

CME

– zertifizierte Fortbildung –

Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz – tödliches Duo

Diabetes mellitus Typ 2 und Herzinsuffizienz beeinflussen sich gegenseitig.



B. Stratmann¹



Y.H. Lee-Barkey¹



D. Tschöpe^{1,2}

Zwischen einem Diabetes mellitus Typ 2 und einer Herzinsuffizienz gibt es einen bidirektionalen Zusammenhang. Einen Überblick darüber, welche Pathomechanismen, z. B. metabolische, dem zugrunde liegen und welche Auswirkungen das auf therapeutische Entscheidungen hat, gibt diese Fortbildung.

Einleitung

Epidemiologische Daten belegen einen engen, bidirektionalen Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Herzinsuffizienz. Der metabolischen Komponente kommt in der Krankheitsentwicklung und Prognose eine zentrale Bedeutung zu. Liegen beide Erkrankungen in Kombination vor, ist die Prognose deutlich verschlechtert. Daher erscheint es therapeutisch sinnvoll, neben der Stoffwechsoptimierung nicht nur auf klassische kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität zu fokussieren, sondern die Herzinsuffizienz als kli-

nisch relevanten und die Lebensqualität beeinflussenden Endpunkt diagnostisch zu erfassen und frühzeitig zu behandeln. Nur so kann das rasche Voranschreiten der Erkrankung mit extrem schlechter 3-Jahres-Prognose auf Dauer günstig beeinflusst werden. Die vorliegende Arbeit gibt einen Überblick über Epidemiologie, Pathophysiologie und Prognose von Diabetes und Herzinsuffizienz. Aktuelle Aspekte der Herzinsuffizienz-Therapie bei Diabetes sowie der Diabetes-Therapie bei Herzinsuffizienz werden diskutiert.

Epidemiologische Aspekte

Neben dem akuten Gefäßereignis ist das Vorliegen einer Herzinsuffizienz bedeutend für die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Bei diesen Patienten wird die Diagnose Herzinsuffizienz bis zu 5-mal häufiger gestellt als bei Patienten ohne Diabetes. Das Krankheitsbild ist bereits seit 1881 bekannt, als Mayer postulierte, dass die Herzinsuffizienz eine „häufige und bemerkenswerte

Komplikation des Diabetes mellitus“ sei, die „auf eine Abnormalität im Metabolismus“ zurückgeführt werden kann (1). Rubler et al. bezeichneten dieses Krankheitsbild später als „diabetische Kardiomyopathie“ und konnten anhand von Post-mortem-Analysen zeigen, dass sich diese Form der Herzinsuffizienz unabhängig von koronarer Herzkrankheit (KHK), Klappenerkrankung und Bluthochdruck entwickelt (2). Im Jahr 2013 definierten die American Heart Association (AHA) und die European Society of Cardiology (ESC) zusammen mit der European Association for the Study of Diabetes (EASD) schließlich die diabetische Kardiomyopathie als eine klinische Situation, in der ventrikuläre Dysfunktion in Abwesenheit von Bluthochdruck und Koronarsklerose bei Diabetespatienten zu beobachten sei (3).

Die echokardiographische Untersuchung des Herzens, die u. a. Aussagen über Wanddicke und linksventrikuläre Auswurfleistung erlaubt, ist eine wesentliche Untersuchungsmethode zum Erfassen der reduzierten Herzleistung. Dabei wurde bis vor kurzem zwischen Herzinsuffizienz mit erhaltener (heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF) und Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF) unterschieden. Die neuen Leitlinien der ESC führten aktuell zusätzlich den Begriff der HFmrEF (heart failure with midrange ejection fraction) ein, um so Patienten mit Herzinsuffizienz und einer Ejekti-

1) Herz- und Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen

2) Stiftung „Der herzkranke Diabetiker“, Bad Oeynhausen

onsfraktion zwischen 40 und 49 % zu beschreiben (4).

Metabolische Aspekte

Schon das Vorhandensein einer gestörten Nüchtern glukose (Prädiabetes) prädestiniert für ein erhöhtes Wahrscheinlichkeitsrisiko (1,2- bis 1,7-fach erhöhtes Risiko) zur Entwicklung einer Herzinsuffizienz auch nach Korrektur für klassische Risikofaktoren wie Alter. Die Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), die 6 814 Patienten mit KHK einschloss und über 4 Jahre die Inzidenz der Herzinsuffizienz in Abhängigkeit vom Vorliegen eines Metabolischen Syndroms untersuchte, belegte die Assoziation von Komponenten des Metabolischen Syndroms mit einem erhöhten Risiko für eine Herzinsuffizienz. Zwei Drittel der Patienten entwickelten im Verlauf eine HF_rEF, wobei das Risiko für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz in den prädiabetischen Stadien niedriger war als bei Patienten mit diagnostiziertem, behandeltem Diabetes (5). Aus der Kaiser-Permanente-Northwest-Datenbank sind Verlaufsdaten über insgesamt 6 Jahre von über 8 000 Patienten mit Diabetes und ebenso vielen gematchten, nichtdiabetischen Individuen ohne Herzinsuffizienz bei Studienbeginn verfügbar. Herzinsuffizienz als neue Diagnose trat mit einer Häufigkeit von 30,6 auf 1 000 Personenjahre bei diabetischen Patienten und bei 12,4 pro 1 000 Patientenjahre bei nichtdiabetischen Studienteilnehmern auf (6). Eine vergleichbare Datenlage ergibt sich in der Heart and Soul Study, die im Ergebnis eine Verdopplung des Risikos einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes im Vergleich zu Nichtdiabetikern mit stabiler KHK belegen konnte (7). Die Posthoc-Analyse der Patienten im Präventionsarm der Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD-P-Studie), in der asymptomatische Patienten mit linksventrikulärer Ejektionsfraktion (LVEF) < 35 % eingeschlossen wurden, zeigt eine Verdopplung des Risikos für Herzinsuffizienz bei vorliegendem Diabetes mellitus (8). Diese Studien ergänzen Daten aus klassischen epidemiologischen Erhebungen wie The Framingham Study, UK Prospective Diabetes Study

