

Glykämische Kontrolle und Herzinsuffizienz bei Diabetes Typ 1

In einer grossen schwedischen Beobachtungsstudie erwies sich die glykämische Kontrolle bei Diabetes Typ 1 als unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Bei Diabetes Typ 2 besteht dieser unmittelbare Zusammenhang dagegen nicht.

.....
THE LANCET

Kardiovaskuläre Erkrankungen – inklusive der Herzinsuffizienz – sind die häufigste Todesursache bei Diabetes. Die meisten Herzkrankheiten treten bei Typ-2-Diabetikern auf, da diese Form am häufigsten vorkommt. Patienten mit Diabetes Typ 1 sind jedoch meist viel jünger, wenn sich die Erkrankung erstmals manifestiert, und verlieren daher einige Lebensjahre mehr aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen. Junge Erwachsene mit Diabetes Typ 1 sterben etwa 8- bis 40-mal öfter

an kardiovaskulären Erkrankungen als die Allgemeinbevölkerung, und Frauen sind häufiger betroffen als Männer.

Im Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) reduzierte eine intensive glykämische Kontrolle bei Diabetes Typ 1 das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, und in Beobachtungsstudien zu Diabetes Typ 1 war eine schlechte glykämische Kontrolle mit kardiovaskulärer Erkrankung assoziiert. Ein Zusammenhang zwischen glykämischer Kontrolle und Herzinsuffizienz wurde nicht geprüft.

Bei Patienten mit Diabetes Typ 2 wurde in einer Metaanalyse randomisierter Studien kein Schutz vor Herzinsuffizienz durch eine intensive glykämische Kontrolle beobachtet. Die Ergebnisse aus Beobachtungsstudien bezüglich eines Zusammenhangs zwischen Typ-2-Diabetes und Herzinsuffizienz sind widersprüchlich.

In einer gross angelegten Beobachtungsstudie untersuchten Marcus Lind (Universität Göteborg) und sein Team jetzt bei einer Patientenkohorte mit Diabetes Typ 1 die potenzielle Verbindung zwischen glykämischer Kontrolle und der Entwicklung einer Herzinsuffizienz anhand des HbA_{1c}-Werts und dem Risiko eines Krankenhausaufenthaltes aufgrund einer Herzinsuffizienz.

Methodik

Zunächst identifizierten die Wissenschaftler alle Patienten ab 18 Jahre mit Diabetes Typ 1 ohne bekannte Herzinsuffizienz, die zwischen Januar 1998 und Dezember 2003 im nationalen Diabetesregister (NDR) in Schweden registriert worden waren. In die Studie wurden 20 985 Teilnehmer mit einem durchschnittlichen Alter von 38,6 Jahren eingeschlossen. Knapp die Hälfte von ihnen waren Frauen. Die im nationalen Diabetesregister verzeichneten

Typ-1-Diabetiker erhielten ausschliesslich Insulin zur Diabetestherapie, und das Alter der Neuerkrankung lag bei 30 Jahren oder darunter. Das Follow-up erstreckte sich jeweils von der ersten Aufnahme in das NDR bis zur Krankenhauseinweisung wegen einer Herzinsuffizienz, bis zum Tod oder bis zum Ende des Studienzeitraums am 31. Dezember 2009.

Ergebnisse

Im Vergleich zu Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert von weniger als 6,5 Prozent litten Patienten in der höchsten Kategorie des HbA_{1c}-Werts ab 10,5 Prozent bereits länger an Diabetes und hatten einen höheren Blutdruck. Bei ihnen waren auch bereits mehr Herzinfarkte aufgetreten. In dieser Gruppe war zudem der Anteil der Raucher höher, und mehr Patienten nahmen ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker (ARB) oder Betablocker ein.

Das mediane Follow-up der Beobachtungsstudie betrug 9 Jahre. In diesem Zeitraum wurden 3 Prozent der Teilnehmer wegen einer primären oder sekundären Herzinsuffizienz ins Krankenhaus eingeliefert. Die Inzidenz der Hospitalisierungen betrug 3,38 Ereignisse pro 1000 Personenjahre. Im Rahmen der Beobachtungsstudie nahm die Inzidenz gleichmässig mit steigendem HbA_{1c}-Wert zu. Dabei reichte die Bandbreite von 1,42 in der niedrigsten Kategorie des HbA_{1c}-Werts (< 6,5%) bis 5,20 pro 1000 Personenjahre in der höchsten Kategorie (≥ 10,5%) (Tabelle).

