

Diabetische Herzinsuffizienz

Michael Resl¹, Martin Hülsmann², Richard Pacher² und Martin Clodi¹

¹Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

²Klinische Abteilung für Kardiologie, Universitätsklinik für Innere Medizin II, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich

Eingegangen am 28. Juli 2008, angenommen nach Revision am 3. Oktober 2008

Heart failure in diabetes

Summary. Interactions of glucose metabolism and chronic heart failure have been confirmed by many epidemiologic studies. The association of HbA1c with an increasing risk of heart failure clearly underlines the connection between both diseases. Coronary artery disease (CAD), hypertension and diabetic cardiomyopathy are long-term complications of diabetes mellitus, resulting in diabetic heart failure. Dysfunction of many regulation systems leads to specific diabetic cardiomyopathy, which has been firstly described by Rubler. A reduction in the cardiac expression of the Na-Ca exchanger pump and SERCA2a protein results in an imbalance in cardiac calcium handling. The overactive renin angiotensin aldosterone system (RAAS) also contributes to the impairment of myocardial function. Hyperlipidaemia, hyperinsulinaemia and hyperglycaemia directly trigger diabetic cardiomyopathy. Generally chronic heart failure is a clinical diagnosis verified by blood tests like NT-proBNP and cardiac ultrasound. Recommendations on treatment of diabetic heart failure are based on subgroup analysis of the large heart failure trials.

Key words: Diabetes, heart failure, cardiomyopathy, diabetic heart disease

Zusammenfassung. Epidemiologische Daten belegen die wechselseitige Beeinflussung von chronischer Herzinsuffizienz (CHF) und Diabetes mellitus. So ist ein Anstieg des HbA1c mit einem gesteigerten Risiko an einer Herzinsuffizienz zu erkranken verbunden. Koronare Herzkrankheit (KHK), Hypertonie und diabetische Kardiomyopathie sind Spätfolgen des Diabetes, deren gemeinsame Endstrecke die diabetische Herzinsuffizienz darstellt.

Das spezifische Krankheitsbild der diabetischen Kardiomyopathie wurde von Rubler erstbeschrieben und ist das Endprodukt zahlreicher Störungen verschiedenster Systeme.

So ist beispielsweise die kardiale Expression des Natrium-Kalziumaustauschers und des SERCA2a Proteins reduziert, was eine gestörte myokardiale Kalziumhomöostase zur Folge hat. Auch das überaktive Renin-Angiotensin-Aldosteronsystem (RAAS) spielt eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der diabetischen Herzinsuffizienz. Hyperlipidämie, Hyperinsulinämie sowie Hyperglykämie sind Stoffwechselstörungen, die ebenfalls die Entstehung der diabetischen Kardiomyopathie begünstigen. Generell ist die Herzinsuffizienz eine klinische Diagnose, die mit Hilfe von Labortests wie dem NT-proBNP, aber auch apparativ verifiziert werden muss. Die derzeitigen Therapieempfehlungen beruhen auf Subgruppenanalysen der großen Herzinsuffizienzstudien.

Schlüsselwörter: Herzinsuffizienz, Diabetes, diabetische Herzinsuffizienz, diabetische Kardiomyopathie

Einleitung

Diabetes und Herzinsuffizienz (HI) sind Krankheitsbilder, die wesentlich enger miteinander verknüpft sind, als man bisher angenommen hat. Einerseits ist Diabetes ein unabhängiger Risikofaktor für Herzinsuffizienz, andererseits ist Herzinsuffizienz ein unabhängiger Risikofaktor für Diabetes.

Übergewicht, Hyperglykämie, Dyslipidämie, Hypertonie sowie eine Störung der Nierenfunktion sind Faktoren, die maßgeblich an der Entstehung der diabetischen Herzinsuffizienz beteiligt sind. Darüber hinaus existiert die spezifische Form der diabetischen Kardiomyopathie, die ebenfalls eine diabetische Herzinsuffizienz zur Folge haben kann.

Epidemiologische Fakten

In Patientengruppen mit der Hauptdiagnose chronische Herzinsuffizienz tritt Diabetes doppelt so häufig

Korrespondenz: Univ.-Prof. Dr. Martin Clodi, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Wien, Österreich.
 Fax: ++43-1-405 93 23 4, E-Mail: martin.clodi@meduniwien.ac.at

wie in anthropometrisch gematchten Kontrollkollektiven auf [1]. Untermauert wird diese Tatsache durch eine Arbeit von Clodi et al., die in einer Gruppe aus 94 herzinsuffizienten Patienten bei 94,6 % der Probanden eine Insulinresistenz messen konnte. Es zeigt sich, dass NT-proBNP positiv mit HbA1c korreliert [2].

Bei 75 % der herzinsuffizienten Patienten ist die Ischämie die Hauptursache der Erkrankung. Etwa 20 bis 35 % der Patienten sind zusätzlich an Diabetes erkrankt [3–5], was einen unabhängigen Marker für eine schlechte Prognose darstellt [4].

Wendet man nun die Sichtweise und betrachtet vorerst herzgesunde Patienten mit Diabetes mellitus, so zeigt die derzeitige Datenlage ganz klar, dass Diabetes ein Risikofaktor für das Entstehen einer chronischen Herzinsuffizienz ist [6, 7]. An Diabetes erkrankte Patienten entwickeln wesentlich häufiger eine Herzinsuffizienz als gesunde Probanden. Analysen der Framingham Population zeigen eine 2-fach erhöhte Inzidenz der Herzinsuffizienz bei Männern mit Diabetes mellitus und eine 5-fach erhöhte Inzidenz bei Frauen mit Diabetes [8]. Nichols et al. konnten in einer Arbeit das Inzidenzverhältnis von Herzinsuffizienz zwischen gesunden und diabetischen Patienten mit 12,4 vs. 30,9 Fälle pro 1000 Patientenjahren darstellen [9]. Ein Anstieg des HbA1c um 1 % ist mit einem 8 %igen Risikoanstieg an einer Herzinsuffizienz zu erkranken assoziiert [10]. Den direkten Zusammenhang zwischen Diabetes und Herzinsuffizienz zeigt eine Studie von Irribarren et al. So ist ein HbA1c ≥ 10 verglichen mit HbA1c ≤ 7 mit einem 1,56-fachen Risikoanstieg für Herzinsuffizienz verbunden [10].

