

# Hjertesvigt er en hyppig komplikation i forbindelse med diabetes mellitus

Martin Høhrmann Hangaard<sup>1</sup>, Peter Rossing<sup>2,3,4</sup>, Jan Skov Jensen<sup>5</sup> & Magnus Thorsten Jensen<sup>6</sup>

## STATUSARTIKEL

- 1) Medicinsk Afdeling, Holbæk Sygehus
- 2) Steno Diabetes Center, København
- 3) Institut for Klinisk Medicin, Københavns Universitet
- 4) Health, Aarhus Universitet
- 5) Hjertemedicinsk Afdeling, Herlev og Gentofte Hospital
- 6) Hjerteafdelingen, Rigshospitalet

Ugeskr Læger  
2018;180:V02170164

Der er i Danmark omkring 320.000 patienter med diagnosticeret diabetes, overvejende type 2-diabetes, og formentlig 200.000 ikkediagnosticerede [1]. Igennem de seneste ti år har der været en næsten fordobling i incidensen [1].

Hjerte-kar-sygdom er den hyppigst forekommende komplikation og dødsårsag i forbindelse med diabetes [2]. Iskæmisk hjertesygdom og apopleksi er almindeligt kendte komplikationer, men hjertesvigt er en alvorlig og lige så hyppigt forekommende komplikation [3]. Årsagen til hjertesvigt er som oftest akut myokardieinfarkt og hypertension, men studier viser, at diabetes i sig selv giver øget risiko for hjertesvigt [2, 4].

## DIABETES OG HJERTESVIGT

Hjertesvigt er et klinisk syndrom, der består af typiske symptomer som træthed, åndenød og ødemer samt ændret myokardiefunktion påvist ved billeddiagnostik, sædvanligvis ekkokardiografi eller hjerte-MR-skanning.

Sygdommen inddeles i hjertesvigt med reduceret udrykningsfraktion (EF) < 40% (HFrEF), som er karakteriseret ved systolisk dysfunktion, og hjertesvigt med bevaret EF > 50% (HFpEF). Patienter med HFpEF

## HOVEDBUDSKABER

- ▶ Hjertesvigt er en hyppig årsag til morbiditet og død hos patienter med diabetes.
- ▶ Forekomsten af påvirket hjertefunktion hos danske ambulante patienter med diabetes er høj.
- ▶ Diabetisk kardiomyopati er foreslået som betegnelse for påvirkning af hjertemuskulaturen pga. diabetes, hvor det typiske fund er en hypertrofisk »stiv« ventrikel, der som oftest resulterer i diastolisk dysfunktion.
- ▶ Mange patienter med diabetes kan have udiagnosticeret hjertesvigt. Det er derfor vigtigt at være opmærksom på tidlige tegn til hjertesvigt hos netop denne patientgruppe.

er en heterogen gruppe, som ofte har betydende komorbiditet, f.eks. lungesygdom eller diabetes, og hvor der typisk er diastolisk dysfunktion eller dilateret venstre atrium. Patienter, der har hjertesvigt og EF 41-49%, repræsenterer en gråzone, men i karakteristika ligner de patienter med HFpEF. For nuværende er der ikke nogle dokumenterede behandlingsmulighederne rettet mod HFpEF.

Hos patienter med diabetes er de typiske myokardiale forandringer udvikling af hypertrofi og diastolisk dysfunktion, men forandringerne kan også manifestere sig som systolisk dysfunktion [4-6]. Ekkokardiografisk vil de typiske fund give indtryk af en hypertrofisk og »stiv« venstre ventrikel med påvirket relaksation og tegn på øget fyldningstryk, som vil starte som en HFpEF, men også kan udvikle sig til en HFrEF. Disse ekkokardiografiske fund kan også ses hos personer, der ikke har diabetes, men de er ganske typiske for patienter med diabetes [5, 7, 8]. Pga. den øgede forekomst af hjertesvigt hos patienter med diabetes er betegnelsen »diabetisk kardiomyopati« blevet foreslået [9, 10].

