
Hjertesvikt med bevart ejejsjonsfraksjon

OVERSIKTSARTIKKEL

ÅSMUND TREU RØE

Institutt for eksperimentell medisinsk forskning
Oslo universitetssykehus og Universitetet i Oslo
a.t.roe@medisin.uio.no

Åsmund Treu Røe (f. 1990) er lege i spesialisering del 1 og doktorgradsstipendiat. Han forsker på årsaker til diastolisk dysfunksjon ved hjertesvikt.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

IVAR SJAASTAD

Institutt for eksperimentell medisinsk forskning
Oslo universitetssykehus og Universitetet i Oslo

Ivar Sjaastad (f. 1960) er professor og overlege. Han forsker på mekanismer for utvikling av hjertesvikt.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

WILLIAM EDWARD LOUCH

Institutt for eksperimentell medisinsk forskning
Oslo universitetssykehus og Universitetet i Oslo

Han har bidratt med idé, revisjon av selve manuset og har godkjent innsendte manusversjon

William Edward Louch (f. 1976) er professor. Han forsker på hjertemuskelcellers struktur og funksjon i helse og sykdom.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BAKGRUNN

Halvparten av alle hjertesviktsviktpasienter har bevart ejeksjonsfraksjon, men noen etablert hjertesviktbehandling finnes ikke for denne pasientgruppen. Effektiv hjertesviktbehandling er avhengig av kunnskap om underliggende patofysiologi. I denne oversiktsartikkelen presenteres en oppdatert kunnskapsstatus om årsaksmekanismer bak hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon.

KUNNSKAPSGRUNNLAG

Artikler ble funnet ved litteratursøk i PubMed. Søkekombinasjonen (“heart failure with preserved ejection fraction” OR “HFpEF” OR “diastolic heart failure”) AND (“mechanisms” OR “hypertrophy” OR “inflammation”) ga 603 treff per 6.0.2017. Relevante artikler om årsaksmekanismer ble lest i fulltekst.

RESULTATER

De siste årene har det vært et paradigmeskifte når det gjelder forståelsen av patofysiologien ved hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon. Konsentrisk hypertrofi av venstre ventrikkel med påfølgende diastolisk dysfunksjon var lenge anerkjent som en viktig sykdomsmekanisme, men nyere forskning har avdekket andre forhold som også bidrar til tilstanden. Dette inkluderer systolisk dysfunksjon, unormal hjerterytmeregulering, patologisk vaskulær stivhet, autonom dysfunksjon og perifer vaskulopati. I flere studier foreslås det at komorbiditet spiller en rolle – ved å indusere en systemisk proinflammatorisk respons som resulterer i multiorgandysfunksjon.

FORTOLKNING

Det patofysiologiske bildet ved hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon indikerer at tilstanden ligner mer et syndrom enn en isolert hjertelidelse. Mer oppmerksomhet omkring ledsagende komorbiditet kan gi nye diagnostiske og terapeutiske muligheter.

Symptomene på hjertesvikt er redusert utholdenhet, tungpustenhet og deklive ødemer. Dette skyldes nedsatt pumpefunksjon i hjertet (1). Pumpefunksjonen er avhengig av både adekvat kontraksjonskraft (systolisk funksjon) og effektiv fylling mellom hver kontraksjon (diastolisk funksjon).

Ved den best erkjente formen for hjertesvikt er kontraksjonskraften til venstre ventrikkel vesentlig redusert, noe som ledsages av ventrikkeldilatasjon og redusert ejeksjonsfraksjon (1). Denne formen for hjertesvikt betegnes derfor som «hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon» (1). Tilstanden regnes som et kardialt syndrom drevet av remodellering av venstre ventrikkel, med nekrose, fibrose og dysfunksjon av gjenværende hjertemuskelvev (2). Remodelleringen drives av kronisk sympatikusaktivering og aktivering av renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Nevrohumoral blokkade gir bedre prognose og er effektiv behandling av disse pasientene (2).

En rekke epidemiologiske studier etter årtusenskiiftet har imidlertid vist at rundt 50 % av hjertesviktpasientene har normal ejejsjonsfraksjon (3, 4). Dette klassifiseres som «hjertesvikt med bevart ejejsjonsfraksjon», tidligere kalt «diastolisk hjertesvikt» (1).