Mithilfe eines kompletten Cox-Regressionsmodells identifizierten die Forscher unter Berücksichtigung aller Baseline-Variablen und Komorbiditäten den HbA_{1c}-Wert, das Alter, die Dauer der Diabeteserkrankung, den Body-Mass-Index (BMI), den systolischen Blutdruck und den Raucherstatus sowie Herzklappenoperationen, Kammerflimmern, Herzinfarkt und ischämische Herzerkrankung als unabhängige Prädiktoren für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Diabetesdauer und Komorbiditäten betrug die Hazard Ratio für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz bei Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert ab 10,5 Prozent 3,98 im Vergleich zur Referenzgruppe mit HbA_{1c}-Werten unter 6,5 Prozent. Aus einer Subgruppenanalyse (87%

..... **Merksätze**

- ❖ Bei Diabetes Typ 1 ist der HbA_{1c}-Wert ein unabhängiger Prädiktor für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz.
- ❖ Typ-1-Diabetiker mit einem HbA_{1c}-Wert ab 10,5 Prozent haben ein viermal höheres Risiko für eine Herzinsuffizienz als Patienten mit einem HbA_{1c}-Wert unter 6,5 Prozent.
- ❖ Weitere Prädiktoren für eine Herzinsuffizienz bei Typ-1-Diabetikern sind Alter, Dauer der Diabetes, BMI, systolischer Blutdruck, Raucherstatus, Herzklappenoperationen, Kammerflimmern, Herzinfarkt und ischämische Herzerkrankung.

Tabelle 1:

Erste Krankenhauseinweisung aufgrund einer Herzinsuffizienz pro 1000 Patientenjahre in unterschiedlichen Kategorien des HbA_{1c}-Werts

	< 6,5%	6,5 bis < 7,5%	7,5 bis < 8,5%	8,5 bis < 9,5%	9,5 bis < 10,5%	≥ 10,5%
Patientenjahre	12667	44 505	66 530	42 887	14 963	6342
Fallzahl	18	116	228	165	75	33
Fälle pro 1000 Personenjahre	1,42	2,61	3,43	3,85	5,01	5,20
(95%-KI)	(0,90–2,26)	(2,17–3,13)	(3,01–3,30)	(3,30–4,48)	(4,00–6,29)	(3,70–7,32)

Tabelle 2:

Auswirkungen einer intensiven Glukosesenkung bei Diabetes Typ 1 und Typ 2 (2)

Diabetes Typ 1

- ❖ Die Senkung der Blutglukose vermindert das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen inklusive der Herzinsuffizienz.
- ❖ Eine schlechte glykämische Kontrolle (HbA_{1c}-Wert median 8,4%) führt zu erhöhter Zirkulation und zu erhöhter Aufnahme freier Fettsäuren im Myokard. Dies führt zu vermehrter Bildung toxischer reaktiver Sauerstoffmoleküle und so zu einem erhöhten Risiko für eine Kardiomyopathie.

Diabetes Typ 2

- ❖ Enger Bereich optimal niedriger Glukosekonzentrationen.
- ❖ Die Mechanismen der Herzinsuffizienz reichen über den glykämischen Aspekt hinaus.
- ❖ Erhöhte Triglyzeride im Myokard (Steatose).
- ❖ Studiendaten unterstützen einen Zusammenhang zwischen diabetischer Kardiomyopathie und diastolischer Fehlfunktion.
- ❖ Bei Diabetes Typ 2 ist die Herzinsuffizienz meist mit einer koronaren Herzerkrankung verbunden.
- ❖ Multifaktorielle Intervention ist erforderlich.

der Teilnehmer) ging hervor, dass steigende HDL-Cholesterinwerte mit einem protektiven Effekt bezüglich der Herzinsuffizienz verbunden waren, während das LDL-Cholesterin nur in einem schwachen Zusammenhang mit dem Risiko für eine Herzinsuffizienz stand. In einer weiteren Subgruppenanalyse bei Patienten mit Mikroalbuminurie erwies sich der HbA_{1c}-Wert ebenfalls als unabhängiger Risikofaktor für eine Herzinsuffizienz, die Mikroalbuminurie selbst dagegen nicht.