### Forekomst

Hjertesvigt ses 2-4 gange hyppigere hos patienter med diabetes og udvikles ti år tidligere end hos personer uden diabetes [6, 11, 12]. Antallet af hjertesvigtstilfælde, der er relateret til diabetes, vil derfor i fremtiden formodentlig stige i takt med den øgede forekomst af diabetes i befolkningen [13].

I det danske Tusind & 2 Studiet undersøgte man 1.000 ambulante patienter, der havde type 2-diabetes både med og uden kendt hjertesygdom, fra Steno Diabetes Center og Gentofte Hospitals diabetesambulatorium. Her fandt man, at 20% havde diastolisk dysfunktion, 20% havde forstørret venstre atrium, og 13% havde systolisk dysfunktion (defineret som EF < 50%) [14]. I det danske Tusind & 1 Studiet blev 1.100 ambulante patienter, der havde type 1-diabetes uden kendt hjertesygdom, fra Steno Diabetes Center undersøgt. Her var diastolisk hjertepåvirkning et hyppigt fund trods en lav gennemsnitsalder på knap 50 år; 14% havde diastolisk dysfunktion, og 2% havde systolisk dysfunktion (defineret som EF < 45%) [4].

### Risikofaktorer

De præcise årsager til udvikling af hjertesvigt hos patienter med diabetes er endnu ikke klarlagt, men det vides, at tilstedeværelsen og samspillet mellem velkendte risikofaktorer, herunder iskæmisk hjertesygdom, hypertension, nyresygdom, dyslipidæmi, hyperglykæmi, overvægt og fysisk inaktivitet spiller en rolle [6, 15-19]. Endvidere stiger risikoen for udvikling af hjertesvigt betydeligt mere med alderen hos patienter med diabetes end hos baggrundsbefolkningen [11].

Hypertension og nyresvigt ses hos op mod hhv. 60% og 25% af patienter med type 2-diabetes og er begge stærke risikofaktorer for at få hjertesvigt [6, 15, 16]. Hypertension er samtidig en risikofaktor for at få nyresvigt, og antihypertensiv behandling er derfor af stor betydning for at nedsætte risikoen for hjertesvigt [15].

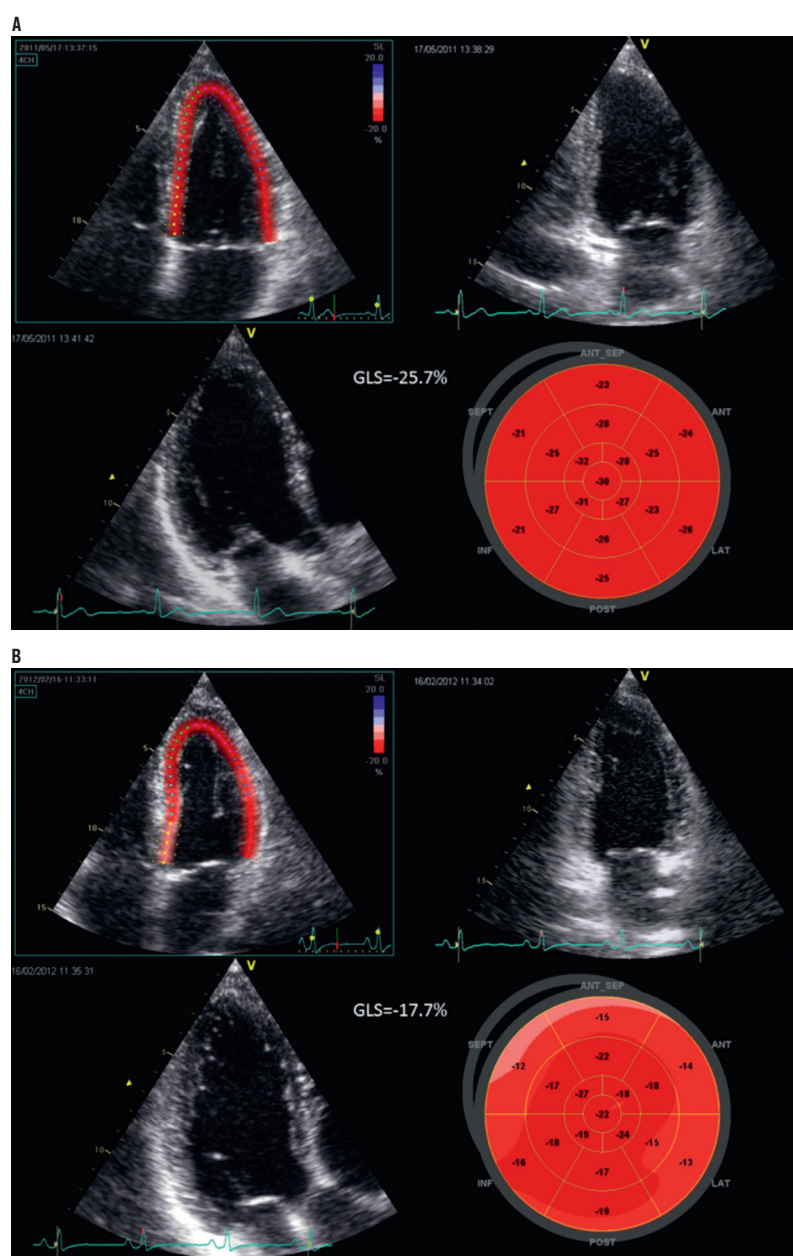
Det er påvist, at patienter, der har diabetes og albuminuri, har op til fem gange højere risiko for at få påvirket hjertefunktion end andre [6]. På **Figur 1** kan

