

Övervikt, stillasittande och hjärtsvikt med stelt hjärta

Prevention och möjlig behandling

Krister Lindmark

Docent, Överläkare

Hjärtkliniken Danderyd



Sannolikhet

Vem av dessa tränar troligen oftast?



Sannolikhet

Vem av dessa presterar mer på arbetsprov?

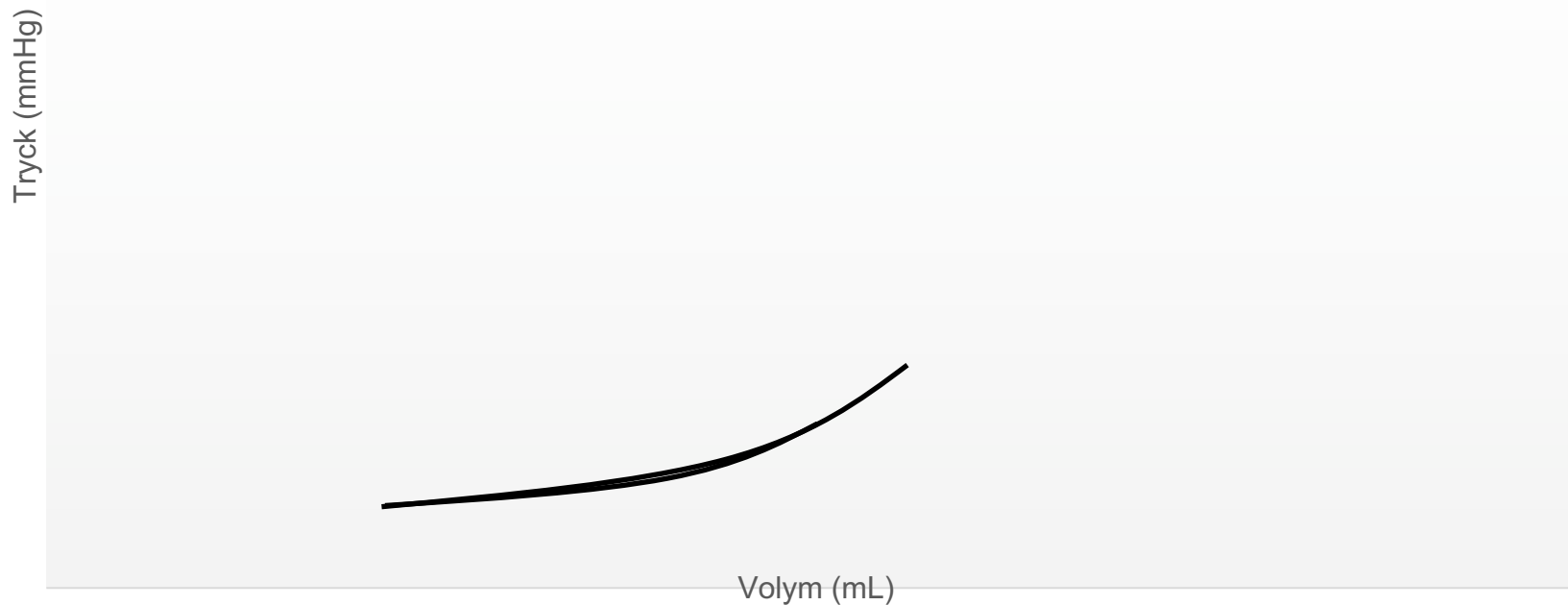


Normalt hjärta – normal vikt



Normalt hjärta – obesitas

- Behov av högre CO
- Trycket ökar i slutdiastole – ökad kontraktilitet = Frank-Starlingeffekten
- Mått på diastolisk funktion mäts oftast i vila och beror på fyllnadstrycken