Insgesamt weisen die Studienergebnisse darauf hin, dass eine bessere glykämische Kontrolle bei relativ jungen Typ-1-Diabetikern zur Vorbeugung von Hospitalisierungen wegen einer Herzinsuffizienz beitragen kann.

Diskussion

In ihrer Studie konnten die Autoren zeigen, dass eine unzureichende glykämische Kontrolle mit einem erhöhten Risiko für eine Herzinsuffizienz verbunden ist. Bei sehr schlechter glykämischer Kontrolle war das Risiko für eine Herzinsuffizienz nach Adjustierung für andere Risikofaktoren sogar viermal so hoch wie bei optimaler glykämischer Kontrolle. In einer Analyse des HbA_{1c}-Werts als kontinuierliche Variable war jeder 1-prozentige Anstieg mit einem 30 Prozent höheren Risiko für eine Herzinsuffizienz verbunden, unabhängig von anderen Risikofaktoren. Als weitere bedeutende modifizierbare Risikofaktoren erwiesen sich Rauchen, hoher Blutdruck und Übergewicht.

Kommentar

Lionel Opie von der Universität Kapstadt macht in seinem Kommentar zunächst darauf aufmerksam, dass sich die Herzinsuffizienz in den letzten Jahren als neuer Endpunkt beim kardiovaskulären Management entwickelt hat, und weist auf die sorgfältige schwedische Studie zum Nutzen der glykämischen Kontrolle bei Typ-1-Diabetes in diesem Zusammenhang hin. Die Ergebnisse von Marcus Lind und seiner Arbeitsgruppe zeigen deutlich, dass das Risiko für eine Herzinsuffizienz bei Typ-1-Diabetikern mit einer intensiven glykämischen Kontrolle gesenkt werden kann (2).

Anschließend geht Opie auf metabolische Mechanismen bei der Entwicklung einer Herzinsuffizienz ein. Bei

Diabetes Typ 1 führen vor allem hohe Konzentrationen an freien Fettsäuren im Blut und im Myokard infolge einer schlechten glykämischen Kontrolle zur Herzinsuffizienz (Tabelle 2). Bei Diabetes Typ 2 weisen Studienergebnisse hingegen auf einen Zusammenhang zwischen erhöhten Triglyzeridkonzentrationen im Myokard und einer beeinträchtigten ventrikulären diastolischen Funktion hin, unabhängig von Alter, BMI, viszeralem Fett und diastolischem Blutdruck.

Zudem besteht bei Diabetes Typ 2 das Problem nicht im Insulinmangel, sondern in der Insulinresistenz, die ein multifaktorielles Management erfordert. Dieses Management führt zu einer langfristigen Senkung der Mortalität, auch ohne enge glykämische Kontrolle. Bei Diabetes Typ 2 wird die niedrigste Sterblichkeit bei einem HbA_{1c}-Wert zwischen 7,1 und 7,8 Prozent beobachtet. Somit sollte bei diesen Patienten der Schwerpunkt weiterhin auf einer engen Kontrolle der Lipide und des Blutdrucks sowie bei einer vernünftigen, aber nicht übertriebenen glykämischen Kontrolle liegen. ❖

Petra Stöltzing

Quellen:

1. Lind Marcus, Bounias Ioannis et al.: Glycaemic control and incidence of heart failure in 20 985 patients with type 1 diabetes: an observational study, *Lancet* 2011, 378: 140–146.
2. Opie Lionel H: Comment: Glycaemia and heart failure in diabetes types 1 and 2, *Lancet* 2011, 378: 103–104.

Interessenkonflikte: Marcus Lind hat Honorare von verschiedenen Pharmaunternehmen erhalten. Die Studie wurde von AstraZeneca, Novo Nordisk Scandinavia, der Schwedischen Herz- und Lungenstiftung sowie dem Schwedischen Forschungsrat gesponsert. Die Sponsoren hatten jedoch keinen Einfluss auf Studiendesign, Datenerhebung und Datenauswertung oder die Entscheidung zur Publikation (1). Der Kommentator hat keine Interessenkonflikte zu deklarieren (2).