(UKPDS), Cardiovascular Health Study, Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) und Euro Heart Failure Surveys, die das gehäufte Auftreten von Herzinsuffizienz bei Diabetikern ebenfalls beschreiben (Übersicht bei [9]). Die UKPDS zeigt einen Anstieg von etwa 2,3 Herzinsuffizienz-assoziierten Ereignissen pro 100 Patientenjahre bei einem durchschnittlichen HbA_{1c} von 6 %; bei HbA_{1c}-Werten um 10 % beträgt die Ereignisrate sogar 11,9 pro 100 Patientenjahre. Mit jedem Prozentpunkt-Anstieg im HbA_{1c} steigt die Rate der herzinsuffizienten Patienten um 8 %. Die Prävalenz der Herzinsuffizienz bei Diabetikern ist hoch, nimmt mit dem Alter weiter zu und ist zudem häufig mit einer KHK assoziiert. Betroffene haben mit einem medianen Überleben von 3,6 vs. 5,4 Jahren eine deutlich reduzierte Prognose (10, 11).

Werden umgekehrt die Daten aus Herzinsuffizienz-Studien und -Registern bezüglich des Glukosestoffwechsels analysiert, so zeigt sich eine deutliche Häufung einer wenigstens prädiabetischen Stoffwechsellage bei den herzinsuffizienten Patienten mit maßgeblichem Einfluss auf die Prognose. Daten aus verschiedenen Registerstudien beschreiben eine Prävalenz des Diabetes bei Herzinsuffizienz-Patienten zwischen 24 % (Olmsted County) und 38 % (Medicare Beneficiaries) (12, 13). Die Angiotensin-Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure (PARADIGM HF)-Studie als neuere einflussreiche Studie zur Therapie der Herzinsuffizienz schloss Patienten ohne besondere Berücksichtigung des Diabetesstatus ein. In der genaueren Untersuchung der Patienten erwiesen sich 35 % als bereits bekannte Diabetiker, während weitere 38 % neu diagnostiziert wurden, entweder als manifeste Diabetiker oder Patienten mit Prädiabetes (14).

Pathobiochemische Aspekte

Die diabetische Kardiopathie stellt sich als Konglomerat verschiedener Schädigungseinflüsse dar. Neben funktionellen Einbußen wie endotheliale Dysfunktion als Vorstufe der Atherosklerose sowie Mikro- und Makroangiopathie spie-

len periphere Insulinresistenz, strukturelle Komponenten wie linksventrikuläre Hypertrophie, myokardiale Fibrose, beschleunigte Koronarsklerose, elektrophysiologische Defekte, Kalziumüberladung, Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems und Sympathikus-Aktivierung eine Rolle. Sowohl metabolische als auch strukturelle Gründe sind dafür von Relevanz. Eine subklinisch zu beobachtende Füllungsstörung im Sinne einer diastolischen Dysfunktion entwickelt sich dabei zur HF_pEF, die in der weiteren Entwicklung eine systolische Füllungsstörung (systolische Dysfunktion) mit Ausbildung einer HF_rEF zur Folge hat. Die Fixierung auf Fettsäuresubstrate und unzureichende Anpassung des sonst sehr dynamischen Substratflusses bei fehlender oder reduzierter Insulinsensitivität bewirkt in den Herzen der Patienten mit Diabetes mellitus eine unzureichende Stoffwechsellage an die Bedarfssituation. Zusätzlich ist in der mitochondrialen Atmungskette eine zunehmend ineffizientere ATP-Gewinnung zu beobachten, die im Wesentlichen auf der vermehrten Wärmegewinnung durch Entkopplung der Atmungskette (ox. Radikale und mitochondrialer Stress) beruht.

Die Akkumulation von Produkten aus dem Lipid- und Glukosestoffwechsel (Lipo- und Glukotoxizität, Bildung von Advanced Glycation Endproducts [AGEs]) verschlechtert die Energiesituation des Herzens. Sie trägt zudem direkt zu einem strukturellen Umbau des Herzens bei („Steatosis cordis“, beschleunigte Koronarsklerose). Diese Prozesse führen zur diabetischen Kardiomyopathie, die definitionsgemäß unabhängig von atherosklerotischen Veränderungen ist (9, 15). Reaktive Metabolite des Glukosestoffwechsels sind im Rahmen der diabetischen Kardiomyopathie vermehrt im Herzmuskel nachweisbar und tragen zur strukturellen sowie funktionellen Leistungseinbuße bei. Methylglyoxal als reaktives Dicarbonylprodukt kann in der Glykolyse durch nichtenzymatische Dephosphorylierung spontan entstehen und wird bei Diabetes nicht adäquat durch das Glyoxalase-System entgiftet. Direkte Proteinmodifikationen wie HSP27-Modifikation in den Glanzstreifen des Herzens sind so nachweisbar (16). Carboxymethyl-

lysin als wichtiges AGE konnte in einer Untersuchung als starker Prädiktor für den kombinierten Endpunkt Tod, Herztransplantation, ischämisches kardiovaskuläres Ereignis und Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz nach Adjustierung für die Risikofaktoren Alter, Geschlecht und anderen Herzinsuffizienz-assoziierten Risikofaktoren bestätigt werden (17).

Patientenrelevante Aspekte

Das Risiko für die klassischen Endpunkte Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz und Mortalität sind bei gleichzeitigem Vorliegen eines Diabetes mellitus signifikant erhöht. Daten dazu sind neben den bereits erwähnten Studien speziell aus der Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide in Congestive Heart Failure (DiaMonD-CHF)-Studie zugänglich, die bei fast 5 500 Patienten, die aufgrund von kongestiver Herzinsuffizienz hospitalisiert wurden, den Einfluss von Diabetes auf die Mortalität untersuchte. Die 1-Jahres-Mortalität betrug 31 %, nach 3 Jahren waren 50 % aller Patienten mit Diabetes mellitus verstorben; diese Zahlen liegen deutlich über der Mortalitätsprognose für Stoffwechselgesunde (10). Weitere große Studien wie die Candesartan in Heart failure – Assessment of Mortality and Morbidity (CHARM)-Studie bestätigen diese ernüchternden Zahlen, wobei insbesondere CHARM zeigt, dass die schlechtere Prognose (40 % kumulatives Risiko für Rehospitalisierung bzw. kardiovaskulären Tod) sowohl für HFpEF- als auch für HFrfEF-Patienten gilt. Patienten mit Diabetes und eingeschränkter LVEF wiesen das höchste Risiko für beide Endpunkte auf, gefolgt von Patienten mit Diabetes und erhaltener LVEF: 58,6 auf 1 000 Patientenjahre für HFpEF vs. 119,1 auf 1 000 Patientenjahre für HFrfEF für Mortalität und 116,6 auf 1 000 Patientenjahre bei HFpEF vs. 154,4 auf 1 000 Patientenjahre bei HFrfEF für die erste Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz. Das Risiko eines Diabetikers, einen dieser Endpunkte zu erleiden, lag etwa doppelt so hoch