man se, hvordan man med avanceret ekkokardiografi har detekteret diskret nedsat myokardiefunktion hos en patient, der har type 1-diabetes og albuminuri, sammenlignet med en patient uden albuminuri, trods normal EF hos begge patienter.

Dyslipidæmi øger risikoen for, at der udvikles hjertesvigt hos patienter med diabetes [19]. Behandling af dyslipidæmi har vist sig at være effektiv til nedsættelse

**FIGUR 1**

Med sensitive ekkokardiografiske metoder såsom *speckle-tracking* kan man se tidlige forandringer, der tyder på nedsat hjertefunktion hos ellers raske personer med diabetes. **A.** En patient med type 1-diabetes og normalt resultat af todimensional ekkokardiografi og *speckle-tracking*. **B.** En patient med type 1-diabetes med albuminuri og normalt resultat af todimensional ekkokardiografi og nedsat longitudinalt *strain* målt ved *speckle-tracking*.



af den kardiovaskulære mortalitet [18], og effekten er større hos patienter med diabetes end hos personer uden diabetes [18]. Dog findes der endnu ikke studier, hvor man har påvist, at behandling af dyslipidæmi nedsatte risikoen for hjertesvigt.

God glykæmisk kontrol er påvist at være effektiv i både forebyggelse og behandling af mikrovaskulære komplikationer [2], men effekten på makrovaskulære komplikationer er mere omdiskuteret. Mens man i nogle studier har vist, at intensiv glykæmisk kontrol nedsatte risikoen for makrovaskulære komplikationer, har man i andre studier ikke kunnet påvise gavnlige effekt, men derimod fundet øget dødelighed i den intensivt behandlede gruppe [2].

Nedsættelse af risikoen for makrovaskulære komplikationer ser derimod ud til at være afhængig af det valgte antidiabetikum. Metformin og liraglutid nedsætter risikoen for myokardieinfarkt og apopleksi, mens effekten af dipeptidylpeptidase-4-hæmmerne endnu diskuteres [7]. De nye natrium-glukose-kotransporter-hæmmere (SGLT2) er for nylig påvist at være det eneste antidiabetikum, der nedsætter risikoen for hjertesvigt [20].

#### Diabetes hos patienter med hjertesvigt

Vi ved, at patienter med diabetes har øget risikoen for at få hjertesvigt, men faktisk har patienter med hjertesvigt også øget risiko for at få diabetes [21]. I Danmark har mindst 20% af de 42.000 patienter med hjertesvigt således diabetes [22]. I et dansk registerstudie fandt man, at risikoen for at få diabetes er associeret med sværhedsgraden af hjertesvigt [23]. Samtidig medfører behandling af hjertesvigt også bedring i den glykæmiske kontrol, hvilket kunne tale for, at der er en fælles mekanisme [23, 24].

