



Der herzkranke Diabetiker  
Stiftung in der Deutschen Diabetes-Stiftung

Stiftung in der  
Deutschen  
Diabetes-Stiftung

## Handeln, bevor der terminale Zustand erreicht ist



K. Hertrampf

Herzinsuffizienz und Herztod waren Themen, die von der Stiftung „Der herzkranke Diabetiker“ (DHD) bei der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) 2016 in Mannheim adressiert wurden. Es gibt starke Indizien, dass für einen erheblichen Anteil von Todesfällen nicht vasculäre Ereignisse verantwortlich sind, sondern Herzinsuffizienz (HI) die Ursache ist.

### Trotz normaler Koronarperfusion hohe Sterblichkeit

Prof. Dr. Dr. Diethelm Tschöpe von der Stiftung machte darauf aufmerksam: Im Herz des Diabetikers passiert etwas, was sich mit Zuckerhöhe oder koronarer Herzerkrankung allein nicht erklären lässt. Trotz normaler Koronarperfusion ist die Sterblichkeit bei Diabetes mellitus (DM) höher als ohne metabolische Erkrankung. Im Kollektiv der in der PARADIGM-HF (Prospective comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and morbidity in Heart Failure)-Studie (1) untersuchten HI-Patienten (NYHA-Stadium III und IV) wiesen 73 % eine gestörte Glukoseregulation (35 % bekannter DM, 13 % Erstdiagnose, 25 % Prädiabetes) mit deutlich schlechterer Überlebensrate auf. „Das zeigt sich auch bei der typischen kardiologischen Größe,

der Ejektionsfraktion (EF). Je ungünstiger die EF ist, desto höher ist die Sterberate.“ Bei neu diagnostiziertem oder bekanntem Diabetes sei die Sterberate über alle Ejektionsfraktionen hinweg schlecht, meinte Tschöpe.

### Weniger Flexibilität der myokardialen Energiegewinnung

Beim Typ-2-Diabetes gelte, dass in erster Linie der pathophysiologische Zustand der Insulinresistenz entscheidend sei. Die Zuckerhöhe sei nur das Resultat. „Je weniger Glukose verstoffwechselt wird, umso höher ist die Inzidenz von Herzinsuffizienz. Je höher das HbA<sub>1c</sub>, desto schlechter ist die klinische Prognose.“ Für die Verbindung von Diabetes und Herzinsuffizienz gebe es drei Schlüsselbefunde: die metabolische Gesamtstörung mit Hyperglykämie und Insulinresistenz, die Verstärkung des

Wechselspiels von Atherogenese mit Thrombogenese und dazu die Veränderung der myokardialen Binnenstruktur. Änderungen im Binnengewebe haben einen direkten Einfluss auf die Leistungsanforderung des Herzens. Die Flexibilität der myokardialen Energiegewinnung geht verloren.

### Terminale Herzinsuffizienz: HSP 27 bei Diabetes

Vor allem der Switch zwischen freien Fettsäuren und Glukose führe zu einer protahierten negativen Energiebilanz des Herzens, so der Endokrinologe. „Wenn unter den Bedingungen der Insulinresistenz hohe Glukosespiegel auftreten, muss von Glykierung am Ende einer komplexen Prozesskette ausgegangen werden.“ Reaktive Intermediate der Glukose wie Methylglyoxal werden zu fortgeschrittenen Glykierungsproduk-

