M. Lehrke

Medizinische Klinik I, Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Aachen, Aachen, Deutschland

Herz und Diabetes

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 stellt einen bedeutenden Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen dar. Im Gegenzug bleibt die koronare Herzerkrankung (KHK) trotz modernster Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten die häufigste Todesursache von Diabetespatienten. Insbesondere der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen kommt deshalb ein hoher Stellenwert zu. Diese sollte multifaktorielle ausgerichtet sein, unter Berücksichtigung von Lebensstil, Körpergewicht, Blutzucker- und Blutfettspiegel, Blutdruck sowie der Blutgerinnung. Die optimale Blutzuckerkontrolle macht hierbei nur einen Teilaspekt aus, da in den großen Blutzuckerinterventionsstudien durch eine intensivierte Blutzuckersenkung keine Reduktion makrovaskulärer (jedoch mikrovaskulärer) Ereignisse erzielt werden konnte [1]. Allerdings profitieren Patienten mit kurzer Diabetesdauer und ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen von einer intensivierten Blutzuckereinstellung, sodass diese insbesondere in einem primärpräventiven Setting ihre Bedeutung zur Vermeidung kardiovaskulärer Ereignisse behält [2]. Hieraus leitet sich die Vorgabe zur individualisierten Diabetestherapie ab, bei welcher mit dem einzelnen Patienten ein HbA_{1c}-Zielwert (HbA_{1c}: Hämoglobin Typ A_{1c}) unter Berücksichtigung von Alter, Vor-

erkrankungen, Diabetesdauer und Patientenmotivation festgelegt werden sollte [3].

» Empagliflozin verbessert das Gesamtüberleben

Der Hinweis, dass einzelne Diabetesmedikamente sogar mit einer Erhöhung des kardiovaskulären Risikos einhergehen können, führte dazu, dass für neue Präparate eine kardiovaskuläre Endpunktstudie für die Zulassung auf dem amerikanischen Markt gefordert wird [4]. Diese muss eine kardiovaskuläre Sicherheit (Nichtunterlegenheit) des neuen Präparats als Ergänzung zur Standardtherapie nachweisen, wobei eine Anpassung der antidiabetischen Hintergrundmedikation in beiden Studienarmen erlaubt ist. Entsprechend wird die HbA_{1c}-unabhängige kardiovaskuläre Wirkung des Medikaments untersucht. Trotz intensiver Kritik an dem von der FDA („Food and Drug Administration“) geforderten Studiendesign mit einem primären Nichtunterlegenheitsendpunkt wurde die kardiovaskuläre Evidenz durch diese Forderung bei Patienten mit Diabetes deutlich erhöht. So konnte für verschiedene DPP-4-Inhibitoren (DPP: Dipeptidylpeptidase) sowie den GLP-1-Agonisten (GLP: „glukagon-like peptide“) Lixisenatide eine

kardiovaskuläre Sicherheit nachgewiesen werden, ohne dass jedoch die Rate kardiovaskulärer Ereignisse reduziert wurde [5–8]. Im Gegensatz hierzu zeigte der SGLT-2-Inhibitor (SGLT: „sodium dependent glucose transporter“) Empagliflozin eine deutliche Überlegenheit mit sowohl Reduktion der kardiovaskulären Mortalität als auch einem verbesserten Gesamtüberleben [9]. Dieser überraschende und sehr ausgeprägte Nutzen einer SGLT-2-Inhibition ist mechanistisch bisher nicht gut verstanden, was einmal mehr die Notwendigkeit randomisierter Endpunktstudien zur Evaluation neuer Medikamente bestätigt. Es bleibt zu hoffen, dass sich hierdurch weitere Präparate identifizieren lassen, die zu einer Verbesserung der Prognose bei Patienten mit Diabetes beitragen.

Eine multifaktorielle Therapie aller kardiovaskulären Risikofaktoren beinhaltet des Weiteren eine zielwertorientierte Lipidtherapie, sodass für jeden Patienten mit Diabetes auch ohne bekannte koronare Herzerkrankung ein LDL-Cholesterin-Spiegel (LDL: „low density lipoprotein“) <100 mg/dl erzielt werden sollte. In ähnlicher Weise gelingt es, kardiovaskuläre Ereignisse über eine Hypertoniebehandlung mit einem Zielblutdruck <140/85 mmHg zu senken. Unlängst wurde in SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) darauf hingewiesen, dass Pati-

enten ohne Diabetes von einer noch strengeren Blutdruckeinstellung profitieren. Inwieweit sich dieses Ergebnis auf Patienten mit Diabetes übertragen lässt, bleibt abzuwarten.