Es besteht also ein enger Zusammenhang zwischen Diabetes und Herzinsuffizienz, und diese Krankheitsbilder sind wesentlich stärker miteinander verknüpft, als man bisher angenommen hat [11].

Diabetische Herzinsuffizienz

Diabetische Herzinsuffizienz ist ein Krankheitsbild, welches hinsichtlich der Ursachen äußerst heterogen ist. Einerseits entsteht die diabetische Herzinsuffizienz am Boden der diabetischen Spätkomplikationen wie Atherosklerose, koronare Herzkrankheit (KHK), Hypertonie, Dyslipidämie. Andererseits besteht die Form der spezifischen diabetischen Kardiomyopathie, die in Abwesenheit von Atherosklerose und koronarer Herzkrankheit auftritt. Ursachen der diabetischen Kardiomyopathie sind direkte Folgen des Diabetes mellitus.

Herzkrankungen, deren Ätiologie die Atherosklerose darstellt, gehören generell zu den

Haupttodesursachen von Patienten, die an Diabetes mellitus erkrankt sind [12, 13]. Sowers et al. zeigen, dass die Atherosklerose sehr eng mit dem Diabetes vergesellschaftet ist [14, 15]. Folgeerscheinungen des Diabetes wie endotheliale Dysfunktion, Reactive oxygen Species (ROS), Entzündung und vaskuläres Remodeling tragen einen wichtigen Teil zur Progredienz der Atherosklerose bei [16].

Diabetes ist ein unabhängiger Risikofaktor für koronare Herzkrankheit (KHK) [17] und erhöht das Risiko, an einer KHK zu erkranken, um das 2- bis 4-fache [18].

Generell steigert Diabetes das Risiko einen Herzinfarkt zu erleiden. Zahlen von Haffner et al. zeigen, dass die 7-Jahresinzidenz von Herzinfarkten bei diabetischen Patienten bei 20,2 % liegt, während die Inzidenz bei Nichtdiabetikern 3,5 % beträgt [19].

Koronare Herzkrankheit spielt bei der Interaktion von Diabetes und Herzinsuffizienz eine essentielle Rolle [20]. Die Wahrscheinlichkeit, nach einem erlittenen Herzinfarkt eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, ist prinzipiell hoch, allerdings erhöht sich das Risiko zusätzlich, wenn der Patient an Diabetes erkrankt ist [21]. Die KHK lässt sich somit als Durchlaufstadium vom Diabetes zur HI bezeichnen. Genauso führt die häufig diabetessoziierte Hypertonie mittelfristig in eine HI.

Diabetes mellitus bewirkt eine Reihe von pathologischen Veränderungen, die das Risiko, an einer Herzinsuffizienz zu erkranken, drastisch erhöhen [22].

Kurz gesagt ist Diabetes assoziiert mit:

- KHK und deren Komplikationen,
- Hypertonie,
- diabetischer Kardiomyopathie.

Die gemeinsame Endstrecke der eben genannten Faktoren ist die manifeste diabetische Herzinsuffizienz.

Diabetische Kardiomyopathie

Erstmals wurde das spezifische Krankheitsbild der diabetischen Kardiomyopathie von Rubler beschrieben [23]. Eine gewisse Prädisposition ist eine diastolische Funktionsstörung, welche bei asymptomatischen Patienten mit Diabetes gezeigt werden kann [24]. Beispielsweise leiden 50 bis 60 % der diabetischen Patienten in einer frühen Phase der Erkrankung an einer diastolischen Funktionsstörung [25–27].

Kennzeichen der diabetischen Kardiomyopathie sind ein dilatierter Ventrikel, eine Hypertrophie der Myozyten sowie interstitielle Fibrose.

Eine Interaktion des Diabetes mit zahlreichen Systemen führt zur Entstehung der spezifischen diabetischen Kardiomyopathie, deren spätere Folge die Herzinsuffizienz ist.

Gestörte Kalziumhomöostase

Ein wichtiger Regulator der kardialen Kontraktilität ist das intrazelluläre Kalzium. Über eine Aktivierung von spannungsabhängigen L-Typ-Kalziumkanälen, welche durch eine Membrandepolarisation getriggert wird, kommt es zu einem Kalziumausstrom aus dem sarkoplasmatischen Retikulum.

In das Zytosol freigesetzt, bindet Kalzium Troponin C und hebt die hemmende Wirkung des Troponin I auf, was schließlich eine Kontraktion ermöglicht.

Ist die Kontraktion zu Ende, wird das Kalzium über die SERCA 2a-Pumpe, den sakrolemmalen Natrium-Kalzium-Austauscher und die sakrolemmale Kalzium-ATPase abtransportiert [28]. Mehrfach konnte eine gestörte Kalziumhomöostase in diabetischen Kardiomyozyten bewiesen werden [29]. Man geht davon aus, dass eine verminderte Aktivität der ATPasen [30], eine verminderte Fähigkeit des sarkoplasmatischen Retikulums Kalzium aufzunehmen und eine verminderte Aktivität der anderen Ionenaustauscher für die Störungen der Kalziumhomöostase verantwortlich sind [31, 32].