wie das eines Stoffwechselgesunden (18). Das Risiko für eine Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz oder kardiovaskulären Tod liegt diesen Daten zufolge zwischen 12 und 15 % innerhalb eines Jahres.

Die Diagnostik der diabetischen Herzinsuffizienz unterscheidet sich aufgrund der vergleichbaren Symptomatik nicht von der der klassischen Herzinsuffizienz-Diagnostik. Gemäß Leitlinien gehören Symptomerhebung, körperliche Untersuchung und Bestimmung natriuretischer Peptide (BNP, brain natriuretic peptide) ebenso zum Grundrepertoire wie EKG und Echokardiographie. Bei Vorliegen einer HFrfEF können weitere Bildgebungsverfahren wie Koronarangiographie und Rechtsherzkatheteruntersuchung notwendig sein. In der Differentialdiagnostik muss an eine mögliche Myokarditis gedacht werden. Zur Charakterisierung und Diagnose einer HFpEF zählen gemäß Leitlinie eine sorgfältige Symptomerhebung, nach neuer Definition LVEF $\geq 50\%$ für HFpEF oder 40 bis 49 % für HFmrEF, BNP > 35 pg/ml und/oder NT-proBNP (N-terminales Propeptid BNP) > 125 pg/ml (bei gleichzeitigem Vorliegen von Vorhofflimmern entsprechend höhere Werte für NT-proBNP) sowie objektive Nachweise funktioneller oder struktureller Veränderungen (z. B. linksventrikuläre Hypertrophie, Vergrößerung des linken Vorhofs und zusätzliche echokardiographische Parameter wie ein linksatrialer Volumenindex oder linksventrikulärer Massenindex); Zeichen der diastolischen Dysfunktion (4).

Therapeutische Aspekte

Therapie der Herzinsuffizienz

Die Therapie der Herzinsuffizienz und damit die Prognose hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert (19). Die Behandlung unterscheidet sich nicht zwischen Diabetikern und Stoffwechselgesunden. Für Patienten mit HFpEF existieren keine festgelegten therapeutischen Konzepte, die eine Reduktion der Mortalität und der Morbidität gezeigt haben. Die Leitlinienempfehlung beschränkt sich hier

auf symptomkontrollierende Maßnahmen und stellt die Behandlung der Komorbiditäten wie Hypertonie, chronische Nierenerkrankung oder chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) in den Vordergrund. Eine Diurese-Therapie ist für symptomatische Patienten obligat (4).

Bei symptomatischen Herzinsuffizienz-Patienten in den NYHA (New York Heart Association)-Klassen II bis IV und eingeschränkter LVEF ($< 40\%$) wird die Gabe von ACE (Angiotensin-Converting Enzyme)-Hemmern (alternativ Sartane) und Betablockern mit Titration zur maximal tolerierten Dosis empfohlen. Besonders Patienten mit Diabetes profitieren hier stärker vom ACE-Inhibitor-Einsatz. Bei Patienten, die unter dieser Therapie noch Symptome und eine LVEF von 35 % oder weniger aufweisen, wird die zusätzliche Gabe von Mineralokortikoid-Rezeptor-Antagonisten empfohlen. Sollten die Patienten weiter symptomatisch sein, kann bei Patienten, die ACE-Hemmer oder Sartane tolerieren, ein Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor (ARNI) als Ersatz für diese Substanzen zur Therapieescalation eingesetzt werden. Bei Patienten im Sinusrhythmus und mit einer QRS-Dauer von mehr als 130 ms ist eine CRT (kardiale Resynchronisations-Therapie) zu erwägen. Für Patienten im Sinusrhythmus und mit einer Herzfrequenz von mindestens 70 Schlägen/min kann Ivabradin eingesetzt werden. Zusätzlich sollten alle Patienten mit Symptomen und Zeichen der Stauung eine Diuretika-Therapie erhalten. Gemäß aktueller Leitlinie sollte bei Patienten, die auch nach Optimierung der medikamentösen Therapie eine LVEF von 35 % oder weniger aufweisen, primärprophylaktisch der Einsatz eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD) erwogen werden (4).

Antidiabetische Therapie

Die alleinige Lebensstil-Intervention hat in der Action for Health in Diabetes (Look-AHEAD)-Studie bei über 5 000 übergewichtigen Patienten trotz Gewichtsverlusts, verbesserter physikalischer Fitness und gebesserten HbA_{1c}-Werts keine signifikante Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse oder von

Herzinsuffizienz-Symptomen zur Folge gehabt (20). Erst ein Körpergewichtsverlust von mindestens 10 % Körpergewicht innerhalb des ersten Jahres hat das kardiovaskuläre Outcome positiv beeinflusst. Eine verbesserte physikalische Fitness von mehr als 2 metabolischen Äquivalenten hat zu einem positiven Effekt des die Herzinsuffizienz beinhalten den sekundären Endpunkts, nicht aber des MACE-3 (Major Adverse Cardiac Events 3) geführt (21). Symptome einer metabolisch induzierten linksventrikulären Dysfunktion können durch erfolgreiche Lebensstilmodifikation-Intervention verbessert werden.