Patienter med både diabetes og hjertesvigt har en dårlig prognose. Patienter med diabetes indlægges mere end dobbelt så hyppigt med forværring af hjertesvigt som patienter med hjertesvigt uden diabetes [7, 12], og risikoen for død er tilsvarende fordoblet [7]. I et amerikansk studie fulgte man 150.000 patienter, der havde diabetes og var  $\geq 65$  år, i en femårig periode. Her fandt man en femårsoverlevelse på 13% hos patienter, der havde diabetes og i perioden fik hjertesvigt, sammenlignet med 80% hos patienter, der havde diabetes og ikke fik hjertesvigt [25].

#### PATOLOGIEN BAG HJERTESVIGT VED DIABETES

Udviklingen af hjertesvigt ved diabetes er multifaktoriel og ikke fuldt klarlagt. Ud over ovennævnte risikofaktorer kan diabetes forårsage metaboliske forstyrrelser, fibrosedannelse, småkarssygdom og autonom neuropati i hjertet, hvilket muligvis også har betydning for udviklingen af hjertesvigt [8, 10, 26].

På strukturelt niveau ses der øget fibrosedannelse

og kollagendeponering i myokardiet, hvilket er relateret til hyperglykæmi, hypertension og ændringer i renin-angiotensin-systemet [10, 26].

Det koronare kredsløb er præget af mikroangiopati med fortykkelse af arterioler, venoler og kapillærernes basalmembran. Mangel på vaskulære vækstfaktorer er fundet at være associeret med nedsat kapillærdensitet og påvirket hjertefunktion [26].

Diabetisk neuropati, der medfører nedsat aktivitet i parasympatikus og overaktivt sympatikus, øger hvilepuls og nedsætter derved den diastoliske fyldningstid samt øger det myokardiale iltforbrug og arbejde [8].

På cellulært niveau ses der forstyrrelser i calciumhøestasen, hvilket øger det intracellulære calciumniveau. Calcium har betydning for kontraktion og afslapning af hjertemuskulaturen, og forstyrrelsen nedsætter funktionen af det kontraktile apparat med påvirket relaxation og diastolisk dysfunktion til følge [10, 26].

Den intracellulære energiomsætning er også påvirket. Ved diabetisk hjertesvigt er myocytternes forbrænding af glukose nedsat, mens forbrændingen af frie fede syrer er øget. Dette øger hjertemusklens iltforbrug og akkumulering af toksiske metabolitter [8, 10].

#### BEHANDLING OG PERSPEKTIVER

Behandling af hjertesvigt hos patienter med diabetes følger samme guidelines som generel hjertesvigtbehandling.

Ved HF<sub>rEF</sub> er basisbehandling med hæmning af renin-angiotensin-systemet og betablokade påvist at have signifikant effekt på overlevelse og sygelighed hos patienter med diabetes [7].

Ved HF<sub>pEF</sub> findes der p.t. ingen behandling, som bedrer mortaliteten eller de ekkokardiografiske fund. I stedet for bygger den på symptombehandling med diuretika og blodtrykskontrol [7].

Derudover bygger hjertesvigtbehandling på generel nedsættelse af de kardiovaskulære risici med kontrol af blodtryk og dyslipidæmi samt vægtreduktion og rygestop. Yderligere er god glykæmisk kontrol vigtig for forebyggelse af mikrovaskulære komplikationer, hvor især nefropati disponerer til hjertesvigt [15, 16].

For nylig er der kommet en lovende type antidiabetika, SGLT2-hæmmere, som hæmmer natrium-glukose-kotransporteren i nyrene og dermed reabsorption af glukose [20, 27]. Ud over at nedsætte blodsukkerniveauet ved at udskille sukker i urinen udskilles salt og vand i urinen. I det første kardiovaskulære endepunktsstudie med SGLT2-hæmmeren empagliflozin har det vist sig at reducere både kardiovaskulær død og antallet af indlæggelser for hjertesvigt hos patienter, der har diabetes og erkendt hjerte-kar-sygdom [20]. Resultaterne er bekræftet i et multinationalt studie fra bl.a. Danmark, hvori alle markedsførte SGLT2-hæmmere blev undersøgt [27]. I dette studie havde 90% af pa-

tienterne med diabetes ikkekendt hjerte-kar-sygdom [27].