Mit Hilfe des db/db-Mausmodells konnte ein verminderter Kalziumefflux in die Herzmuskelzellen, ein verminderter Kalziumspiegel im sarkoplasmatischen Retikulum und ein gesteigerter Kalziumtransport über den Natrium-Kalzium-Austauscher dargestellt werden [33]. Bei Typ I-, aber auch bei Typ II-Diabetes ist die kardiale Expression des SERCA2a-Proteins und des Natrium-Kalziumaustauschers herabgesetzt [34–36].

Die Wichtigkeit von SERCA2a wurde von Trost et al. untermauert, so entwickeln transgene Mäuse, welche SERCA2a überexprimieren keine Streptozotocin induzierte kardiale Dysfunktion [37].

Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems

Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Aldosteronsystems (RAAS) spielt eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der diabetischen Kardiomyopathie [38, 39]. Folge ist eine gesteigerte Apoptose und Nekrose von Herzmuskel- und Endothelzellen [40]. Die medikamentöse Blockade des RAAS konnte in diabetischen Ratten (BB) einen kardioprotektiven Effekt beweisen [41]. Zusätzlich kommt es zu einer Reduktion der reactive oxygen Species (ROS), die den selben Effekt wie eine antioxidative Behandlung zeigt [42].

Gesteigerter oxidativer Stress

Die gesteigerte Produktion von reactive oxygen Species (ROS) ist ebenfalls ein wichtiger Faktor bei der Entwicklung und der Verschlechterung der diabetischen Kardiomyopathie [43, 44]. Verantwortlich für den Schaden,

der durch die ROS verursacht wird, ist eine Dysbalance zwischen Generierung und Abbau [45–48].

Physiologischerweise wird der größte Teil der ROS in den Mitochondrien produziert. Dem gegenüber neigen Zellen, die vermehrt der Hyperglykämie ausgesetzt sind, wie zum Beispiel Endothelzellen, zu einer sehr starken ROS-Produktion [49]. Im Mausmodell mit Typ-1-Diabetes und überexprimierter Superoxid Dismutase wurden die morphologischen Änderungen an den Mitochondrien wieder rückgängig gemacht und die Funktion der kardialen Myozyten blieb erhalten [50].

Die Beteiligung der ROS an der Pathogenese der diabetischen Kardiomyopathie kommt durch eine Aktivierung proapoptotischer Signalwege zustande [51]. Der Zellverlust bewirkt ein kardiales Remodelling, welches morphologische und funktionelle Änderungen im Myokard triggert.

Stoffwechselstörungen

Poornima et al. gehen davon aus, dass Hyperlipidämie, eine anfängliche Hyperinsulinämie sowie Hyperglykämie die wesentlichsten Stoffwechselstörungen darstellen, die zu einer diabetischen Kardiomyopathie führen [52].

Freie Fettsäuren (FFAs) spielen eine wichtige Rolle bei der Entstehung der zellulären Insulinresistenz und beeinflussen das Myokard im Sinne einer kontraktilen Dysfunktion.

Die Insulinresistenz entsteht durch eine Störung in den intrazellulären Signalwegen des Insulins. Kompensatorisch kommt es zu einer Hyperinsulinämie [53–55], welche die diabetische Kardiomyopathie triggert. Es erscheint paradox, aber die Hyperglykämie stellt einen mitogenen Reiz dar, da die Insulinsensitivität der kardialen Myozyten zumindest anfangs erhalten bleibt [56–58].

Auch FFAs können direkt in die Myozyten gelangen und die Kontraktilität des Myokards, unabhängig von der verminderten Insulinresistenz, beeinträchtigen [59].

Werden nun die FFAs in den Herzmuskelzellen nicht mit Hilfe der β -Oxidation verstoffwechselt, so kann unter Einfluss von TNF- α das Sphingolipid Ceramid entstehen [60]. Ceramid aktiviert die Caspase 3, induziert den Nukleären Faktor kB und führt zu einer Freisetzung von Cytochrom c. Die Endstrecke dieser Mechanismen ist die Apoptose. Zusätzlich ist eine Blockierung der DNA-Reparaturmechanismen über die Blockade der Poly (ADP-Ribose) Polymerase möglich [61].

Chronische Hyperglykämie bewirkt eine gesteigerte Glukoseoxidation sowie eine vermehrte

Generierung von Superoxiden in den Mitochondrien [62]. Der Anfall an Superoxiden führt zu einer Schädigung der DNA. Kompensatorisch kommt es zu einer Aktivierung des Reparaturenzyms Poly (ADP-Ribose) polymerase (PARP) welches die Glyceraldehyd Phosphat Dehydrogenase hemmt [63]. Dadurch wird die Glukose aus dem Zyklus der Glykolyse in andere, alternative Verstoffwechslungsvorgänge, bei denen Advanced Glycation End Products (AGE), Hexosamin und Polyol entstehen, geleitet.

Mitochondriale Dysfunktion

Diabetes mellitus führt zu strukturellen, aber auch funktionellen Änderungen in den Mitochondrien, die wiederum an der Genese der diabetischen Kardiomyopathie beteiligt sind [64–66]. Bei Typ-1-Diabetes ist die oxidative Kapazität der Mitochondrien vermindert, was sich durch eine verminderte Produktion von ATP zeigt [67–70]. Zusätzlich ist die Effizienz der ATP-Produktion herabgesetzt, da die eingeschränkte oxidative Phosphorylierung zu einer Anreicherung von ROS führt, welche die oxidative Atmungskette entkoppelt. Die Mitochondrien selbst scheinen eine Quelle für die vermehrt anfallenden ROS zu sein. Verstärkt wird diese Hypothese durch die reduzierten Glutathionspiegel im diabetischen Myokard [71, 72]. Es entsteht oxidativer Stress, der die mitochondrialen Proteine beeinflusst und damit zur mitochondrialen Dysfunktion führt.