Die intensivierete glykämische Kontrolle und ihre Bedeutung für kardiovaskuläre Endpunkte war Ziel großer Studien wie UKPDS (22), Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) (23), Action in Diabetes and Vascular Disease – Preterax and Damicron Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) (24) und Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) (25). Zwar wurde das Herzinfarktrisiko gesenkt, nicht jedoch kardiovaskuläre Mortalität bzw. Herzinsuffizienz-Prävalenz. Die Therapieintensivierung hatte einen Anstieg der Rate Hypoglykämie-bedingter schwerwiegender Ereignisse zur Folge. Individualisierte und Risiko- bzw. Ereignis-adaptierte Therapieregimes sind zu bevorzugen. Verschiedenste Antidiabetika stehen dafür zur Verfügung, auf die im Folgenden eingegangen werden soll.

Metformin

Nach wie vor ist Metformin Erstlinien-Therapie in der Behandlung des Typ-2-Diabetes. Die Anwendungsbegrenzung für Patienten mit Herzinsuffizienz aufgrund einer möglichen Laktatazidose bei hämodynamischer Einschränkung hat sich als nicht zutreffend erwiesen, so dass Metformin bei Patienten mit Insulinresistenz und Herzinsuffizienz im Rahmen der prospektiven Effect of Metformin in Insulinresistant Patients with Heart Failure with reduced Ejection Fraction (METRIS-HF-DZHK18)-Studie gezielt evaluiert wird. Auch die Anwendungsbegrenzung bei reduzierter Nierenfunktion wurde bis auf 45 ml/min gelockert, so dass dieses Medikament einer breiteren Anzahl von Patienten zur Verfügung steht.

Sulfonylharnstoffe/Insulin

Zum Einsatz von Sulfonylharnstoffen und Insulin bei Patienten mit Herzinsuffizienz existieren wenige, widersprüchliche Daten. In der UKPDS-33, die Sulfonylharnstoffe bzw. Insulin gegen eine Ernährungstherapie bei neudiagnostizierten Typ-2-Diabetikern verglich, wurde kein Unterschied in der Ereignisrate bzgl. Herzinsuffizienz festgestellt (26). Aus dem Vergleich von Gliptinen mit Sulfonylharnstoffen als Zusatztherapie zu Metformin ergab sich, dass Gliptine den Sulfonylharnstoffen in puncto MACE-3 und Tod jeglicher Ursache überlegen sind, im Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz waren beide Therapieformen gleichwertig (27). In einer retrospektiven Studie hingegen ergab sich ein klarer Nachteil der Sulfonylharnstoff-Therapie in Bezug auf Hospitalisierungsrate und kardiovaskuläre Ereignisrate (28, 29).

Der Thiazolidinedione Or Sulfonylharnstoffe als Cardiovascular Accidents Intervention Trial (TOSCA.IT) kommt im direkten Vergleich zwischen Sulfonylharnstoff (Glibenclamid, Gliclazid oder Glimepirid) und Pioglitazon zu einem vergleichbaren Ergebnis hinsichtlich der Ereigniswahrscheinlichkeit kardiovaskulärer Endpunkte (30). Aufgrund der weniger günstigen Eigenschaften der Sulfonylharnstoffe in puncto Gewichtszunahme und Hypoglykämie-Induktion erscheint diese Substanzgruppe mit wenig Anwendungsbreite insbesondere bei kardiovaskulären Risikopatienten.

Die Effekte einer Insulintherapie (insulintrop bzw. Insulin) versus Metformin- bzw. Glitazon-Therapie wurde in der Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI-2D)-Studie bei diabetischen KHK-Patienten evaluiert (31). Eine Untergruppe von Patienten wies bereits bei Studieneinschluss eine Herzinsuffizienz auf. Für MACE-3 und auch Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz wurden keine Unterschiede zwischen den Therapieformen festgestellt. Bei älteren Patienten ergab sich in einer Subanalyse aber ein erhöhtes MACE-Risiko für insulinbehandelte Patienten. Auch andere retrospektive Studien finden eine vermehrte Assoziation von Herzinsuffizienz-Ereignissen mit Insulintherapie, die sich aber in der UKPDS-33 und der Outcome Reduc-

tion with an Initial Glargine Intervention (ORIGIN)-Studie nicht bestätigen ließ (26, 32). Die frühe Behandlung von Typ-2-Diabetikern mit Insulin glargin resultierte hier in keinem signifikanten Ereigniswahrscheinlichkeitsvorteil. Insulin degludec konnte in der Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec versus Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events (DEVOTE)-Studie dem Insulin glargin vergleichbare Effekte erreichen (33). Hohe Insulindosen von täglich über 100 Einheiten waren jedoch in einer Kohortenstudie an Metformin-monotherapierten Patienten im Vergleich zur niedrigen Dosierung von max. 25 Einheiten mit vermehrtem Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, jedoch nicht Herzinsuffizienz-Ereignissen verknüpft (34). Insulin ist insgesamt als kardiovaskulär neutrale Therapie zu bewerten, wobei bei Patienten mit Herzinsuffizienz die therapieassoziierte Natriumretention als ursächlich für Ödembildung gilt.

Thiazolidindione

Häufige Nebenwirkung der Glitazon-Therapie sind natrium- und wasserretentionsbedingte Ödembildung, die bei Rosiglitazon als Ursache für das vermehrte Auftreten von Herzinsuffizienz angesehen wurde und zum Zulassungsverlust führte (35). PROactive (PROspective pioglitazone Clinical Trial In macroVascular Events) hatte für Pioglitazon eine Reduktion kardiovaskulärer Risikofaktoren gezeigt und auch zu einer 16%igen Reduktion des Endpunkts (MACE-3) geführt; gleichzeitig war jedoch die Hospitalisierungsrate, nicht aber die Mortalität, aufgrund von Herzinsuffizienz-Symptomen erhöht (36). Demzufolge wurde die Behandlung mit Pioglitazon auf Patienten mit NYHA I bis II begrenzt.