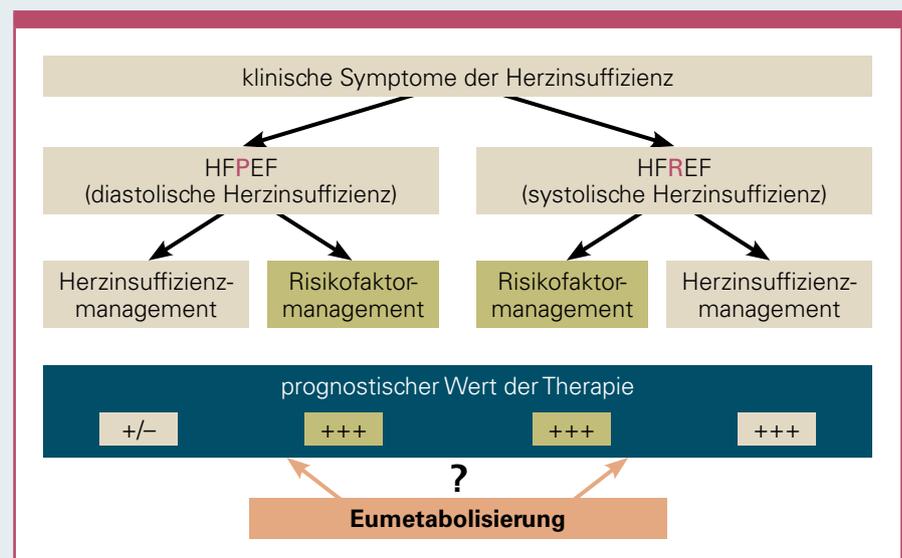


Abb. 1: Vorgehen bei Herzinsuffizienz (mod. nach: Halle et al., 2012 [7]).

ten. Diese Produkte entstehen, wenn Methylglyoxal mit Proteinen oder Aminosäureresten von Funktionsproteinen reagiert. Es gebe die Arbeitstheorie, dass der eigentliche Schädling gar nicht Glukose ist, sondern reaktive Intermediate oder ihre Glykierungsprodukte. In Bad Oeynhausen werde zum Beispiel untersucht, wie sich strukturelle Proteine in Explantatherzen verändern. „Wir konnten HSP 27 (Heat Shock Protein 27) identifizieren, das vor allem bei Menschen mit terminaler Herzinsuffizienz und Diabetes stark modifiziert wird“, berichtete Tschöpe. Das terminal insuffiziente Herz bei Diabetes unterscheidet sich vom terminal insuffizienten Herzen des Nichtdiabetikers (2).

### Zurückhaltung mit Insulin bei endogener Reserve

Laut Tschöpe ist die diabetische Kardiomyopathie kein terminales Ereignis. Sie sei durch frühen Energie-Mismatch charakterisiert, wobei das Herz nie das Optimum erreichen kann. „Reaktive Metabolite sind vermutlich die Schädiger, sie greifen in funktionelle Zellkaskaden ein.“ Über die neurohormonelle Aktivierung und die hämodynamische Belastung des Herzens als Grundlage therapeutischer Strategien bestehe Klarheit. Probleme gebe es bei der Therapie der frühen Herzinsuffizienz. Für die Eumetabolisierung existieren noch wenige Daten. Dies ist kein einfaches Konzept, weil es Systemmedizin ist. Es greife in die Biochemie ein.

Die Behandlung mit Insulin bei HI muss klinisch begründet sein. Wenn bei endogenen Insulinpools noch Insulin dazugegeben werde, könne es tagesaktuell gerechtfertigt sein, aber unter Umständen nicht langfristig. Die exogene Zufuhr setze die Patienten einem Risiko aus. „Volume overload“ ist ein Beispiel, aber auch Hyperinsulinämie bei Insulinresistenz ist eine potenziell schädliche Konstellation. Bei endogener Verfügbarkeit sollte resistenzvermindernd behandelt werden.