Eine Reduktion des Verhältnisses von Phosphokreatin zu ATP kann bei Patienten mit Typ-I- und Typ-II-Diabetes gezeigt werden. In Abwesenheit von KHK korreliert dieser Zustand mit der diastolischen Dysfunktion und mit dem Spiegel der freien Fettsäuren [73, 74]. Trotz der steigenden Zahl an Mitochondrien kann keine zusätzliche Energie für das Myokard bereitgestellt werden [64].

In Tiermodellen für den Typ-I-Diabetes zeigen die Mitochondrien der kardialen Myozyten eine verminderte Aktivität des Kreatininphosphats [75, 76] und der ATP-Synthase [67]. Zusätzliche mitochondriale Defekte, welche die Kalziumaufnahme betreffen, zeichnen ebenso für die Entwicklung der kardialen Dysfunktion verantwortlich.

Kardiovaskuläre autonome diabetische Neuropathie (KADN)

Das autonome Nervensystem moduliert die elektrische Aktivität und die Kontraktilität des Herzens über eine Zusammenarbeit von sympathischen und parasympathischen Anteilen [77]. Katecholamine können die Kontraktilität über die Kalziumaufnahme des sarkoplasmatischen Retikulums modulieren [78].

Die klinische Manifestation der KADN ist vielfältig und setzt sich aus Ruhetachykardie, Belastungsintoleranz, intra- bzw. perioperativer Instabilität, orthostatischer Hypotension, orthostatischer Tachykardie oder Bradykardie sowie stummer Myokardischämie zusammen [79]. Bei Patienten mit Diabetes mellitus ist die autonome kardiale Neuropathie mit einer linksventrikulären, diastolischen Füllungsstörung in Ruhe assoziiert [80–82]. Die Dysregulation der autonomen Innervation des Herzens trägt zur kardialen Dysfunktion bei und hebt möglicherweise die kardiale Mortalität bei Diabetikern.

Die normale 24-Stunden-Variabilität des Blutdruckes ist bei Patienten mit autonomer Neuropathie weniger stark ausgeprägt als bei Gesunden, was über den Tag gesehen zu längeren Phasen mit etwas höherem Blutdruck führt, welcher wiederum linksventrikuläre Veränderungen induzieren kann [83].

Bei langjährigen Diabetikern sind die im Blut messbaren Katecholaminspiegel verglichen mit gesunden Kontrollprobanden um 6 bis 20 % erhöht. Dementsprechend konnte mit I^{125} MIBG scans die Denervation des Herzens bei KADN nachgewiesen werden, die mit der diastolischen Funktionsstörung einhergeht [27, 84].

Die Entwicklung einer autonomen Neuropathie bei Patienten mit Diabetes ist mit einer Reduktion der Überlebensrate von 85 % auf 44 % verbunden [85].

Die Rolle der Zytokine

Bei herzinsuffizienten Patienten kann man erhöhte Spiegel verschiedenster Zytokine und Zytokinrezeptoren nachweisen [86]. Mediatoren wie Tumornekrosefaktor α (TNF- α), Interleukin 1 und 6 sowie Interferon- γ spielen eine bedeutende Rolle [87]. Generell führen zum Beispiel erhöhte TNF- α -Spiegel zu einer myokardialen Hypertrophie, senken die Inotropie und wirken proapoptisch. Erst kürzlich konnte in vitro die Modulation von Zytokinen durch BNP dargestellt werden, was erneut die Interaktionen der verschiedenen Systeme unterstreicht [88]. Derzeit werden die überaktiven Zytokinsysteme als mögliche Therapieziele evaluiert, so gelang Torre-Amione der Beweis, dass eine nicht spezifische Immunmodulation sich positiv auf das Überleben der Patienten auswirkt und die Spitalsaufnahmerate aufgrund kardialer Komplikationen reduzieren kann [89].

Screening und Diagnose

Generell ist Herzinsuffizienz eine klinische Diagnose, die aber immer mittels Labortests und apparativer Untersuchungen verifiziert werden muss.

Echokardiographie

Eine essentielle Untersuchung zur Diagnose der kardialen Dysfunktion ist die Echokardiographie, mit der die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) nicht invasiv evaluiert werden kann.

Invasive Untersuchungen

Eine Koronarangiographie sollte bei Patienten mit Hinweisen auf Ischämie durchgeführt werden.

Ist das klinische Bild eher unklar, was häufig bei Patienten mit Diabetes der Fall ist, und spricht der Patient in der akuten oder der akut dekompensierten Phase nicht auf die Therapien, so ist ebenfalls eine Koronarangiographie indiziert.

B-type natriuretisches Peptid (BNP)

Ein hervorragendes Hilfsmittel für die Diagnose der diabetischen Herzinsuffizienz ist das B-type natriuretische Peptid (BNP) bzw. sein hormonell praktisch inaktiver Bruder NT-proBNP, welches als Antwort auf vermehrte myokardiale Wandspannung von den kardialen Myozyten synthetisiert wird. Die Wirkungen liegen in einem starken diuretischen und natriuretischen Effekt und einer Relaxierung der glatten Gefäßmuskulatur. Die natriuretischen Peptide stellen somit einen direkten Widerpart zum sympathischen System sowie dem Renin-Angiotensin-Aldosteron System (RAAS) dar. Weiters kann B-type natriuretisches Peptid auch zur Entdeckung einer diastolischen Dysfunktion bei Patienten mit akuter Herzinsuffizienz angewandt werden [90, 91]. Mit Hilfe von BNP können Aussagen über die Prognose getroffen werden. Eine Erhöhung um 100 pg/ml ist mit einer um 35 % gesteigerten Mortalität verbunden [92]. Bei Diabetikern ermöglicht BNP eine gute Vorhersage hinsichtlich des Risikos innerhalb kurzer Zeit ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden [93].