DPP-4-Inhibitoren

Daten zur Beeinflussung des therapeutisch relevanten Endpunkts Herzinsuffizienz für die DPP-4-Inhibitoren sind aus den großen Postmarketing-Studien verfügbar, die nach Bestimmungen der Food and Drug Administration (FDA) und der European Medicines Agency (EMA) obligat wurden, dem Glukose-Equipoise-Konzept folgten und somit

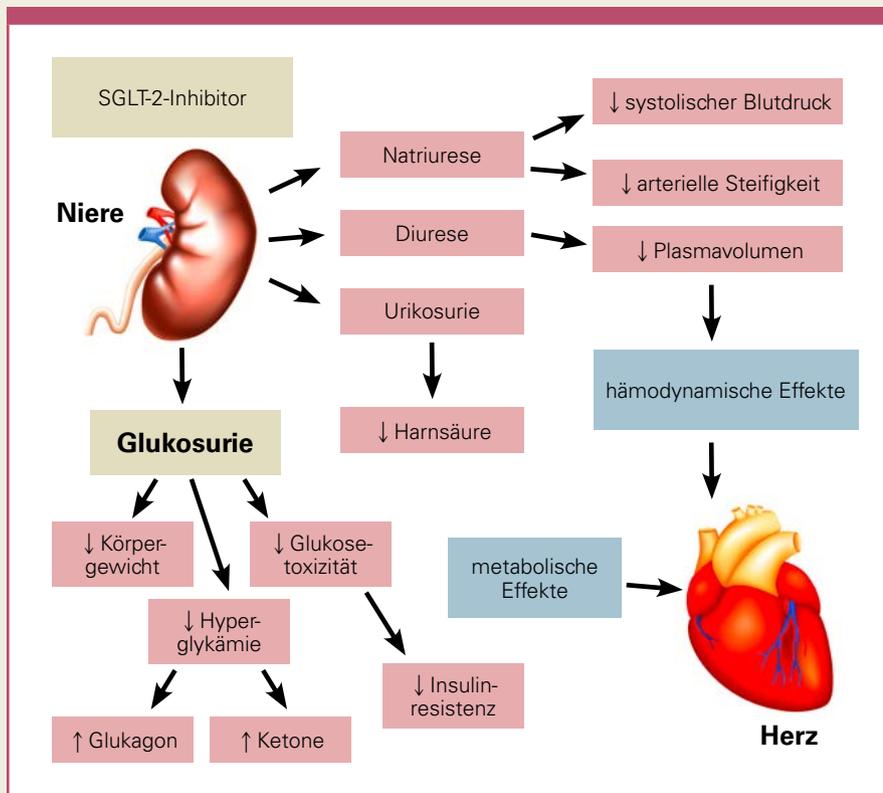


Abb. 1: Vermutete kardiovaskuläre und renale Effekte einer SGLT-2-Inhibition (mod. nach [53]).

HbA_{1c}-unabhängige Effekte beschreiben. Daten aus drei großen DPP-4-Studien sind verfügbar: Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction (SAVOR-TIMI 53) (37), Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care (EXAMINE) (38) und Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) (39). In allen Studien konnte die kardiovaskuläre Sicherheit der Substanzen belegt werden, jedoch war die Rate von Hospitalisierungen aufgrund von Herzinsuffizienz in der SAVOR-TIMI-53-Studie signifikant altersunabhängig bei Patienten mit Herzinsuffizienz in der Anamnese, mit eGFR <60 ml/min oder erhöhten Laborwerten für proNT-BNP bei Studieneinschluss erhöht (40). In EXAMINE war dies als nichtsignifikante Tendenz festzustellen, während sich in TECOS bezüglich dieses Endpunkts keine negative Assoziation fand, so dass von einem Einzelsubstanzeneffekt auszugehen ist. Speziell Vildagliptin wurde im Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial

(VIVID- Studie) bezüglich des Endpunkts Herzinsuffizienz genauer untersucht. Es ergab sich für herzinsuffiziente Diabetiker kein therapeutischer Vorteil bezüglich der LVEF (41). Eine große retrospektive Datenanalyse von 375 000 neu mit Saxa- bzw. Sitagliptin behandelten Patienten belegt eine im Vergleich zu Pioglitazon, Sulfonylharnstoff bzw. Insulintherapie reduzierte kardiovaskuläre bzw. Gesamtmortalität (42). Weder DPP-4-Inhibitoren noch direkte GLP-1-Rezeptoragonisten sind einer großen retrospektiven Datenanalyse zufolge mit einer vermehrten Hospitalisierungsrate aufgrund von Herzinsuffizienz assoziiert (43).

GLP-1-Rezeptoragonisten (RAs)

Auch die großen GLP-1-RA-Studien folgen den Auflagen der FDA. Hier sind für die kurzwirkenden Substanzen Daten zu Lixisenatide aus der Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome (ELIXA)-Studie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (44), zu Liraglutide aus dem Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results Trial (LEADER-Studie) (45) verfügbar. Bei

den einmal wöchentlich zu verabreichenden Präparaten sind für Semaglutide Daten aus dem Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-Term Outcomes with Semaglutide in Subjects with Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6) (46) und Exenatide einmal wöchentlich Ergebnisse aus der Effects of Once Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes (EXSCEL)-Studie zugänglich (47). Alle Substanzen zeigten ein wenigstens kardiovaskulär neutrales Sicherheitsprofil, im Fall von Liraglutide und Semaglutide sogar Überlegenheit, die sich aus der MACE-3-Berechnung ergab. In puncto Herzinsuffizienz ist keine der Substanzen einer Standardtherapie überlegen, zu Liraglutide liegen hier weitere Studien vor.

In der Functional Impact of GLP-1 for Heart Failure Treatment (FIGHT)-Studie hat Liraglutide zu keiner Verbesserung der kardialen Funktion bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz (LVEF ≤40 %: 29 % NYHA II und 68 % NYHA III/IV; 60 % Diabetiker) über 180 Tage Therapiedauer geführt (48). In der Effect of Liraglutide on Left Ventricular Function in Chronic Heart Failure (LIVE)-Studie hat die Liraglutide-Therapie für 24 Wochen bei Patienten mit reduzierter LVEF (≤45 %; 31 % Diabetiker) zu keiner signifikanten Verbesserung der LVEF geführt (49). Auch Albiglutide als weiteres einmal wöchentlich zu verabreichendes Präparat hat bei NYHA-II/III-Patienten zu keiner Verbesserung der LVEF geführt (50). Weitere Ergebnisse für GLP-1-RAs sind zu erwarten aus der Major Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes: Researching Cardiovascular Events With a Weekly INcretin in Diabetes (REWIND)-Studie für Dulaglutide und der Effect of Albiglutide, When Added to Standard Blood Glucose Lowering Therapies, on Major Cardiovascular Events in Subjects With Type 2 Diabetes Mellitus (HARMONY OUTCOMES)-Studie. Nach bisheriger Datenlage ist die Therapie der herzinsuffizienten Diabetiker mit GLP-1-RAs also als sicher einzustufen, generiert aber keinen Vorteil bezüglich der LVEF.