Effekter av obesitaskirurgi

OBES SURG (2016) 26:1030–1040

Table 2 Results summary

Cardiac indices	No. of studies reporting	Baseline (weighted mean)	Weighted mean change post surgery	95 % CI	<i>p</i> value
Cardiac geometry					
LVMI (proportion analysis)	22		-11.2 %	-14.1 %—8.2 %	<0.001
LVMI (g/m)	3	129.92	-0.032 g/m	-0.107—0.043	0.400
LVMI (g/m ²)	6	45.0	-0.098 g/m ²	-0.153—0.044	<0.001
LVMI (g/m ^{2.7})	13	53.28	-0.133 g/m ^{2.7}	-0.168—0.099	<0.001
LV mass	24	217.8 g	-29.798 g	-35.539—24.058	<0.001
Posterior wall thickness	18	10.67 mm	-1.207 mm	-1.490—0.924	<0.001
Relative wall thickness	8	45.3 mm	-0.035 mm	-0.067—0.003	0.032
IVST	18	11.07 mm	-1.318 mm	-1.627—1.008	<0.001
LVSV	5	42.15 ml	-4.667 ml	-12.168—2.835	0.223
LVESD	12	31.45 mm	-0.410 mm	-1.500—0.679	0.461
LVEDD	20	50.77 mm	-0.668 mm	-1.343—0.007	0.052
LVESV	10	42.15 ml	-4.987 ml	-9.624—0.351	0.035
LVEDV	13	112.3 ml	-13.283 ml	-21.344—5.222	0.001
Diastolic function					
A wave	13	69.2 cm/s	-5.246 cm/s	-7.757—-2.734	<0.001
E wave	13	77.6 cm/s	4.262 cm/s	1.267—7.258	0.005
E/A ratio	21	1.16	0.189	0.113—0.265	<0.001
Deceleration time	11	204.7 ms	-5.687 ms	-15.977—4.603	0.279
IVRT	9	90.23 ms	-16.173 ms	-25.930—6.415	0.001
LA diameter	15	39.18 mm	-1.967 mm	-2.954—0.980	<0.001
Systolic function					
LVEF	23	62.04	1.198 %	0.050—2.347	0.041



Övrigt

- Påslag av renin/angiotensinsystemet
- Inflammation – försämrar endotelfunktion, ökar fibros = sämre diastolisk funktion
 - Ökad leptin
 - Ökad IL-6
 - Ökad CRP
 - Minskad adiponektin
- Fibros
- Försämrad endotelfunktion
- Ändrad metabolism i kardiomyocyterna
 - Använder mer glukos än fria fettsyror
 - Försämrad mitokondriefunktion -> Försämrat calciumupptag och ökning av ROS
- Steatos i hjärtat
 - Myocytapoptos
 - Minskad kontraktilitet
 - Ökad fibros



Underskatta inte OSAS

- Hypoxi
- Ökade PA-tryck
- Sämre endotelfunktion
- Ökade inflammationsmarkörer
- Ökat blodtryck
- Försämrade diastoliska parametrar



Inaktivitet

Vila minskar hjärtstorlek hos friska



The American Journal of Medicine

Volume 4, Issue 1, January 1948, Pages 3-36



Clinical study

Effects of immobilization upon various metabolic and physiologic functions of normal men ☆

M.D.¹, G. Donald Whedon M.D.¹, Ephraim Shorr M.D.¹

> [Circulation](#). 1968 Nov;38(5 Suppl):VII1-78.

Response to exercise after bed rest and after training

B Saltin, G Blomqvist, J H Mitchell, R L Johnson Jr, K Wildenthal, C B Chapman



Danderyds Sjukhus – I TRYGGA, SÄKRA HÄNDER


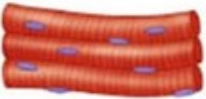

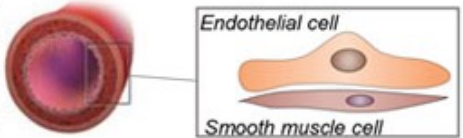


 Vi är en del av Region Stockholm

Vila

- Burch et al -63 – 36 pat med kardiomegali – 15 pat minskade i hjärtstorlek
- McDonald et al AJM-68 – 31 pat med kardiomyopati – 6 avbröt studien, 4 dog, 19 minskade i hjärtstorlek
- Burch et al Chest -71 – 10 pat med ischemisk svikt ”Bed rest resulted in clinical improvement in all patients. Four patients lived more than 7 months after completing bed rest”
- McDonald et al AIM -71 – 48 pat med alkoholkardiomyopati – hjärtstorlek minskade hos 31 pat

- ”The earlier the bed rest is instituted after onset of cardiomyopathy, the greater the benefits to be expected”