Häufig kann die Aussage der BNP-Bestimmung aber durch andere Faktoren beeinflusst sein. Neben den bekannten Einflussgrößen Alter, Geschlecht und Nierenfunktion führt beispielsweise auch die Sepsis zu einem erhöhten BNP-Spiegel. Experimentell konnte dies mit der Gabe von LPS bei gesunden Probanden mit normaler Ventrikelfunktion gezeigt werden. Interessanterweise korreliert das NT-proBNP in solchen Fällen mit der Körpertemperatur und der Herzfrequenz. Dies impliziert, dass Infektionen die BNP-Spiegel beeinflussen können [94]. Ob dabei die zytokinmedierte Kardiodepression mit einer Rolle spielt, ist allerdings unklar.

Therapie der diabetischen Herzinsuffizienz

Im Allgemeinen ist eine leitlinienkonforme Therapie angezeigt, die sich kaum von der des Nichtdiabetikers unterscheidet [95].

Die heutigen Therapieempfehlungen beruhen auf Subgruppenanalysen der großen Herzinsuffizienzstudien, da es keine speziellen Studien gibt, die ausschließlich mit Patienten, welche an Diabetes erkrankt sind, durchgeführt wurden. Es sollte daher jeder Patient, der an diabetischer Herzinsuffizienz erkrankt ist, mit einem ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptorblocker und Beta-Rezeptorblocker behandelt werden, da diese Medikamente, die Mortalität senken.

Kommt es zu einer Flüssigkeitsretention und zur Bildung von Ödemen bzw. einer pulmonalen Stauung, so sind Schleifendiuretika und Thiazide indiziert, die eine rasche Besserung der Symptome bewirken.

Bei schweren Stadien der Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) werden zusätzlich Aldosteronrezeptor-Antagonisten verabreicht. Hat ein Patient einen Herzinfarkt erlitten, so sind Aldosteronrezeptor-Antagonisten ebenfalls indiziert [96].

Die optimale Therapie der diastolischen Herzinsuffizienz ist unklar, Ziel der medikamentösen Einstellung sollte ein möglichst niedriger Blutdruck sein, der zu einer Rückbildung der Myokardhypertrophie führen kann.

Literatur

- [1] Coughlin SS. Diabetes mellitus and risk of idiopathic dilated cardiomyopathy. The Washington, DC dilated cardiomyopathy study. *Ann Epidemiol*, 4: 67-74, 1994.
- [2] Clodi M, Resl M, Stelzeneder D, Pacini G, Tura A, Mörtl D, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Riedl M, Anderwald-Stadler M, Luger A, Pacher R, Hülsmann M. Interactions of glucose metabolism and chronic heart failure. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2008 Sept. 30. [Epub ahead of print].
- [3] Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med*, 316: 1429-1435, 1987.
- [4] Shindler DM, Kostis JB, Yusuf S, Quinones MA, Pitt B, Stewart D, Pinkett T, Ghali JK, Wilson AC. Diabetes mellitus, a predictor of morbidity and mortality in the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Trials and Registry. *Am J Cardiol*, 77: 1017-1020, 1996.
- [5] Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med*, 325: 293-302, 1991.
- [6] Gottdiener JS, Arnold AM, Aurigemma GP, Polak JF, Tracy RP, Kitzman DW, Gardin JM, Rutledge JE, Boineau RC. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular health study. *J Am Coll Cardiol*, 35: 1628-1637, 2000.
- [7] Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. *N Engl J Med*, 342: 145-153, 2000.
- [8] Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes*, 23: 105-111, 1974.