Dette er også blevet anerkendt i de nye retningslinjer fra American Diabetes Association 2018, hvor SGLT2-hæmmere anbefales til reduktion af risikoen for hjertesvigt hos patienter med påvist hjerte-kar-sygdom [28].

Inden for de seneste år er der kommet en ny type hjertesvigtmedicin med en kombination af valsartan og sacubitril. I en post hoc-analyse af patienter, der havde diabetes med HFrEF, har man fundet, at valsartan/sacubitril nedsatte risikoen for indlæggelse og død mere effektivt end den nuværende standardbehandling af hjertesvigt [24]. I tillæg til at bedre patienternes hjertesvigt faldt også deres niveau af glykeret hæmoglobin signifikant, og færre af patienterne fik påbegyndt behandling med insulin.

Der er således samlet set lovende resultater for patienter med hjertesvigt og diabetes.

## DIABETES OG HJERTESVIGT – DIAGNOSTISKE UDFORDRINGER I DEN KLINISKE HVERDAG

Hjertesvigt forekommer hyppigt hos patienter med diabetes. Men diabetes er associeret med overvægt, fysisk inaktivitet, neuropati, nefropati og udsving i blodsukkerniveauet [29], hvilket formentlig kan være med til at sløre symptomerne på underliggende hjertesvigt og dermed vanskeliggøre diagnostikken. Man skal derfor være opmærksom på denne diagnose og ved mistanke henvise til videre kardiologisk udredning.

Det anbefales at tage ekg på diagnosetidspunktet og ved kardiologiske symptomer, men det er påvist at være utilstrækkeligt til diagnostik af hjertesvigt [30]. Vi har endnu kun gode behandlingstiltag for HFrEF, men der er vist lovende resultater med behandling af hjertesvigt og diabetes. Hvis man i fremtidige studier kan pege på effektive behandlingsmuligheder for hjertesvigt ved diabetes, vil det være relevant at se på, om systematisk screening med ekkokardiografi hos risiko-patienter, f.eks. patienter, der har diabetes med albuminuri, vil kunne benyttes til tidlige diagnose.

## KONKLUSION

Hjertesygdom er med stigende prævalens den hyppigste årsag til sygdom og død hos patienter med diabetes. Iskæmisk hjertesygdom er en velkendt komplikation, men hjertesvigt er en lige så hyppig, men mindre velkarakteriseret komplikation i forbindelse med diabetes og har en alvorlig prognose.

Konsekutive studier tyder på, at diabetes direkte kan påvirke hjertemuskulaturen og være årsag til dels HFpEF, dels HFrEF. Nyere studier har inden for de senere år vist lovende resultater, som forhåbentligt i fremtiden vil medføre bedre behandling af patienter med hjertesvigt ved diabetes.