In der Sekundärprävention gelingt es des Weiteren, kardiovaskuläre Ereignisse durch eine lebenslange Thrombozytenaggregationshemmung zu reduzieren, was bei Patienten mit Diabetes nach Koronarintervention besonders kritisch ist.

» Bei Diabetes sind die Symptome einer KHK häufig atypisch

Eine koronare Herzerkrankung verläuft bei Patienten mit Diabetes mellitus oft ausgeprägter und diffuser als bei Patienten ohne Diabetes. Paradoxerweise sind jedoch die klinischen Symptome häufiger atypisch und können sogar ganz fehlen, was bei der Diagnostik berücksichtigt werden muss.

In diesem Heft soll aus kardiologischer Sicht die optimale multifaktorielle Therapie des Hochrisikopatienten mit Diabetes mellitus praxisnah dargestellt werden.

M. Lehrke

Korrespondenzadresse

PD Dr. M. Lehrke

Medizinische Klinik I, Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum Aachen Pauwelsstr. 30, 52074 Aachen, Deutschland
mlehrke@ukaachen.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. M. Lehrke gibt an, dass er Vorträge für Novo Nordisk, Merck Sharp and Dohme, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Sanofi Aventis, AstraZeneca, Amgen und Roche gehalten hat, er war als Berater von MSD, Astra Zeneca, BMS und Amgen tätig und erhält Forschungsunterstützung von Boehringer Ingelheim.

Literatur

1. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Lafont S, Bergeonneau C, Kassai B, Erpeldinger S, Wright JM, Gueyffier F, Cornu C (2011) Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 343:d4169
2. Control G, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, Evans GW, Gerstein HC, Holman RR et al (2009) Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 52(11):2288–2298
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR (2015) Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 38(1):140–149
4. Nissen SE, Wolski K (2007) Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 356(24):2457–2471
5. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S et al (2013) Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 369(14):1327–1335
6. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederick R, Wiviott SD, Hoffman EB et al (2013) Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 369(14):1317–1326
7. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, Buse JB, Engel SS, Garg J, Josse R, Kaufman KD, Koglin J, Korn S et al (2015) Effect of Sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373(3):232–242
8. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Kober LV, Lawton FC, Ping L, Wei X, Lewis EF et al (2015) Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 373(23):2247–2257
9. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Matthews M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ et al (2015) Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 373(22):2117–2128

Körpergröße beeinflusst Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes und Krebs

Verschiedene Studien zeigten bereits, dass große im Vergleich zu kleinen Menschen ein erniedrigtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Typ-2-Diabetes haben, aber ein erhöhtes Risiko haben, an Krebs zu erkranken. Pro 6,5 cm Körpergröße sinkt das Risiko für kardiovaskuläre Sterblichkeit um 6 Prozent, dafür steigt aber die Krebsmortalität um 4 Prozent.

Wissenschaftler aus Tübingen, Potsdam und Boston gehen nun anhand neuer Daten davon aus, dass eine zunehmende Körpergröße Ausdruck eines Überangebots von hochkalorischer Nahrung reich an tierischem Eiweiß in verschiedenen Stadien des Wachstums ist. Dadurch könnte bereits im Mutterleib eine lebenslange Programmierung stattfinden, die bislang vor allem für das insulin like growth factor 1 und 2 sowie das IGF-1/2-System belegt werden konnte. Eine Aktivierung dieses Systems führt u.a. dazu, dass der Körper empfindlicher wird für die Wirkung des Insulins und, dass der Fettstoffwechsel günstig beeinflusst wird. Entsprechend zeigen die neuen Daten, dass große Menschen insulinempfindlicher sind und einen geringeren Fettgehalt in der Leber haben, was ihr niedriges Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen und Typ-2-Diabetes mit erklären kann. Aber gerade diese Aktivierung des IGF-1/2-System und anderer Signalwege könnte zu einem erhöhten Risiko für bestimmte Krebsarten führen, indem das Zellwachstum dauerhaft gefördert wird.

Originalpublikation

Stefan N, Häring, H-U, Hu FB, Schulze MB (2016)

Divergent associations of height with cardiometabolic disease and cancer: epidemiology, pathophysiology, and global implications. *Lancet Diabetes & Endocrinology* (epub ahead of print) [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00474-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00474-X)

Quelle: Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (www.dzd-ev.de)