- [9] Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care*, 27: 1879–1884, 2004.
- [10] Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S, Selby JV. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation*, 103: 2668–2673, 2001.
- [11] Cohn JN, Bristow MR, Chien KR, Colucci WS, Frazier OH, Leinwand LA, Lorell BH, Moss AJ, Sonnenblick EH, Walsh RA, Mockrin SC, Reinlib L. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Special Emphasis Panel on Heart Failure Research. *Circulation*, 95: 766–770, 1997.
- [12] Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care*, 16: 434–444, 1993.
- [13] Wilson PW. Diabetes mellitus and coronary heart disease. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 30: 857–881, 2001.
- [14] Lteif AA, Mather KJ, Clark CM. Diabetes and heart disease an evidence-driven guide to risk factors management in diabetes. *Cardiol Rev*, 11: 262–274, 2003.
- [15] Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update. *Hypertension*, 37: 1053–1059, 2001.
- [16] Fisher M. Diabetes and atherogenesis. *Heart*, 90: 336–340, 2004.
- [17] Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, Mitch W, Smith SC Jr, Sowers JR. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*, 100: 1134–1146, 1999.
- [18] Haffner SJ, Cassells H. Hyperglycemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Med*, 115(Suppl 8A): 6S–11S, 2003.
- [19] Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med*, 339: 229–234, 1998.
- [20] Marwick TH. Diabetic heart disease. *Heart*, 92: 296–300, 2006.
- [21] De Groot P, Lamblin N, Mouquet F, Plichon D, McFadden E, Van Belle E, Bauters C. Impact of diabetes mellitus on long-term survival in patients with congestive heart failure. *Eur Heart J*, 25: 656–662, 2004.
- [22] Masoudi FA, Inzucchi SE. Diabetes mellitus and heart failure: epidemiology, mechanisms, and pharmacotherapy. *Am J Cardiol*, 99: 113B–132B, 2007.
- [23] Rubler S, Dlugash J, Yuceoglu YZ, Kumral T, Branwood AW, Grishman A. New type of cardiomyopathy associated with diabetic glomerulosclerosis. *Am J Cardiol*, 30: 595–602, 1972.
- [24] Fein FS. Diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care*, 13: 1169–1179, 1990.
- [25] Bell DS. Diabetic cardiomyopathy. A unique entity or a complication of coronary artery disease? *Diabetes Care*, 18: 708–714, 1995.
- [26] Poirier P, Bogaty P, Garneau C, Marois L, Dumesnil JG. Diastolic dysfunction in normotensive men with well-controlled type 2 diabetes: importance of maneuvers in echocardiographic screening for preclinical diabetic cardiomyopathy. *Diabetes Care*, 24: 5–10, 2001.
- [27] Schannwell CM, Schneppenheim M, Perings S, Plehn G, Strauer BE. Left ventricular diastolic dysfunction as an early manifestation of diabetic cardiomyopathy. *Cardiology*, 98: 33–39, 2002.
- [28] Endoh M. Signal transduction and Ca²⁺ signaling in intact myocardium. *J Pharmacol Sci*, 100: 525–537, 2006.
- [29] Cesario DA, Brar R, Shivkumar K. Alterations in ion channel physiology in diabetic cardiomyopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 35: 601–610, ix–x, 2006.
- [30] Zhao XY, Hu SJ, Li J, Mou Y, Chen BP, Xia Q. Decreased cardiac sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase activity contributes to cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Physiol Biochem*, 62: 1–8, 2006.
- [31] Lopaschuk GD, Tahiliani AG, Vadlamudi RV, Katz S, McNeill JH. Cardiac sarcoplasmic reticulum function in insulin- or carnitine-treated diabetic rats. *Am J Physiol*, 245: H969–H976, 1983.
- [32] Pierce GN, Dhalla NS. Cardiac myofibrillar ATPase activity in diabetic rats. *J Mol Cell Cardiol*, 13: 1063–1069, 1981.
- [33] Pereira L, Matthes J, Schuster I, Valdivia HH, Herzig S, Richard S, Gómez AM. Mechanisms of [Ca²⁺]_i transient decrease in cardiomyopathy of db/db type 2 diabetic mice. *Diabetes*, 55: 608–615, 2006.
- [34] Hattori Y, Matsuda N, Kimura J, Ishitani T, Tamada A, Gando S, Kemmotsu O, Kanno M. Diminished function and expression of the cardiac Na⁺-Ca²⁺ exchanger in diabetic rats: implication in Ca²⁺ overload. *J Physiol*, 527 Pt 1: 85–94, 2000.
- [35] Kashihara H, Shi ZQ, Yu JZ, McNeill JH, Tibbitts GF. Effects of diabetes and hypertension on myocardial Na⁺-Ca²⁺ exchange. *Can J Physiol Pharmacol*, 78: 12–19, 2000.
- [36] Belke DD, Swanson EA, Dillmann WH. Decreased sarcoplasmic reticulum activity and contractility in diabetic db/db mouse heart. *Diabetes*, 53: 3201–3208, 2004.