### Hohes Risiko für plötzlichen Herztod

PD Dr. Carsten W. Israel aus Bielefeld betonte: In allen Studien, wo dem plötz-

lichen Herztod die Mechanismen der Herzinsuffizienz zugrunde liegen, sei der Anteil der Diabetiker hoch. Er betrage zwischen 25 und 50 %. In der Auswertung des Multiple Risk Factor Analysis Trial (MRFAT) und der Improved Stratification of Autonomic Regulation for Risk Prediction Postinfarction Survey Program (ISAR-Risk)-Studie konnte bei 19 % der 3 276 Patienten nach Myokardinfarkt ein Typ-2-Diabetes

bedeuten, dass jeder Diabetiker eine solche Kiste braucht? Sicher ist sicher“, polarisierte Israel. Inzwischen wisse man doch: Diabetiker mit besserer EF (über 35 oder 45 %) haben das gleiche Risiko für Herztod wie Nichtdiabetiker mit schlechter EF (unter 35 %). Noch dazu würden Patienten mit Diabetes ganz besonders von der Therapie mit einem implantierbaren Kardioverter-Defibrillator (ICD) und kardialer Resynchronisati-

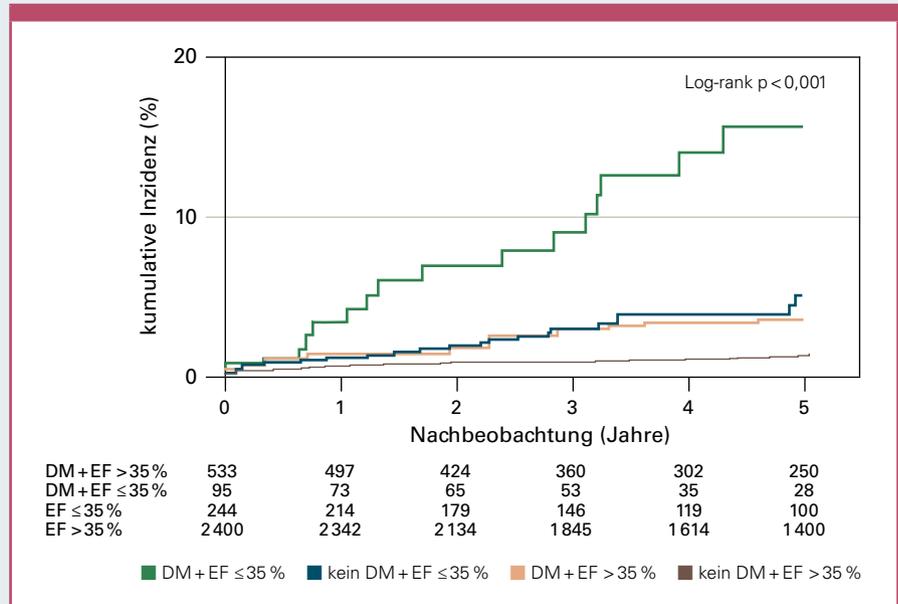


Abb. 2: Plötzlicher Herztod bei Diabetes (mod. nach: Juntilla MJ et al., 2010 [7]); DM: Diabetes mellitus, EF: Ejektionsfraktion.

nachgewiesen werden (3). Im Follow-up über 4 Jahre wurde eine hohe Mortalität durch Herztod bei Patienten mit Diabetes bestätigt (5,9 vs. 1,7 %). Insbesondere bei reduzierter EF im linken Ventrikel (LVEF ≤ 35 %) war das Risiko für plötzlichen Herztod hoch (15,8 vs. 4,9 %). Zu ähnlichen Aussagen kam auch die Candesartan in Heart failure Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM)-Studie mit 7 599 Patienten, davon 28,5 % Diabetiker. Hier zeigte sich bei Diabetikern neben erhöhter Gesamtmortalität eine höhere Inzidenz des plötzlichen Herztods bei erhaltener und eingeschränkter LVEF (4).

### Defibrillator für jeden Diabetiker?

„Wir Kardiologen sagen, bei EF unter 35 % bekommt der Patient einen Defibrillator. Müsste das nicht eigentlich

onstherapie mit Defibrillator (CRT-D) profitieren. Mit ICD wird die Gesamtmortalität um 39 % reduziert (5). Ohne ICD besteht ein 24 % erhöhtes Risiko, zu versterben (MADIT [Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial]-2-Studie). Unter CRT-D ist der Überlebensvorteil für insulinbehandelte Diabetiker groß (MADIT-CRT [Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy]-Studie). Die Progression der Herzinsuffizienz kann mit CRT-D gleichfalls reduziert werden (6).

