? Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2009; 23: 347–60.
8. Nakai H, Takeuchi M, Nishikage T, et al. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic diabetic patients assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography: correlation with diabetic duration. Eur J Echocardiogr 2009; 10: 926–32.
9. Lee M, Gardin JM, Lynch JC, et al. Diabetes mellitus and echocardiographic left ventricular function in free-living elderly men and women: The Cardiovascular Health Study. Am Heart J 1997; 133: 36–43.
10. Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. Circulation 2000; 101: 2271–6.
11. Liu JE, Palmieri V, Roman MJ, et al. The impact of diabetes on left ventricular filling pattern in normotensive and hypertensive adults: the Strong Heart Study. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1943–9.
12. Rodrigues B, Cam MC, McNeill JH. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. Mol Cell Biochem 1998; 180: 53–7.
13. Russell RR 3rd, Yin R, Caplan MJ, et al. Additive effects of hyperinsulinemia and ischemia on myocardial GLUT1 and GLUT4 translocation in vivo. Circulation 1998; 98: 2180–6.
14. Liedtke AJ, DeMaison L, Eggleston AM, et al. Changes in substrate metabolism and effects of excess fatty acids in reperfused myocardium. Circ Res 1988; 62: 535–42.
15. Malhotra A, Sanghi V. Regulation of contractile proteins in diabetic heart. Cardiovasc Res 1997; 34: 34–40.
16. Abe T, Ohga Y, Tabayashi N, et al. Left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus model rats. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2002; 282: H138–H148.
17. Wold LE, Ceylan-Isik AF, Ren J. Oxidative stress and stress signaling: menace of diabetic cardiomyopathy. Acta Pharmacol Sin 2005; 26: 908–17.
18. Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, et al. Myocardial cell death in human diabetes. Circ Res 2000; 87: 1123–32.
19. Chen S, Evans T, Mukherjee K, et al. Diabetes-induced myocardial structural changes: role of endothelin-1 and its receptors. J Mol Cell Cardiol 2000; 32: 1621–9.
20. Avendano GF, Agarwal RK, Bashey RI, et al. Effects of glucose intolerance on myocardial function and collagen-linked glycation. Diabetes 1999; 48: 1443–7.
21. Berg TJ, Snorgaard O, Faber J, et al. Serum levels of advanced glycation end products are associated with left ventricular diastolic function in patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 1999; 22: 1186–90.
22. Zieman SJ, Kass DA. Advanced glycation endproduct crosslinking in the cardiovascular system: potential therapeutic target for cardiovascular disease. Drugs 2004; 64: 459–70.
23. Islam KN, Takahashi M, Higashiyama S, et al. Fragmentation of ceruloplasmin following non-enzymatic glycation reaction. J Biochem 1995; 118: 1054–60.
24. Yim MB, Yim HS, Lee C, et al. Protein glycation: creation of catalytic sites for free radical generation. Ann N Y Acad Sci 2001; 928: 48–53.
25. Bisognano JD, Weinberger HD, Bohlmeyer TJ, et al. Myocardial-directed overexpression of the human beta(1)-adrenergic receptor in transgenic mice. J Mol Cell Cardiol 2000; 32: 817–30.
26. Rota M, LeCapitaine N, Hosoda T, et al. Diabetes promotes cardiac stem cell aging and heart failure, which are prevented by deletion of the p66shc gene. Circ Res 2006; 99: 42–52.
27. Park JY, Takahara N, Gabriele A, et al. Induction of endothelin-1 expression by glucose: an effect of protein kinase C activation. Diabetes 2000; 49: 1239–48.

28. Tesfamariam B, Brown ML, Cohen RA. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. J Clin Invest 1991; 87: 1643–8.

29. Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. N Engl J Med 2006; 355: 260–9.

30. Fang ZY, Yuda S, Anderson V, et al. Echocardiographic detection of early diabetic myocardial disease. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 611–7.

31. Mandinov L, Eberli FR, Seiler C, et al. Diastolic heart failure. Cardiovasc Res 2000; 45: 813–25.

32. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1527–33.

33. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, et al. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. Am J Cardiol 2004; 93: 870–5.

34. Di Bonito P, Moio N, Cavuto L, et al. Early detection of diabetic cardiomyopathy: usefulness of tissue Doppler imaging. Diabet Med 2005; 22: 1720–5.

35. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. J Am Coll Cardiol 2010; 55: 300–5.

36. Vizzardi E, Bonadei I, Teli M, et al. [Usefulness of left atrial diametres and volumes for the evaluation of left ventricular diastolic function]. Recenti Prog Med 2009; 100: 294–8.

37. Magnusson M, Melander O, Israelsson B, et al. Elevated plasma levels of Nt-pro BNP in patients with type 2 diabetes without overt cardiovascular disease. Diabetes Care 2004; 27: 1929–35.

38. Bhalla MA, Chiang A, Epshteyn VA, et al. Prognostic role of B-type natriuretic peptide levels in patients with type 2 diabetes mellitus. J Am Coll Cardiol 2004; 44: 1047–52.

39. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al. Bedside B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 2010–7.

40. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 379–85.

41. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2007; 28: 2539–50.

42. Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M, et al. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 771–7.

43. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW, et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. Diabetes Care 2004; 27: 699–703.

44. Berry C, Brett M, Stevenson K, et al. Nature and prognostic importance of abnormal glucose tolerance and diabetes in acute heart failure. Heart 2008; 94: 296–304.

45. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. An unexpected inverse relationship between HbA1c levels and mortality in patients with diabetes and advanced systolic heart failure. Am Heart J 2006; 151: 91.

46. von Bibra H, Siegmund T, Hansen A, et al. [Augmentation of myocardial function by improved glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus]. Dtsch Med Wochenschr 2007; 132: 729–34.

47. von Bibra H, Hansen A, Dounis V, et al. Augmented metabolic control improves myocardial diastolic function and perfusion in patients with non-insulin dependent diabetes. Heart 2004; 90: 1483–4.

48. Konduracka E, Gackowski A, Rostoff P, et al. Diabetes-specific cardiomyopathy in type 1 diabetes mellitus: no evidence for its occurrence in the era of intensive insulin therapy. Eur Heart J 2007; 28: 2465–71.

49. Murcia AM, Hennekens CH, Lamas GA, et al. Impact of diabetes on mortality in patients with myocardial infarction and left ventricular dysfunction. Arch Intern Med 2004; 164: 2273–9.

50. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure: an observational study. Circulation 2005; 111: 583–90.

51. Delea TE, Edelsberg JS, Hagiwara M, et al. Use of thiazolidinediones and risk of heart failure in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. Diabetes Care 2003; 26: 2983–9.

52. Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. BMJ 2007; 335: 497.

53. Karter AJ, Ahmed AT, Liu J, et al. Pioglitazone initiation and subsequent hospitalization for congestive heart failure. Diabet Med 2005; 22: 986–93.

54. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. Diabetes Care 2005; 28: 2345–51.

55. Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, et al. Insulin-sensitizing antihyperglycemic drugs and mortality after acute myocardial infarction: insights from the National Heart Care Project. Diabetes Care 2005; 28: 1680–9.

56. Thrainsdottir I, Malmberg K, Olsson A, et al. Initial experience with GLP-1 treatment on metabolic control and myocardial function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure. Diab Vasc Dis Res 2004; 1: 40–3.

57. Fragasso G, Palloshi A, Puccetti P, et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 2006; 48: 992–8.

58. Rosen R, Rump AF, Rosen P. The ACE-inhibitor captopril improves myocardial perfusion in spontaneously diabetic (BB) rats. Diabetologia 1995; 38: 509–17.

59. Al-Shafei AI, Wise RG, Gresham GA, et al. Magnetic resonance imaging analysis of cardiac cycle events in diabetic rats: the effect of angiotensin-converting enzyme inhibition. J Physiol 2002; 538: 555–72.

60. Kawasaki D, Kosugi K, Waki H, et al. Role of activated renin-angiotensin system in myocardial fibrosis and left ventricular diastolic dysfunction in diabetic patients-reversal by chronic angiotensin II type 1A receptor blockade. Circ J 2007; 71: 524–9.

61. Orea-Tejeda A, Colin-Ramirez E, Castillo-Martinez L, et al. Aldosterone receptor antagonists induce favorable cardiac remodeling in diastolic heart failure patients. Rev Invest Clin 2007; 59: 103–7.

62. Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, et al. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. Am J Cardiol 1996; 77: 1017–20.

63. Dahlof B. Left ventricular hypertrophy and angiotensin II antagonists. Am J Hypertens 2001; 14: 174–82.

64. Dahlof B, Zanchetti A, Diez J, et al. Effects of losartan and atenolol on left ventricular mass and neurohormonal profile in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. J Hypertens 2002; 20: 1855–64.

65. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. JAMA 1996; 275: 1507–13.

66. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 1529–38.

67. Carr AA, Kowey PR, Devereux RB, et al. Hospitalizations for new heart failure among subjects with diabetes mellitus in the RENAAL and LIFE studies. Am J Cardiol 2005; 96: 1530–6.

68. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. Lancet 2003; 362: 777–81.

69. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, et al. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. Am Heart J 2005; 149: 159–67.

PD Dr. med. Claudius Teupe



Studium an der Universität Münster/Westfalen. Facharztausbildung an der Universitätsklinik Frankfurt/Main. 1997–1998 Research Fellow (DFG-Stipendiat), Cardiovascular Imaging Center, Tufts Medical Center, Boston, USA. 2001 Facharzt für Innere Medizin. 2003 Schwerpunktbezeichnung Kardiologie. 2003 Habilitation in Innerer Medizin. 2004 Zusatzbezeichnung Spezielle internistische Intensivmedizin. 2003–2005 Oberarzt der Medizinischen Klinik III–Kardiologie der Universität Frankfurt; seit 2005 Chefarzt der Medizinischen Klinik im Krankenhaus Sachsenhausen (Carl-v.-Noorden-Klinik), Frankfurt.

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**