**KORRESPONDANCE:** Martin Høhrmann Hangaard.

E-mail: Herbivori@hotmail.com

**ANTAGET:** 8. maj 2018

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 1. oktober 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Diabetesforeningen. Diabetes i Danmark. 2015. [www.diabetes.dk/presse/diabetes-i-tal/diabetes-i-danmark.aspx](http://www.diabetes.dk/presse/diabetes-i-tal/diabetes-i-danmark.aspx) (28. okt 2017).
2. Szuszkiewicz-Garcia MM, Davidson JA. Cardiovascular disease in diabetes mellitus: risk factors and medical therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43:25-40.
3. McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR et al. Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored. *Lancet Diabet Endocrinol* 2014;2:843-51.
4. Jensen MT, Søgaard P, Andersen HU et al. Prevalence of systolic and diastolic dysfunction in patients with type 1 diabetes without known heart disease: the Thousand & 1 Study. *Diabetologia* 2014;57:672-80.
5. Jørgensen PG, Jensen MT, Møgelvang R et al. Impact of type 2 diabetes and duration of type 2 diabetes on cardiac structure and function. *Int J Cardiol* 2016;221:114-21.
6. Jensen MT, Søgaard P, Andersen HU et al. Early myocardial impairment in type 1 diabetes patients without known heart disease assessed with tissue Doppler echocardiography: the Thousand & 1 Study. *Diab Vasc Dis Res* 2016;13:260-7.
7. Bahtiyar G, Guterman D, Lebovitz H. Heart failure: a major cardiovascular complication of diabetes mellitus. *Curr Diabet Rep* 2016;16:116.
8. Mizamtsidi M, Paschou SA, Grapsa J et al. Diabetic cardiomyopathy: a clinical entity or a cluster of molecular heart changes? *Eur J Clin Invest* 2016;46:947-53.
9. Hamby RI, Zonerach S, Sherman L. Diabetic cardiomyopathy. *JAMA* 1974;229:1749-54.
10. Miki T, Yuda S, Kouzu H et al. Diabetic cardiomyopathy: pathophysiology and clinical features. *Heart Fail Rev* 2013;18:149-66.
11. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabet Care* 2004;27:1879-84.
12. Rosengren A, Vestberg D, Svensson AM et al. Long-term excess risk of heart failure in people with type 1 diabetes: a prospective case-control study. *Lancet Diabet Endocrinol* 2015;3:876-85.
13. Preis SR, Hwang SJ, Coady S et al. Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation* 2009;119:1728-35.
14. Jørgensen PG, Jensen MT, Møgelvang R et al. Abnormal echocardiography in patients with type 2 diabetes and relation to symptoms and clinical characteristics. *Diabet Vasc Dis Res* 2016;13:321-30.
15. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ* 1998;317:703-13.
16. Wang Y, Katzmarzyk PT, Horswell R et al. Comparison of the heart failure risk stratification performance of the CKD-EPI equation and the MDRD equation for estimated glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2016;33:609-20.
17. Jensen MT, Søgaard P, Andersen HU et al. Global longitudinal strain is not impaired in type 1 diabetes patients without albuminuria: the Thousand & 1 Study. *JACC Cardiovasc Imag* 2015;8:400-10.
18. Costa J, Borges M, David C et al. Efficacy of lipid lowering drug treatment for diabetic and non-diabetic patients: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006;332:1115-24.
19. Ebong IA, Goff DC, Jr., Rodriguez CJ et al. Association of lipids with incident heart failure among adults with and without diabetes mellitus: Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation Heart Fail* 2013;6:371-8.
20. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New Engl J Med* 2015;373:2117-28.
21. Amato L, Paolisso G, Cacciatore F et al. Congestive heart failure predicts the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly. *Diabet Metabol* 1997;23:213-8.
22. Schjodt I, Egstrup K, Cerqueira C. The Danish Heart Failure Registry. *Clin Epidemiol* 2016;8:497-502.
23. Andersson C, Nørgaard ML, Hansen PR et al. Heart failure severity, as determined by loop diuretic dosages, predicts the risk of developing diabetes after myocardial infarction: a nationwide cohort study. *Eur J Heart Failure* 2010;12:1333-8.
24. Seferovic JP, Claggett B, Seidemann SB et al. Effect of sacubitril/valsartan versus enalapril on glycaemic control in patients with heart failure and diabetes: a post-hoc analysis from the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabet Endocrinol* 2017;5:333-40.
25. Bertoni AG, Hundley WG, Massing MW et al. Heart failure prevalence, incidence, and mortality in the elderly with diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:699-703.
26. Fang ZY, Prins JB, Marwick TH. Diabetic cardiomyopathy: evidence,

- mechanisms, and therapeutic implications. *Endocrine Rev* 2004; 25:543-67.
27. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ et al. Lower risk of heart failure and death in patients initiated on SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL Study. *Circulation* 2017;136:249-59.
28. Summary of revisions: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabet Care* 2018;41(suppl 1):S4-S6.
29. Deshpande AD, Harris-Hayes M, Schootman M. Epidemiology of diabetes and diabetes-related complications. *Phys Therap* 2008;88:1254-64.
30. Fonseca C, Mota T, Morais H et al. The value of the electrocardiogram and chest X-ray for confirming or refuting a suspected diagnosis of heart failure in the community. *Eur J Heart Failure* 2004;6:807-12.