

Diabetologie und Stoffwechsel

Supplement

S2

Oktober 2021
Seite S91–S434
16. Jahrgang

This journal is listed in
Science Citation Index,
EMBASE and SCOPUS

Offizielles Organ
der Deutschen
Diabetes Gesellschaft

DDG Deutsche
Diabetes
Gesellschaft

PRAXISEMPFEHLUNGEN DDG

CLINICAL PRACTICE RECOMMENDATIONS

**Praxisempfehlungen
der Deutschen
Diabetes Gesellschaft**

*Herausgegeben von
M. Kellerer
im Auftrag der DDG*

▪ Aktualisierte Version 2021

 **Thieme**

Diabetes mellitus und Herz

Autoren

Katharina Schütt¹, Thomas Forst², Andreas L. Birkenfeld^{3, 4}, Andreas Zirlik⁵, Dirk Müller-Wieland¹, Nikolaus Marx¹

Institute

- 1 Medizinische Klinik I – Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Uniklinik RWTH Aachen
- 2 CRS Clinical Research Services Mannheim GmbH, Mannheim
- 3 Medizinische Klinik IV, Universitätsklinikum Tübingen
- 4 Institut für Diabetesforschung und Metabolische Erkrankungen (IDM) des Helmholtz Zentrums München an der Universität Tübingen, Deutsches Zentrum für Diabetesforschung (DZD e. V.)
- 5 Klinik für Innere Medizin – Abteilung für Kardiologie, LKH-Universitätsklinikum Graz, Medizinische Universität Graz

Bibliografie

Diabetologie 2021; 16 (Suppl 2): S319–S323

DOI 10.1055/a-1515-9121

ISSN 1861-9002

© 2021. Thieme. All rights reserved.

Georg Thieme Verlag KG, Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart, Germany

Zitierweise für diesen Artikel Diabetologie 2021; 16 (Suppl 2): S319–S323. DOI 10.1055/a-1515-9121

Dieser Beitrag ist eine aktualisierte Version und ersetzt den folgenden Artikel: Schütt K, Forst T, Birkenfeld AL. Diabetes mellitus und Herz. Diabetologie 2020; 15 (Suppl 1): S166–S169

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Katharina Schütt
Medizinische Klinik I – Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin
Uniklinik Aachen, RWTH Aachen
Pauwelsstraße 30, 52074 Aachen, Deutschland
kschuett@ukaachen.de

Aktualisierungshinweis

Die DDG-Praxisempfehlungen werden regelmäßig zur zweiten Jahreshälfte aktualisiert. Bitte stellen Sie sicher, dass Sie jeweils die neueste Version lesen und zitieren.

INHALTLICHE ÄNDERUNGEN GEGENÜBER DER VORJAHRESFASSUNG

Änderung 1: Dapagliflozin ist als erster SGLT-2 Inhibitor seit Ende 2020 zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion < 40 % (HFREF) unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus zugelassen. Wichtig zu beachten ist diesbezüglich die für den Einsatz wichtige eGFR Grenze. Während zur Behandlung des Diabetes mellitus Dapagliflozin bei einer eGFR > 60 ml/min begonnen und bis zu einer eGFR von 45 ml/min fortgesetzt werden darf, ist ein Therapiebeginn und die Fortsetzung bei Patienten mit Herzinsuffizienz bis zu einer eGFR von 30 ml/min möglich. Am 20. Mai 2021 hat zudem das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) eine positive Bewertung für Empagliflozin zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion gegeben. Die europäische Zulassung erfolgte am

21.06.2021. Somit stehen aktuell 2 SGLT-2 Inhibitoren zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zur Verfügung.

Begründung: Relevante Neuzulassung zur Behandlung der Herzinsuffizienz

Stützende Quellenangabe: [15, 17]

Kardiovaskuläres Risiko

Patienten mit Diabetes mellitus (DM) haben ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen mit ihren Folgeerscheinungen akuter Myokardinfarkt, Schlaganfall und kardiovaskulärer Tod. So verliert z. B. auch gegenwärtig ein heute 60-jähriger diabetischer Mann 6 Lebensjahre im Vergleich zu einem gleichaltrigen nicht diabetischen Mann, und der 60-jährige mit Diabetes und stattgehabtem Herzinfarkt verliert 12 Lebensjahre [1]. Diese Daten verdeutlichen die Notwendigkeit einer gezielten Risikostratifizierung von Patienten mit Diabetes und einer konsequenten Behandlung von Diabetes, assoziierten Risikofaktoren und kardiovaskulären Erkrankungen.