	Mitochondrial 	Skeletal Muscle 	Cardiac Muscle 	Conduit Arteries 
Sedentary 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ mitochondrial DNA deletions and mutations⁷¹ • Electron transport chain abnormalities⁷² • ↑ mitochondrial fission⁷³ • ↓ mitochondrial content⁷⁴ • ↓ respiration⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ IL-6 and CRP⁸⁰ • Activation of proteolytic systems⁸¹ • Inactivation of the PI3K/Akt/mTOR pathway⁸² • ↓ lean muscle mass⁸³ • Greater proportion of hybrid fibers possibly due to dysregulation in MHC isoform expression⁸⁴ 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ AGE accumulation indicative of collagen cross-linking⁸⁷ • ↑ Left ventricular stiffness⁸⁸ • β-adrenergic receptor desensitization resulting in impaired inotropic and chronotropic responses to adrenergic stimulation^{89, 90} • ↓ SERCA2a contributes to prolonged calcium transients⁹¹ 	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ sympathetic baroreflex sensitivity and ↑ sympathetic activation⁹⁴ • ↑ NOS uncoupling, ↓ NO bioavailability, thereby ↑ oxidative stress⁹⁴ • Extracellular matrix remodeling through elastin degradation by MMPs and formation of AGEs⁹⁵ • Endothelial dysfunction⁹⁶
Physical Activity 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ mitochondrial protein turnover through degradation of damaged proteins and de novo synthesis of new functional proteins⁷⁵ • ↑ expression of PGC-1α^{76, 77} • ↑ SIRT3 content⁷⁸ • ↑ mitochondrial volume⁷⁹ 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ metabolic enzymes profile: citrate synthase, β-HAD, glycogen phosphorylase⁸⁵ • ↓ catabolic mRNA expression (FOXO3a, MuRF-1, Atrogin-1, myostatin)⁸⁶ • ↑ capillary-to-fiber ratio⁸⁵ • ↑ insulin sensitivity⁷⁶ 	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ SERCA2a mRNA & protein expression⁹² • ↑ phosphorylation of threonine-17 residue of phospholamban allowing for faster reuptake of cytoplasmic calcium⁹² • ↑ contractility and relaxation due to faster systolic rise and diastolic decay time of calcium⁹³ • ↓ Left ventricular stiffness⁸⁸ 	<ul style="list-style-type: none"> • Lower expression of the transcription factor p53 which is associated with senescence compared to sedentary counterparts⁹⁷ • Lower markers of senescence (p21 and p16)⁹⁷ • ↓ expression of nitrotyrosine and NADPH oxidase (prooxidant)⁹⁶ • ↑ expression of manganese SOD (antioxidant)⁹⁶



HFrEF



HFpEF



Behandling? Prevention?



Biverkan – röda ögon



Biverkan – man känner sig gammal



Biverkan – man ser ut som ett miffo



Biverkan – knäartros



Biverkan – nedsatt livskvalitet



Biverkan – man tråkar ut omgivningen



Biverkan – risk för svartsjuka



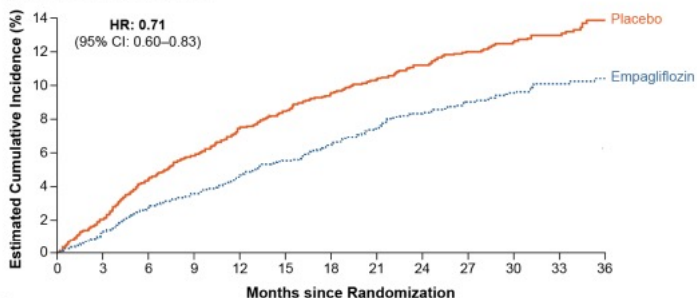
SGLT2-hämmare – första som fungerar?

FIGURE S3. COMPONENTS OF THE PRIMARY ENDPOINT

Panel A. First Hospitalizations for Heart Failure. Panel B. Cardiovascular Death.

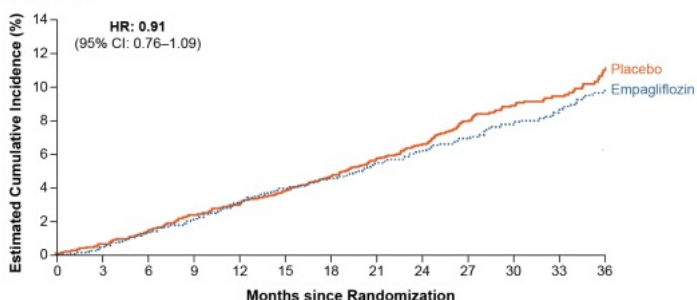
The estimated cumulative incidence of the two components of the primary end point in each of the randomized study groups is shown.