- [37] Trost SU, Belke DD, Bluhm WF, Meyer M, Swanson E, Dillmann WH. Overexpression of the sarcoplasmic reticulum Ca(2+)-ATPase improves myocardial contractility in diabetic cardiomyopathy. *Diabetes*, 51: 1166–1171, 2002.
- [38] Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence, mechanisms, and therapeutic implications. *Endocr Rev*, 25: 543–567, 2004.
- [39] Dhalla NS, Liu X, Panagia V, Takeda N. Subcellular remodeling and heart dysfunction in chronic diabetes. *Cardiovasc Res*, 40: 239–247, 1998.
- [40] Frustaci A, Kajstura J, Chimenti C, Jakoniuk I, Leri A, Maseri A, Nadal-Ginard B, Anversa P. Myocardial cell death in human diabetes. *Circ Res*, 87: 1123–1132, 2000.
- [41] Rösen R, Rump AF, Rösen P. The ACE-inhibitor captopril improves myocardial perfusion in spontaneously diabetic (BB) rats. *Diabetologia*, 38: 509–517, 1995.
- [42] Fiordaliso F, Cuccovillo I, Bianchi R, Bai A, Doni M, Salio M, De Angelis N, Ghezzi P, Latini R, Masson S. Cardiovascular oxidative stress is reduced by an ACE inhibitor in a rat model of streptozotocin-induced diabetes. *Life Sci*, 79: 121–129, 2006.
- [43] Cai L, Wang Y, Zhou G, Chen T, Song Y, Li X, Kang YJ. Attenuation by metallothionein of early cardiac cell death via suppression of mitochondrial oxidative stress results in a prevention of diabetic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 48: 1688–1697, 2006.
- [44] Cai L. Suppression of nitrate damage by metallothionein in diabetic heart contributes to the prevention of cardiomyopathy. *Free Radic Biol Med*, 41: 851–861, 2006.
- [45] Barouch LA, Berkowitz DE, Harrison RW, O'Donnell CP, Hare JM. Disruption of leptin signaling contributes to cardiac hypertrophy independently of body weight in mice. *Circulation*, 108: 754–759, 2003.
- [46] Zhou YT, Grayburn P, Karim A, Shimabukuro M, Higa M, Baetens D, Orci L, Unger RH. Lipotoxic heart disease in obese rats: implications for human obesity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 97: 1784–1789, 2000.
- [47] Wold LE, Ren J. Streptozotocin directly impairs cardiac contractile function in isolated ventricular myocytes via a p38 map kinase-dependent oxidative stress mechanism. *Biochem Biophys Res Commun*, 318: 1066–1071, 2004.
- [48] Cai L, Li W, Wang G, Guo L, Jiang Y, Kang YJ. Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway. *Diabetes*, 51: 1938–1948, 2002.
- [49] Brownlee M. Advanced protein glycosylation in diabetes and aging. *Annu Rev Med*, 46: 223–234, 1995.
- [50] Shen X, Zheng S, Metreveli NS, Epstein PN. Protection of cardiac mitochondria by overexpression of MnSOD reduces diabetic cardiomyopathy. *Diabetes*, 55: 798–805, 2006.
- [51] Kwon SH, Pimentel DR, Remondino A, Sawyer DB, Colucci WS. H(2)O(2) regulates cardiac myocyte phenotype via concentration-dependent activation of distinct kinase pathways. *J Mol Cell Cardiol*, 35: 615–621, 2003.
- [52] Poornima IG, Parikh P, Shannon RP. Diabetic cardiomyopathy: the search for a unifying hypothesis. *Circ Res*, 98: 596–605, 2006.
- [53] Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest*, 106: 171–176, 2000.
- [54] Birnbaum MJ. Turning down insulin signaling. *J Clin Invest*, 108: 655–659, 2001.
- [55] Kim JK, Kim YJ, Fillmore JJ, Chen Y, Moore I, Lee J, Yuan M, Li ZW, Karin M, Perret P, Shoelson SE, Shulman GI. Prevention of fat-induced insulin resistance by salicylate. *J Clin Invest*, 108: 437–446, 2001.
- [56] Iltercil A, Devereux RB, Roman MJ, Paranicas M, O'Grady MJ, Lee ET, Welty TK, Fabsitz RR, Howard BV. Associations of insulin levels with left ventricular structure and function in American Indians: the strong heart study. *Diabetes*, 51: 1543–1547, 2002.
- [57] Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Vecchi E, Tiberti C, Di Mario U, Leonetti F. Relationship of insulin sensitivity and left ventricular mass in uncomplicated obesity. *Obes Res*, 11: 518–524, 2003.
- [58] McNulty PH. Insulin resistance and cardiac mass: the end of the beginning? *Obes Res*, 11: 507–508, 2003.
- [59] Unger RH, Orci L. Lipotoxic diseases of nonadipose tissues in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 24(Suppl 4): S28–S32, 2000.
- [60] Halse R, Pearson SL, McCormack JG, Yeaman SJ, Taylor R. Effects of tumor necrosis factor-alpha on insulin action in cultured human muscle cells. *Diabetes*, 50: 1102–1109, 2001.