Patienten mit Diabetes mellitus sollten bzgl. ihres kardiovaskulären Risikos kategorisiert werden in solche mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko, hohem kardiovaskulärem Risiko und moderatem kardiovaskulärem Risiko [2].

Sehr hohes kardiovaskuläres Risiko

DM und bestehende kardiovaskuläre Erkrankung, oder Endorganschaden, oder ≥ 3 Risikofaktoren oder einer Diabetesdauer > 20 Jahre

Hohes kardiovaskuläres Risiko

DM mit einer Diabetesdauer ≥ 10 Jahre ohne Endorganschaden, aber einem zusätzlichen Risikofaktor

Moderates kardiovaskuläres Risiko

Junge Patienten (Typ-1-Diabetes < 35 Jahre; Typ-2-Diabetes < 50 Jahre) mit einer Diabetesdauer < 10 Jahre ohne andere Risikofaktoren

Weitere Risikostratifizierung

Neben der Diagnostik zur o. a. Risikostratifizierung sollten Patienten mit Diabetes und Hypertonie oder dem klinischen Verdacht auf eine kardiovaskuläre Erkrankung ein Ruhe-EKG erhalten. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt existieren keine überzeugenden Daten, bei asymptomatischen Patienten mit Diabetes mellitus weitergehende bildgebende Verfahren wie Echokardiografie, Stress-Echokardiografie, Szintigrafie oder MRT einzusetzen. In der klinischen Routine sollte im Rahmen der Risikostratifizierung keine Bestimmung von zirkulierenden Biomarkern durchgeführt werden.

Kardiovaskuläre Risikoreduktion

Für die Empfehlungen zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos im Rahmen der Diabetesbehandlung wird auf die DDG-Praxisempfehlungen zur Therapie des Typ-2-Diabetes (s. S. S65–S92) und zur Behandlung von Fettstoffwechselstörungen (s. S. S160–S165) verwiesen. An dieser Stelle werden deswegen nur prinzipielle Aussagen aufgeführt:

- Patienten mit Diabetes sollten eine strukturierte Beratung zur Beendigung des Rauchens erhalten. Für Patienten mit Diabetes wird eine mediterrane Diät, angereichert mit vielfach ungesättigten sowie einfach ungesättigten Fettsäuren, empfohlen. Patienten mit Diabetes sollten mindestens 150 Minuten/Woche moderate bis anstrengende körperliche Aktivität durchführen.
- Bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko wird ein Zielwert für LDL-Cholesterin < 55 mg/dl und eine mind. 50%ige LDL-Reduktion empfohlen; bei hohem kardiovaskulärem Risiko wird ein Zielwert < 70 mg/dL und eine mindestens 50%ige LDL-Reduktion empfohlen. Bei moderatem Risiko wird eine Senkung des LDL-Cholesterins auf < 100 mg/dL empfohlen.
- Die Gabe von Aspirin (100 mg/Tag) wird zur Sekundärprävention bei Patienten mit Diabetes mellitus empfohlen. Im Rahmen der Primärprävention sollten Patienten mit Diabetes keine die Thrombozytenaggregation hemmende Therapie erhalten.

Die Thrombozytenaggregationshemmung nach akutem Koronarsyndrom und/oder Koronarintervention (Dauer der dualen Plättchenhemmung etc.) sollte mit dem behandelnden Kardiologen abgestimmt werden.

- Entsprechend der neuen Leitlinie der Europäischen Kardiologengesellschaft sollten Patienten mit Diabetes mellitus einen systolischen Zielblutdruck von 130 mmHg haben. Wenn möglich sollten systolische Werte < 130 mmHg angestrebt werden. Das diastolische Blutdruckziel liegt bei < 80 mmHg. Eine Blutdruckeinstellung $< 120/70$ mmHg sollte vermieden werden.
- Bei der Blutzuckereinstellung sollte bei Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankung entsprechend der Empfehlungen zum Typ-2-Diabetes vorgegangen werden; bei Patienten mit kardiovaskulärer Vorerkrankung sollten unbedingt Hypoglykämien vermieden und Therapiestrategien mit nachgewiesenem Nutzen in der Reduktion des kardiovaskulären Risikos bevorzugt eingesetzt werden. Daher sollten auf dem Boden der Ergebnisse der großen kardiovaskulären Endpunktstudien bei Vorliegen eines Typ-2-Diabetes und kardiovaskulärer Erkrankungen bzw. einem hohen/sehr hohen kardiovaskulärem Risiko GLP-1-Rezeptor-Antagonisten und/oder SGLT-2-Inhibitoren mit nachgewiesener Ereignisreduktion zur Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse und zur Reduktion der Mortalität eingesetzt werden.