### Ran an den Patienten und behandeln

Der Kardiologe: Es gebe heute fantastische Möglichkeiten, jedem Patienten im Anflug von Stenose einen Stent zu verpassen. Man könne Ischämie behandeln, verfüge über Antiplatelet-Therapie und neue Antikoagulanzen, aber beim Dia-

betes komme das alles nicht an. Dabei sei das Potenzial, den Diabetikern das Leben zu retten, viel höher als bei Patienten ohne Diabetes.

Zur Diagnostik plädierte Israel: „Nicht immer gleich Ablation. Machen Sie ein simples EKG. Damit können Sie wunderbar den gesteigerten oder verminderten Parasympathikus erkennen. Sie sehen, dass der Diabetiker vielleicht nicht in der Lage ist, bei In- und Expiration die Herzfrequenz zu ändern.“ Vermutlich sei so auch die autonome Neuropathie des Herzens nachweisbar. Der Rhythmologe empfahl noch den Schellong-Test: „Einfach den Patienten vor dem Bett hinstellen und schauen, was Blutdruck und Herzfrequenz machen, ob Probleme mit dem autonomen Nervensystem vorhanden sind.“ Ärzte sollten sich an die Patienten herantrauen. Der Diabetiker sei grottenkrank. Das würde spätestens dann klar, wenn der

amputierte Patient im Rollstuhl vorfähre. Abwarten, bis der terminale Zustand erreicht ist, kann keine Lösung sein.

*Katrin Hertrampf*  
*Pressestelle Stiftung DHD*  
*Georgstraße 11*  
*32545 Bad Oeynhausen*  
*E-Mail: info@stiftung-dhd.de*  
*www.stiftung-dhd.de*

- 1) 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
- 2) Gawlowski T, Stratmann B, Stork I, Engelbrecht B, Brodehl A, Niehaus K, Körfer R, Tschöpe D, Milting H: Heat shock protein 27 modification is increased in the

human diabetic failing heart. *Horm Metab Res* 2009; 41: 594-599

- 3) Junttila MJ, Barthel P, Myerburg RJ, Mäkilä TH, Bauer A, Ulm K, Kiviniemi A, Tulppo M, Perkiömäki JS, Schmidt G, Huikuri HV: Sudden cardiac death after myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Heart Rhythm* 2010; 7: 1396-1403
- 4) Cubbon RM, Wheatcroft SB, Grant PJ, Gale CP, Barth JH, Sapsford RJ, Ajjan R, Kearney MT, Hall AS; Evaluation of Methods and Management of Acute Coronary Events Investigators: Temporal trends in mortality of patients with diabetes mellitus suffering acute myocardial infarction: a comparison of over 3000 patients between 1995 and 2003. *Eur Heart J* 2013; 28: 540-545
- 5) Wittenberg SM, Cook JR, Hall WJ, McNitt S, Zareba W, Moss AJ; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial: Comparison of efficacy of implanted cardioverter-defibrillator in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005; 96: 417-419
- 6) Szeplietowska B, Kutylifa V, Ruwald MH, Solomon SD, Ruwald AC, McNitt S, Polonsky B, Thomas S, Moss AJ, Zareba W: Effect of cardiac resynchronization therapy in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2015; 116: 393-399
- 7) Halle M, Gitt AK, Hanefeld M, Kellerer M, Marx N, Meier JJ, Schumm-Draeger PM, Bramlage P, Tschöpe D: Diabetes und Herzinsuffizienz: eine praxisorientierte, kritische Bestandsaufnahme. *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137: 437-441