- [61] Zhang DX, Fryer RM, Hsu AK, Zou AP, Gross GJ, Campbell WB, Li PL. Production and metabolism of ceramide in normal and ischemic-reperfused myocardium of rats. *Basic Res Cardiol*, 96: 267–274, 2001.
- [62] Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycaemic damage. *Nature*, 404: 787–790, 2000.
- [63] Du X, Matsumura T, Edelstein D, Rossetti L, Zsengeller Z, Szabó C, Brownlee M. Inhibition of GAPDH activity by poly(ADP-ribose) polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells. *J Clin Invest*, 112: 1049–1057, 2003.
- [64] Boudina S, Abel ED. Mitochondrial uncoupling: a key contributor to reduced cardiac efficiency in diabetes. *Physiology (Bethesda)*, 21: 250–258, 2006.
- [65] Russell LK, Mansfield CM, Lehman JJ, Kovacs A, Courtois M, Saffitz JE, Medeiros DM, Valencik ML, McDonald JA, Kelly DP. Cardiac-specific induction of the transcriptional coactivator peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator-1alpha promotes mitochondrial biogenesis and reversible cardiomyopathy in a developmental stage-dependent manner. *Circ Res*, 94: 525–533, 2004.
- [66] An D, Rodrigues B. Role of changes in cardiac metabolism in development of diabetic cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 291: H1489–H1506, 2006.
- [67] Pierce GN, Dhalla NS. Heart mitochondrial function in chronic experimental diabetes in rats. *Can J Cardiol*, 1: 48–54, 1985.
- [68] Tanaka Y, Konno N, Kako KJ. Mitochondrial dysfunction observed in situ in cardiomyocytes of rats in experimental diabetes. *Cardiovasc Res*, 26: 409–414, 1992.
- [69] Lashin O, Romani A. Hyperglycemia does not alter state 3 respiration in cardiac mitochondria from type-1 diabetic rats. *Mol Cell Biochem*, 267: 31–37, 2004.
- [70] Shen X, Zheng S, Thongboonkerd V, Xu M, Pierce WM Jr, Klein JB, Epstein PN. Cardiac mitochondrial damage and biogenesis in a chronic model of type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 287: E896–E905, 2004.
- [71] Nishio Y, Kanazawa A, Nagai Y, Inagaki H, Kashiwagi A. Regulation and role of the mitochondrial transcription factor in the diabetic rat heart. *Ann NY Acad Sci*, 1011: 78–85, 2004.
- [72] Ghosh S, Pulinkunnil T, Yuen G, Kewalramani G, An D, Qi D, Abrahami A, Rodrigues B. Cardiomyocyte apoptosis induced by short-term diabetes requires mitochondrial GSH depletion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 289: H768–H776, 2005.
- [73] Metzler B, Schocke MF, Steinboeck P, Wolf C, Judmaier W, Lechleitner M, Lukas P, Pachinger O. Decreased high-energy phosphate ratios in the myocardium of men with diabetes mellitus type I. *J Cardiovasc Magn Reson*, 4: 493–502, 2002.
- [74] Scheuermann-Freestone M, Madsen PL, Manners D, Blamire AM, Buckingham RE, Styles P, Radda GK, Neubauer S, Clarke K. Abnormal cardiac and skeletal muscle energy metabolism in patients with type 2 diabetes. *Circulation*, 107: 3040–3046, 2003.
- [75] Savabi F. Mitochondrial creatine phosphokinase deficiency in diabetic rat heart. *Biochem Biophys Res Commun*, 154: 469–475, 1988.
- [76] Awaji Y, Hashimoto H, Matsui Y, Kawaguchi K, Okumura K, Ito T, Satake T. Isoenzyme profiles of creatine kinase, lactate dehydrogenase, and aspartate aminotransferase in the diabetic heart: comparison with hereditary and catecholamine cardiomyopathies. *Cardiovasc Res*, 24: 547–554, 1990.
- [77] Chow LT, Chow SS, Anderson RH, Gosling JA. Autonomic innervation of the human cardiac conduction system: changes from infancy to senility – an immunohistochemical and histochemical analysis. *Anat Rec*, 264: 169–182, 2001.
- [78] Fonarow GC, Srikanthan P. Diabetic cardiomyopathy. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 35: 575–599, ix, 2006.
- [79] Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*, 115: 387–397, 2007.
- [80] Mustonen J, Uusitupa M, Lämsimies E, Vainio P, Laakso M, Pyörälä K. Autonomic nervous function and its relationship to cardiac performance in middle-aged diabetic patients without clinically evident cardiovascular disease. *J Intern Med*, 232: 65–72, 1992.
- [81] Didangelos TP, Arsos GA, Karamitsos DT, Athyros VG, Karatzas ND. Left ventricular systolic and diastolic function in normotensive type 1 diabetic patients with or without autonomic neuropathy: a radionuclide ventriculography study. *Diabetes Care*, 26: 1955–1960, 2003.
- [82] Kahn JK, Zola B, Juni JE, Vinik AI. Radionuclide assessment of left ventricular diastolic filling in diabetes mellitus with and without cardiac autonomic neuropathy. *J Am Coll Cardiol*, 7: 1303–1309, 1986.
- [83] Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation*, 59: 8–13, 1979.
- [84] Scognamiglio R, Casara D, Avogaro A. Myocardial dysfunction and adrenergic innervation in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab*, 13: 346–349, 2000.
- [85] Monteagudo PT, Moisés VA, Kohlmann O Jr, Ribeiro AB, Lima VC, Zanella MT. Influence of autonomic neuropathy upon left ventricular dysfunction in insulin-dependent diabetic patients. *Clin Cardiol*, 23: 371–375, 2000.
- [86] Staudt A, Landsberger M, Staudt Y, Felix SB. Cytokines – causes, players or bystanders in heart failure. *Herz*, 27: 691–698, 2002.
- [87] Torre-Amione G, Kapadia S, Lee J, Durand JB, Bies RD, Young JB, Mann DL. Tumor necrosis factor-alpha and tumor necrosis factor receptors in the failing human heart. *Circulation*, 93: 704–711, 1996.
- [88] Chirchìu V, Izzì V, D'Aquillo F, Carotenuto F, Di Nardo P, Baldini PM. Brain Natriuretic Peptide (BNP) regulates the production of inflammatory mediators in human THP-1 macrophages. *Regul Pept*, 148: 26–32, 2008.
- [89] Torre-Amione G, Anker SD, Bourge RC, Colucci WS, Greenberg BH, Hildebrandt P, Keren A, Motro M, Moyé LA, Otterstad JE, Pratt CM, Ponikowski P, Rouleau JL, Sestier F, Winkelmann BR, Young JB; Advanced Chronic Heart Failure CLinical Assessment of Immune Modulation Therapy Investigators. Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet*, 371: 228–236, 2008.
- [90] Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic peptides. *J Am Coll Cardiol*, 50: 2357–2368, 2007.
- [91] Yamaguchi H, Yoshida J, Yamamoto K, Sakata Y, Mano T, Akehi N, Hori M, Lim YJ, Mishima M, Masuyama T. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol*, 43: 55–60, 2004.
- [92] Doust JA, Pietrzak E, Dobson A, Glasziou P. How well does B-type natriuretic peptide predict death and cardiac events in patients with heart failure: systematic review. *BMJ*, 330: 625, 2005.
- [93] Huelsmann M, Neuhold S, Strunk G, Moerl D, Berger R, Prager R, Abrahamian H, Riedl M, Pacher R, Luger A, Clodi M. NT-proBNP has a high negative predictive value to rule out short-term cardiovascular events in patients with diabetes mellitus. *Eur Heart J*, 29: 2259–2264, 2008.
- [94] Vila G, Resl M, Stelzeneder D, Struck J, Maier C, Riedl M, Hülsmann M, Pacher R, Luger A, Clodi M. Plasma NT-proBNP increases in response to LPS administration in healthy men. *J Appl Physiol*, 105: 1741–1745, 2008.
- [95] Neuhold S, Hülsmann M. Herzinsuffizienz. *Wien Klin Wochenschr Educ*, 3: 17–33, 2008.
- [96] Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, Tavazzi L, Smiseth OA, Gavazzi A, Haverich A, Hoes A, Jaarsma T, Korewicki J, Lévy S, Linde C, Lopez-Sendon JL, Nieminen MS, Piérard L, Remme WJ. Task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European society of cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): the task force for the diagnosis and treatment of chronic heart failure of the European society of cardiology. *Eur Heart J*, 26: 1115–1140, 2005.