Diabetes und koronare Herzerkrankung

Alle Patienten mit koronarer Herzerkrankung sollten auf das Vorliegen eines Diabetes mellitus hin untersucht werden (siehe Diagnostik und Klassifikation des Diabetes mellitus, s. S. S9–S17). Aus prognostischer Indikation sollten Patienten mit Diabetes mellitus und koronarer Herzerkrankung eine Thrombozytenaggregationshemmung, eine ACE-Hemmer-Therapie und eine lipidsenkende Therapie mit Statinen erhalten. Im ersten Jahr nach Myokardinfarkt führt die Gabe eines Betablockers zusätzlich zur Verbesserung der Prognose, wobei dieser Effekt im weiteren zeitlichen Verlauf abnimmt. In Bezug auf die antidiabetische Therapie konnte für Patienten mit Typ-2-Diabetes und hohem kardiovaskulärem Risiko eine signifikante Reduktion des 3-Punkt-MACE durch Empagliflozin [3] oder Canagliflozin [4] gegenüber Placebo gezeigt werden. Zusätzlich reduzierte Empagliflozin signifikant die Gesamtmortalität [3]. In DECLARE zeigte sich hier kein signifikanter Effekt für Dapagliflozin vs. Placebo [5]. Von entscheidender Bedeutung jedoch scheint für die unterschiedlichen Ergebnisse in den Studien jedoch weniger die einzelne Substanz als die Patientenpopulation zu sein. In gleicher Weise zeigten sich in LEADER mit Liraglutide [6], in SUSTAIN-6 Semaglutide [7], in HARMONY mit Albiglutide [8], in REWIND mit Dulaglutide [9] sowie in PIONEER-6 [10] mit oralem Semaglutide vs. Placebo eine signifikante Reduktion des 3-Punkt-MACE Endpunktes. Darüber hinaus konnte Liraglutide und orales Semaglutid vs. Placebo in der LEADER-Studie bzw. PIONEER 6 Studie die Gesamtmortalität reduzieren. Die Gabe von Semaglutid führte zur signifikanten Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse [11]. Vor dem Hintergrund dieser Daten sollte eine Therapie mit einer dieser Substanzen integraler Bestandteil der blutzuckersenkenden Therapie bei Patienten mit Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen sein.

► **Tab. 1** Definition der Herzinsuffizienz mit erhaltener (HFpEF), mäßiggradig eingeschränkter HFmrEF und reduzierter Ejektionsfraktion (HFrEF).

HF-Typ		HFrEF	HFmrEF	HFpEF
Kriterien	1	Symptome und Zeichen ¹	Symptome ± Zeichen ¹	Symptome ± Zeichen ¹
	2	LVEF < 40 %	LVEF 40–49 %	LVEF ≥ 50 %
	3	–	1. Erhöhte Serumkonzentrationen der natriuretischen Peptide ² 2. Mindestens 1 zusätzliches Kriterium: a) Relevante strukturelle Herzerkrankung (LVH und/oder LAE) b) Diastolische Dysfunktion ³	1. Erhöhte Serumkonzentrationen der natriuretischen Peptide ² 2. Mindestens 1 zusätzliches Kriterium: a) Relevante strukturelle Herzerkrankung (LVH und/oder LAE) b) Diastolische Dysfunktion ³

LAE Vergrößerung des linken Vorhofs (linksatrialer Volumenindex [LAVI] > 34 ml/m²); LVH linksventrikuläre Hypertrophie (linksventrikulärer Muskelmasseindex [LVMI] ≥ 115 g/m² für Männer und ≥ 95 g/m² für Frauen).

¹ Zeichen können in frühen Stadien der Herzinsuffizienz (insbesondere bei HFpEF) und bei Diuretika-behandelten Patienten fehlen.

² BNP > 35 pg/ml und/oder NT-proBNP > 125 pg/ml.

³ E/e'-Quotient ≥ 13, mittlere (septale und laterale) e'-Geschwindigkeit < 9 cm/s (zu Details s. Abschn. 4.3.2 in [1]).