SGLT-2-Inhibitoren/Gliflozine

Zu den SGLT-2-Inhibitoren sind bis heute zwei kardiovaskuläre Endpunktstu-

dien publiziert worden, die beide eine Überlegenheit dieser Therapieform bezüglich MACE-3 belegen und auch den Endpunkt Herzinsuffizienz signifikant positiv beeinflussen konnten: der Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients – Removing Excess Glucose (EMPA-REG Outcome) (51), der 10 bzw. 25 mg Empagliflozin zusätzlich zur Standardtherapie bei kardiovaskulären Ereignispatienten testete und insgesamt deutlich zugunsten des Empagliflozins ausfiel, sowohl im Endpunkt MACE-3 (38 % Risikoreduktion) als auch im Endpunkt Hospitalisierung wegen Herzinsuffizienz (35 % Risikoreduktion). Ähnlich positiv sind die Ergebnisse des Programms CANagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) und der CANagliflozin Cardiovascular Assessment Study – Renal (CANVAS-R), deren positiver Gesamteffekt aber durch eine erhöhte Rate von Minoramputationen getrübt wird (52).

Zwei wesentliche Gründe werden für den therapeutischen Effekt der Gliflozine bezüglich Herzinsuffizienz diskutiert: 1) Verschiebung des kardialen Metabolismus hin zur vermehrten Verstoffwechslung von Ketonkörpern als „cardiac super fuel“ sowie 2) hämodynamische Effekte durch die glukosebedingte verbesserte Flüssigkeitsbilanz. Weiter werden moderate Gewichtseffekte der SGLT-2-Inhibitoren, Blutdrucksenkung, Reduktion des oxidativen Stresses und der arteriellen Steifigkeit sowie Reduktion der Sympathikusnerv-Aktivierung diskutiert (Abbildung 1) (53).

Mit Spannung werden Ergebnisse aus dem Multicenter Trial to Evaluate the Effect of Dapagliflozin on the Incidence of Cardiovascular Events (DECLARE-TIMI 58) zu Dapagliflozin und der Cardiovascular Outcomes Following Ertugliflozin Treatment in Type 2 Diabetes Mellitus Participants With Vascular Disease (VERTIS CV)-Studie zu Ertugliflozin erwartet. Daten aus der realen Behandlungswelt (CVD-REAL-Register) lassen auf einen substanzunabhängigen Klasseneffekt schließen (54), die Rekrutierung für die Herzinsuffizienz-Studien mit Dapagliflozin und Empagliflozin, jeweils mit HFpEF- bzw. HFref-Patienten, läuft und wird diese spezifische Fragestellung beantworten können.

Schlussfolgerung

Herzinsuffizienz und Diabetes mellitus gelten als einander verstärkendes, tödliches Duo. Metabolische Effekte betreffen dabei nicht nur die Leistungsfähigkeit des Organs Herz, sondern sind strukturell und funktionell von Relevanz. Eine individuelle, intensiviertere Therapie ist nötig, um die Patienten mit Diabetes vor der Entwicklung einer Herzinsuffizienz zu schützen. Die jüngst veröffentlichte Langzeitanalyse der Steno-2-Studie belegt eindrucksvoll, dass ein rechtzeitiges und intensives, multifaktorielles Risikofaktorenmanagement lebenszeitverlängernd für die Patienten mit Diabetes sein kann (55). Ebenso sind herzinsuffiziente Patienten nicht nur kardiologisch zu behandeln, sondern optimiert stoffwechselkontrolliert zu begleiten, da die Stoffwechselkomponente progressionsstrebend ist.

Literatur

1. Mayer J: Über den Zusammenhang des Diabetes mellitus mit Erkrankungen des Herzens. *Zeitschr Klin Med* 1888; 14: 212-239
2. Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A: New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol* 1972; 30: 595-602
3. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, Deaton C, Escaned J, Hammes HP, Huikuri H, Marre M, Marx N, Mellbin L, Ostergren J, Patrono C, Seferovic P, Uva MS, Taskinen MR, Tendera M, Tuomilehto J, Valensi P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, De Backer G, Ezquerro EA, Avogaro A, Badimon L, Baranova E, Bettendorfer J, Ceriello A, Funck-Brentano C, Gulba DC, Kjekshus JK, Lev E, Mueller C, Neyses L, Nilsson PM, Perk J, Reiner Z, Sattar N, Schachinger V, Scheen A, Schirmer H, Stromberg A, Sudzhaeva S, Viigimaa M, Vlachopoulos C, Xuereb RG: ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34: 3035-3087
4. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, Gonzalez-Juanatey JR, Harjola VP, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Riuolo LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P: 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: 2129-2200