A First Hospitalizations for Heart Failure



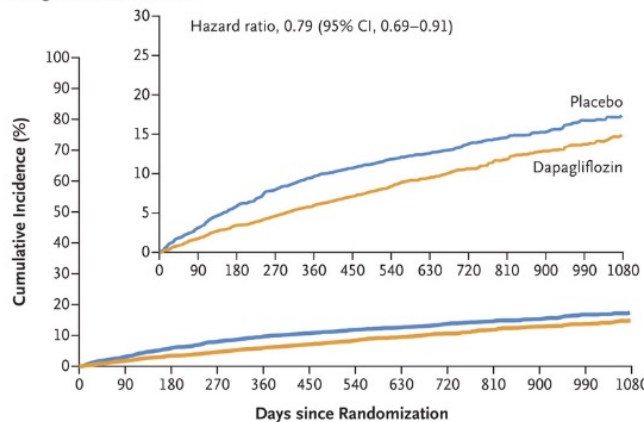
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Placebo	2991	2888	2786	2706	2627	2424	2066	1821	1534	1278	961	681	400
Empagliflozin	2997	2928	2843	2780	2708	2491	2134	1858	1578	1332	1005	709	402

B Cardiovascular Death



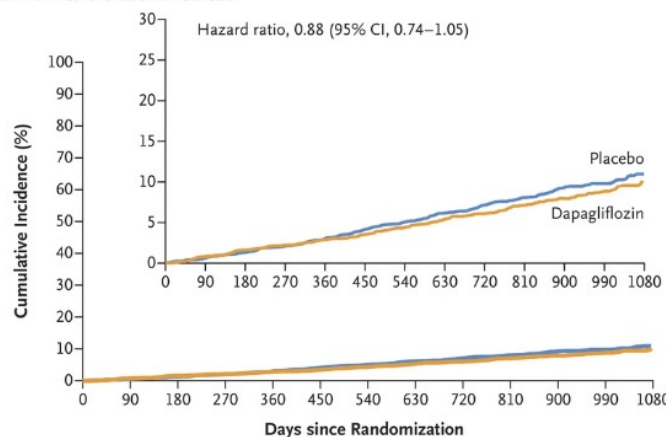
No. at Risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Placebo	2991	2960	2923	2883	2849	2656	2302	2046	1738	1459	1107	781	471
Empagliflozin	2997	2974	2930	2891	2847	2641	2287	2022	1725	1469	1118	794	462

B Worsening Heart Failure Event



No. at Risk	0	90	180	270	360	450	540	630	720	810	900	990	1080
Placebo	3132	3007	2896	2799	2710	2608	2318	2080	1923	1554	1140	772	383
Dapagliflozin	3131	3040	2949	2885	2807	2716	2401	2147	1982	1603	1181	801	389

C Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk	0	90	180	270	360	450	540	630	720	810	900	990	1080
Placebo	3132	3096	3054	3008	2957	2872	2570	2314	2157	1759	1306	910	451
Dapagliflozin	3131	3091	3046	3006	2960	2892	2584	2339	2171	1775	1312	903	441

NEJM 2021; 385:1451-1461

NEJM 2022; 387:1089-1098



Studie	Studieläkemedel	HR HF-hospitalisering	Konfidensintervall
Emperor-preserved	Empagliflozin	0.71	0.60-0.83
Deliver	Dapagliflozin	0.77	0.69-0.91
Topcat	Spironolakton	0.83	0.69-0.99
Pep-CHF	Perindopril	0.86	0.61-.1.20
Charm-preserved	Candesartan	0.85	0.72-1.01
Paragon	Sacubitril-Valsartan	0.85	0.72-1.00
Finearts-HF	Finerenone	0.82	0.71-0.95

NEJM 2021; 385:1451-1461
 NEJM 2022; 387:1089-1098
 NEJM 2014; 370:1383-1392
 EHJ 2006; 27:2338-2345
 Lancet 2006; 362:777-781
 NEJM 2019; 381:1609-1620
 NEJM 2024; 391:1475-1485



HFpEF inte enbart hjärtat

Fysiologiskt tänkande och helhetssyn på pat

- Mild diuretika (SGLT2-hämmare, MRA, furix)
- Håll nere blodtrycket (RAS-blockad, MRA, SGLT2-hämmare)
- Minska belastningen på hjärtat (anemi, övervikt, OSAS, lungsjukdom, snabbt förmaksflimmer)
- Övriga comorbiditeter
- Fysisk träning förbättrar symptomen för i princip alla sjukdomsgrupper!
- GLP-1-analoger?