Bei Vorliegen von interventions-/operationsbedürftigen Koronarstenosen unterscheidet sich die Therapie der koronaren Revaskularisation bei Patienten mit Diabetes nicht von der Therapie bei Patienten ohne Diabetes. Bei komplexen Koronarbefunden mit Mehrgefäßerkrankung und niedriger perioperativer Mortalität scheint die Bypass-Operation der Koronarintervention überlegen zu sein. Die Entscheidung über das durchzuführende Revaskularisationsverfahren (Koronarintervention oder Bypass-Operation) sollte bei komplexer koronarer Herzerkrankung stets im interdisziplinären Herzteam gefällt werden.

Diabetes und Herzinsuffizienz

Epidemiologische und klinische Daten der letzten Jahre konnten zeigen, dass Patienten mit Diabetes mellitus ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Herzinsuffizienz haben und dass die Prognose von Patienten mit Diabetes und Herzinsuffizienz deutlich schlechter ist als die Prognose von Patienten mit Herzinsuffizienz ohne Diabetes [12, 13]. Nach Empfehlung der Europäischen Kardiologischen Leitlinie werden HFrEF, HFpEF und HFmrEF unterschieden (► **Tab. 1**) [14]. Prinzipiell lässt sich sagen, dass die Hälfte der Patienten mit Herzinsuffizienz und Diabetes eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion aufweisen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt existieren nur für Patienten mit HFrEF klinische Daten, die eine Verbesserung der Prognose belegen. Dabei unterscheidet sich die Therapie der HFrEF bei Patienten mit Diabetes nicht von der Therapie der nichtdiabetischen Patienten, sowohl in Bezug auf die medikamentöse als auch in Bezug auf die Device-Therapie (ICD, CRT). Für HFpEF und HFmrEF existieren keine Daten, die eine Verbesserung der Prognose der Patienten sicher belegen, so dass bei ihnen eine symptomatische Therapie – z. B. die Gabe von Diuretika – und eine Therapie der Komorbiditäten – z. B. Einstellung des arteriellen Hypertonus – im Vordergrund stehen.

In Bezug auf die blutzuckersenkende Therapie konnten die Studien mit Empagliflozin, Canagliflozin, Dapagliflozin und Ertugliflozin eine signifikante Reduktion der Hospitalisierung für Herzinsuffizienz zeigen, sodass diese Substanzen bei Patienten mit hohem Risiko für eine Herzinsuffizienz und bei Patienten mit Vorliegen einer Herzinsuffizienz zur Blutzuckersenkung und Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität eingesetzt werden sollten. Für Patienten mit HFrEF liegen zudem die DAPA-HF und EMPEROR-Reduced-Studien vor, die beide bei Patienten mit und ohne Diabetes durchgeführt wurde. Die Gabe von Dapagliflozin bzw. Empagliflozin führte unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus zu einer signifikanten Reduktion der Verschlechterung der Herzinsuffizienz, des kardiovaskulären Todes oder der Gesamtmortalität [15, 17]. Dapagliflozin ist als erster SGLT-2 Inhibitor seit Ende 2020 zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion < 40 % (HFrEF) unabhängig vom Vorliegen eines Diabetes mellitus zugelassen. Wichtig zu beachten ist diesbezüglich die für den Einsatz wichtige eGFR Grenze. Während zur Behandlung des Diabetes mellitus Dapagliflozin bei einer eGFR > 60 ml/min begonnen und bis zu einer eGFR von 45 ml/min fortgesetzt werden darf, ist ein Therapiebeginn und die Fortsetzung bei Patienten mit Herzinsuffizienz bis zu einer eGFR von 30 ml/min möglich. Am 20. Mai 2021 hat zudem das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) eine positive Bewertung für Empagliflozin zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion gegeben. Die europäische Zulassung erfolgte am 21.06.2021. Somit stehen aktuell 2 SGLT-2 Inhibitoren zur Behandlung der Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion zur Verfügung. Aufgrund des erhöhten Risikos einer Hospitalisierung für Herzinsuffizienz sind Glitazone sowie der DPP4-Inhibitor Saxagliptin bei Patienten mit Herzinsuffizienz kontraindiziert.

► **Tab. 2** Ansatz, basierend auf Risikofaktoren, ausgedrückt als Punktesystem mit dem Akronym CHA₂DS₂-VASC-Score.

Risikofaktor	Score
Chronische Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion	1
Hypertonie	1
Alter ≥ 75 Jahre	2
Diabetes mellitus	1
Schlaganfall/TIA/Thromboembolie	2
Vaskuläre Vorerkrankung ¹	1
Alter 65–74 Jahre	1
Weibliches Geschlecht	1
Maximaler Score	9

Anmerkung: Da das Alter mit 0, 1 oder 2 Punkten bewertet werden kann, beträgt der maximale Score 9.