5. Bertoni AG, Goff DC, Jr., D'Agostino RB, Jr., Liu K, Hundley WG, Lima JA, Polak JF, Saad MF, Szklo M, Tracy RP, Siscovick DS: Diabetic cardiomyopathy and subclinical cardiovascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2006; 29: 588-594
6. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB: The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004; 27: 1879-1884
7. van Melle JP, Bot M, de Jonge P, de Boer RA, van Veldhuisen DJ, Whooley MA: Diabetes, glycemic control, and new-onset heart failure in patients with stable coronary artery disease: data from the heart and soul study. *Diabetes Care* 2010; 33: 2084-2089
8. Rørth R, Jhund PS, Mogensen UM, Kristensen SL, Petrie MC, Køber L, McMurray JJV: Risk of incident heart failure in patients with diabetes and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. *Diabetes Care* 2018; 41: 1285-1291
9. Stratmann B, Tschoepe D: Heart in diabetes: not only a macrovascular disease. *Diabetes Care* 2011; 34 (Suppl 2): S138-S144
10. Gustafsson I, Brendorp B, Seibaek M, Burchardt H, Hildebrandt P, Køber L, Torp-Pedersen C; Danish Investigator of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group: 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: 771-777
11. Widya RL, van der Meer RW, Smit JW, Rijzewijk LJ, Diamant M, Bax JJ, de Roos A, Lamb HJ: Right ventricular involvement in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care* 2013; 36: 457-462
12. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL: A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 996-1004
13. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Gattis WA, Gheorghide M, Greenberg B, O'Connor CM, Yancy CW, Young J: Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF): rationale and design. *Am Heart J* 2004; 148: 43-51
14. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, Martinez F, Starling RC, Desai AS, Lefkowitz MP, Rizkala AR, Rouleau JL, Shi VC, Solomon SD, Swedberg K, Zile MR, McMurray JJ, Packer M; PARADIGM-HF Investigators and Committees: Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from prospective comparison of ARNI with ACEI to determine impact on global mortality and morbidity in heart failure trial. *Circ Heart Fail* 2016; 9: e002560
15. Jia GH, Hill MA, Sowers JR: Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res* 2018; 122: 624-638
16. Gawlowski T, Stratmann B, Stork I, Engelbrecht B, Brodehl A, Niehaus K, Korfer R, Tschoepe D, Milting H: Heat shock protein 27 modification is increased in the human diabetic failing heart. *Horm Metab Res* 2009; 41: 594-599

17. Hartog JW, Voors AA, Schalkwijk CG, Scheijen J, Smilde TD, Damman K, Bakker SJ, Smit AJ, van Veldhuisen DJ: Clinical and prognostic value of advanced glycation end-products in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2007; 28: 2879-2885
18. MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F, Ostergren J, Michelson EL, Young JB, Solomon SD, Granger CB, Swedberg K, Yusuf S, Pfeffer MA, McMurray JJ: Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008; 29: 1377-1385
19. van den Berge JC, Constantinescu AA, Boiten HJ, van Domburg RT, Deckers JW, Akkerhuis KM: Short- and long-term prognosis of patients with acute heart failure with and without diabetes: changes over the last three decades. *Diabetes Care* 2018; 41: 143-149
20. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, Coday M, Crow RS, Curtis JM, Egan CM, Espeland MA, Evans M, Foreyt JP, Ghazarian S, Gregg EW, Harrison B, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jakicic JM, Jeffery RW, Johnson KC, Kahn SE, Kitabchi AE, Knowler WC, Lewis CE, Maschak-Carey BJ, Montez MG, Murillo A, Nathan DM, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Reboussin D, Regensteiner JG, Rickman AD, Ryan DH, Safford M, Wadden TA, Wagenknecht LE, West DS, Williamson DF, Yanovski SZ: Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 145-154
21. Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, Bloomquist P, Bray GA, Clark JM, Coday M, Curtis JM, Egan C, Evans M, Foreyt J, Foster G, Hazuda HP, Hill JO, Horton ES, Hubbard VS, Jeffery RW, Johnson KC, Kitabchi AE, Knowler WC, Kriska A, Lang W, Lewis CE, Montez MG, Nathan DM, Neiberg RH, Patricio J, Peters A, Pi-Sunyer X, Pownall H, Redmon B, Regensteiner J, Rejeski J, Ribisl PM, Safford M, Stewart K, Trencle D, Wadden TA, Wing RR, Yanovski SZ: Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4: 913-921
22. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, Hadden D, Turner RC, Holman RR: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412
23. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC, Jr., Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH, Jr., Probstfield JL, Simons-Morton DG, Friedewald WT: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545-2559
24. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, Marre M, Cooper M, Glasziou P, Grobbee D, Hamet P, Harrap S, Heller S, Liu L, Mancia G, Mogensen CE, Pan C, Poulter N, Rodgers A, Williams B, Bompont S, de Galan BE, Joshi R, Travert F: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-2572
25. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, Zieve FJ, Marks J, Davis SN, Hayward R, Warren SR, Goldman S, McCarren M, Vitek ME, Henderson WG, Huang GD: Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-139
26. 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: 837-853
27. Ou SM, Shih CJ, Chao PW, Chu H, Kuo SC, Lee YJ, Wang SJ, Yang CY, Lin CC, Chen TJ, Tarng DC, Li SY, Chen YT: Effects on clinical outcomes of adding dipeptidyl peptidase-4 inhibitors versus sulphonylureas to metformin therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2015; 163: 663-672
28. Tzoulaki I, Molokhia M, Curcin V, Little MP, Millett CJ, Ng A, Hughes RI, Khunti K, Wilkins MR, Majeed A, Elliott P: Risk of cardiovascular disease and all cause mortality among patients with type 2 diabetes prescribed oral antidiabetic drugs: retrospective cohort study using UK general practice research database. *BMJ* 2009; 339: b4731
29. Powell WR, Christiansen CL, Miller DR: Meta-analysis of sulphonylurea therapy on long-term risk of mortality and cardiovascular events compared to other oral glucose-lowering treatments. *Diabetes Ther* 2018. doi: 10.1007/s13300-018-0443-z
30. Vaccaro O, Masulli M, Nicolucci A, Bonora E, Del Prato S, Maggioni AP, Rivellese AA, Squatrito S, Giorda CB, Sesti G, Mocarelli P, Lucisai G, Sacco M, Signorini S, Cappellini F, Perriello G, Babini AC, Lapolla A, Gregori G, Giordano C, Corsi L, Buzzetti R, Clemente G, Di Cianni G, Iannarelli R, Cordera R, La Macchia O, Zamboni C, Scaranna C, Boemi M, Iovine C, Lauro D, Leotta S, Dall'Aglio E, Cannarsa E, Tonutti L, Pugliese G, Bossi AC, Anichini R, Dotta F, Di Benedetto A, Citro G, Antenucci D, Ricci L, Giorgino F, Santini C, Gnasso A, De Cosmo S, Zavaroni D, Vedovato M, Consoli A, Calabrese M, di Bartolo P, Fornengo P, Riccardi G, Ca TS: Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulphonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA. IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endo* 2017; 5: 887-897
31. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE: A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503-2515
32. Gerstein HC, Jung H, Rydén L, Diaz R, Gilbert RE, Yusuf S: Effect of basal insulin glargine on first and recurrent episodes of heart failure hospitalization: the ORIGIN trial (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention). *Circulation* 2018; 137: 88-90
33. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, Poulter NR, Emerson SS, Pieber TR, Pratley RE, Haahr PM, Lange M, Brown-Frandsen K, Moses A, Skibsted S, Kvist K, Buse JB: Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 723-732
34. Gamble JM, Chibrikov E, Twells LK, Midodzi WK, Young SW, MacDonald D, Majumdar SR: Association of insulin dosage with mortality or major adverse cardiovascular events: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 43-52
35. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, Komajda M, McMurray JJ: Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009; 373: 2125-2135
36. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, Standl E, Wilcox RG, Wilhelmsen L, Betteridge J, Birkeland K, Golay A, Heine RJ, Koranyi L, Laakso M, Mokan M, Norkus A, Pirags V, Podar T, Scheen A, Scherbaum W, Schernthaner G, Schmitz O, Skrha J, Smith U, Taton J: 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: 1279-1289
37. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mosenson O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I: Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-1326
38. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F: Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-1335
39. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S, Lachin JM, McGuire DK, Pencina MJ, Standl E, Stein PP, Suryawanshi S, Van de Werf F, Peterson ED, Holman RR: Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232-242
40. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, Udell JA, Mosenson O, Im K, Umez-Eronini AA, Pollack PS, Hirshberg B, Frederick R, Lewis BS, McGuire DK, Davidson J, Steg PG, Bhatt DL: Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014; 130: 1579-1588
41. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny W, Lewsey JD, Krum H, Investigators VTC: Effects of vildagliptin on ventricular function in patients with type 2 diabetes mellitus and heart failure: a randomized placebo-controlled trial. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 8-17
42. Toh S, Hampp C, Reichman ME, Graham DJ, Balakrishnan S, Pucino F, Hamilton J, Lendle S, Iyer A, Rucker M, Pimentel M, Nathwani N, Griffin MR, Brown NJ, Fireman BH: Risk for hospitalized heart failure among new users of saxagliptin, sitagliptin, and other antihyperglycemic drugs: a retrospective cohort study. *Ann Intern Med* 2016; 164: 705-714
43. Filion KB, Azoulay L, Platt RW, Dahl M, Dormuth CR, Clemens KK, Hu NP, Paterson JM, Targownik L, Turin TC, Udell JA, Ernst P, CNODES Investigators: A multicenter observational study of incretin-based drugs and heart failure. *N Engl J Med* 2016; 374: 1145-1154
44. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, Lawson FC, Ping L, Wei X, Lewis EF, Maggioni AP, McMurray JJ, Probstfield JL, Riddle MC, Solomon SD, Tardif JC: Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247-2257

45. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, Kristensen P, Mann JF, Nauck MA, Nissen SE, Pocock S, Poulter NR, Ravn LS, Steinberg WM, Stockner M, Zinman B, Bergenstal RM, Buse JB: Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322

46. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsboll T: Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844

47. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, Chan JC, Choi J, Gustavson SM, Iqbal N, Maggioni AP, Marso SP, Ohman P, Pagidipati NJ, Poulter N, Ramachandran A, Zinman B, Hernandez AF: Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228-1239

48. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, Givertz MM, Oliveira GH, Cole R, Mann DL, Whellan DJ, Kiernan MS, Felker GM, McNulty SE, Anstrom KJ, Shah MR, Braunwald E, Cappola TP: Effects of liraglutide on clinical stability among patients with advanced heart failure and reduced ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; 316: 500-508

49. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hänselmann A, Nilsson B, Møller JE, Hjort J, Rasmussen J, Boesgaard TW, Schou M, Videbaek L, Gustafsson I, Flyvbjerg A, Wiggers H, Tarnow L: Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE) – a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 69-77

50. Lepore JJ, Olson E, Demopoulos L, Haws T, Fang Z, Barbour AM, Fossler M, Davila-Roman VG, Russell SD, Gropler RJ: Effects of the novel long-acting GLP-1 agonist, albiglutide, on cardiac function, cardiac metabolism, and exercise capacity in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 559-566

51. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE: Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128

52. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, de Zeeuw D, Fulcher G, Erond N, Shaw W, Law G, Desai M, Matthews DR: Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-657

53. Scheen AJ: Cardiovascular effects of new oral glucose-lowering agents: DPP-4 and SGLT-2 inhibitors. *Circ Res* 2018; 122: 1439-1459

54. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, Wilding JP, Khunti K, Holl RW, Norhammar A, Birkeland KI, Jørgensen ME, Thuresson M, Arya N, Bodegård J, Hammar N, Fenici P; CVD-REAL Investigators and Study Group: Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017; 136: 249-259

55. Oellgaard J, Gæde P, Rossing P, Rørth R, Køber L, Parving HH, Pedersen O: Reduced risk of heart failure with intensified multifactorial intervention in individuals with type 2 diabetes

and microalbuminuria: 21 years of follow-up in the randomised Steno-2 study. *Diabetologia* 2018. doi: 10.1007/s00125-018-4642-y

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dr. h. c. Diethelm Tschöpe
Herz- und Diabeteszentrum NRW
Ruhr-Universität Bochum
Stiftung „Der herzkranke Diabetiker“
Georgstraße 11
32545 Bad Oeynhausen
Tel.: 057 31/97 2292
Fax: 057 31/97 1967
E-Mail:
diethelm.tschoepe@ruhr-uni-bochum.de

Interessenkonflikte

Bernd Stratmann gibt an, dass er Vortragshonore von den Unternehmen AstraZeneca, Daiichi Sankyo und neoplas tools erhalten hat.
Young Hee Lee-Barkey gibt an, dass sie Vortragshonore von den Unternehmen AstraZeneca, Amgen, Allergan, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Sanofi Aventis und Servier erhalten hat.
Diethelm Tschöpe gibt an, dass er Zuwendungen/Honorare von den Unternehmen Amgen, AstraZeneca, Berlin-Chemie, Boehringer Ingelheim, Lilly, MSD, Novo Nordisk, Novartis, Pfizer und Santen und Drittmittel/Projektunterstützungen (als Honorarverantwortlicher für klinische Studien) der Unternehmen AstraZeneca, Bayer, GWT-TUD, Eli Lilly, GSK und Novartis erhalten hat.