¹ Z.n. Myokardinfarkt, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Aortenplaque.

Diabetes und Vorhofflimmern

Das Vorliegen eines Diabetes mellitus ist ein separater Risikofaktor für ein thromboembolisches Ereignis bei Patienten mit Vorhofflimmern. Sämtliche Patienten mit Vorhofflimmern sollten in Bezug auf ihr Thromboembolierisiko mittels CHA₂DS₂-VASC-Score (► **Tab. 2**) risikostratifiziert werden und dementsprechend eine Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten und NOACs erhalten [16]. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt existieren keine Daten, die einen prognostischen Vorteil einer Rhythmisierung (Kardioversion in den Sinusrhythmus) oder Frequenzkontrolle bei Vorhofflimmern zeigen. Diesbezüglich ist das Vorgehen bei Patienten mit und ohne Diabetes vergleichbar.

Interessenkonflikt

KS hat Vorträge für Amgen, AstraZeneca, Bayer, OmniaMed, Lilly, Boehringer Ingelheim, Novartis, NovoNordisk und MSD durchgeführt und als Berater AstraZeneca, für Amgen, Böhringer Ingelheim und Lilly fungiert. KS hat ferner ein Forschungsprojekt durchgeführt, das von Boehringer Ingelheim unterstützt wurde.

DMW hat Vorträge und Beratungen für Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, MSD, NovoNordisk und Sanofi-Aventis durchgeführt. NM hat Vorträge gehalten für Amgen, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, MSD, BMS, AstraZeneca, Lilly, NovoNordisk; NM hat Forschungsprojekte durchgeführt, die von Boehringer Ingelheim und MSD unterstützt wurden, und als Berater für Amgen, Boehringer Ingelheim, Sanofi-Aventis, MSD, BMS, AstraZeneca, NovoNordisk, Lilly und Bayer fungiert.

ALB hat Vorträge für Amgen, AstraZeneca, Lilly, Boehringer Ingelheim, NovoNordisk und MSD durchgeführt und als Berater für Böhringer Ingelheim, AstraZeneca und NovoNordisk fungiert.

AZ war als Consultant tätig für: Bayer Health Care; Boehringer Ingelheim; Rigel; Cardiorentis; Medscape; Stealth Peptides; Sanofi Aventis; Medtronic; Novartis. Er erhielt Honorare von: Bayer Health Care; AstraZeneca; Medtronic; ResMed; Boehringer Ingelheim; Rigel; Sanofi Aventis; Pfizer; Janssen-Cilag; Novartis; Bristol Myers Squibb; Thoratec; Abiomed; Daiichi Sankyo; Abbott; Cardiac Dimensions.

TF hat folgende Interessenkonflikte: Speaker Panel: Abbott; AstraZeneca; Böhringer Ingelheim, Berlin Chemie; Cipla, Eli Lilly; Fortbildungskolleg; MSD; Novartis, Novo Nordisk; Sanofi. Advisory Panel: AstraZeneca; Bayer; Cipla, Eli Lilly; Fortbildungskolleg; Novo Nordisk; Pfizer; Sanofi; Bayer; Roche; Eyesense

Literatur

- [1] Di Angelantonio E, Kaptoge S, Emerging Risk Factors C. et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA* 2015; 314: 52–60. doi:10.1001/jama.2015.7008
- [2] Consentino FF, Grant PJ, Aboyans V et al. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2019. doi:10.1093/eurheartj/ehz486
- [3] Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *The New England Journal of Medicine* 2015; 373: doi:10.1056/NEJMoa1504720
- [4] Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017. doi:10.1056/NEJMoa1611925
- [5] Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2018; 380: 347–357
- [6] Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322. doi:10.1056/NEJMoa1603827
- [7] Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834–1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
- [8] Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519–1529. doi:10.1016/s0140-6736(18)32261-x
- [9] Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121–130. doi:10.1016/s0140-6736(19)31149-3
- [10] Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841–851. doi:10.1056/NEJMoa1901118
- [11] Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016. doi:10.1056/NEJMoa1607141
- [12] Nichols GA, Gullion CM, Koro CE et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004; 27: 1879–1884
- [13] MacDonald MR, Petrie MC, Varyani F et al. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesarant in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. *Eur Heart J* 2008; 29: 1377–1385
- [14] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 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 J Heart Fail* 2016; 18: 891–975. doi:10.1002/ehf.592

- [15] McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995–2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303
- [16] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *Eur Heart J* 2016. doi:10.1093/eurheartj/ehw210
- [17] Packer M, Anker SD, Butler J et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413–1424