Kriteriene for å stille denne diagnosen har vært endret flere ganger. I ramme 1 angis diagnosekriteriene fra retningslinjene til European Society of Cardiology fra 2016 (1).

Ramme 1 Kriteriene for å stille diagnosen hjertesvikt med bevart ejejsjonsfraksjon etter European Society of Cardiology, 2016 (1)

- Symptomer og funn forenlig med hjertesvikt
 - Bevart ejejsjonsfraksjon over 50 %
 - Forhøyede natriuretiske peptider
 - Objektive tegn på funksjonelle/strukturelle årsaker til hjertesvikt, f.eks. diastolisk dysfunksjon eller venstre ventrikkel-hypertrofi
-

I grenseoppgangen mellom bevart og redusert ejejsjonsfraksjon er det flere gråsoner, noe begrepet «hjertesvikt med middels redusert ejejsjonsfraksjon» for pasienter med ejejsjonsfraksjon mellom 40 % og 50 % illustrerer (1). Ved enkelte sjeldne årsaker til hjertesvikt, som restriktiv perikardsykdom, avleiringsykdommer og hypertrofisk kardiomyopati, er ejejsjonsfraksjonen i en del tilfeller normal (1). Tradisjonelt er imidlertid betegnelsen hjertesvikt med bevart ejejsjonsfraksjon forbeholdt det multifaktorielle syndromet som omtales senere. De nevnte spesialtilfellene holdes utenfor.

Hjertesvikt med bevart ejejsjonsfraksjon er en heterogen tilstand. Sammenlignet med hjertesviktpasienter med redusert ejejsjonsfraksjon har disse pasientene høyere alder, er oftere kvinner, er preget av en lang rekke ikke-kardiale komorbiditeter, men har sjeldnere manifest koronar hjertesykdom (4).

Hjertesvikt med bevart ejejsjonsfraksjon omfatter dermed mange etiologiske undergrupper og bør oppfattes som et klinisk syndrom, men med felles patofysiologiske trekk. Hyppigheten av tilstanden øker i takt med en aldrende befolkning. Mortaliteten er marginalt lavere enn hos dem med hjertesvikt med redusert ejejsjonsfraksjon (3, 4), men i store randomiserte studier har betablokkere, hemmere av renin-angiotension-aldosteron-systemet og andre behandlingsstrategier vist seg å ha minimal eller ingen effekt på prognosen (5). Utover symptomatisk behandling med diuretika finnes det per i dag derfor ingen dokumentert virkningsfull farmakologisk behandling å tilby disse pasientene (1).

Forskjellene i epidemiologi og behandlingsrespons indikerer at hjertesvikt med redusert og hjertesvikt med bevart ejejsjonsfraksjon er to forskjellige tilstander med ulik patofysiologi (tab 1). En bedre forståelse av mekanismene bak hjertesvikt med bevart ejejsjonsfraksjon er viktig, og i denne oversiktsartikkelen presenteres oppdatert kunnskap om patofysiologien bak denne typen hjertesvikt.

Tabell 1

Oversikt over behandlingsrespons med redusert og bevart ejeksjonsfraksjon ved hjertesvikt

	Bevart ejeksjonsfraksjon	Redusert ejeksjonsfraksjon
Kjønn	Kvinner > menn	Menn > kvinner
Alder	Eldre	«Yngre»
Hovedårsaker	Komobiditeter	Iskemi
Patofysiologi	Inflammasjon	Nevrohumoral aktivering
Terapi	Ingen effektiv	Veletablert
Venstre ventrikkels makrostruktur og -funksjon		
Remodelering	Konsentrisk	Eksentrisk
Endediastolisk volum	↔	↑
Ejeksjonsfraksjon	↔	↓
Diastolisk stivhet	↑	↓
Venstre ventrikkels mikrostruktur og -funksjon		
Kardiomyocytthypertrofi	Fortykket (konsentrisk)	Forlenget (eksentrisk)
Kardiomyocytstivhet	↑	↓
Kardiomyocyttkontraktilitet	?	↓

Kunnskapsgrunnlag

Vi søkte i PubMed med kombinasjonen (“heart failure with preserved ejection fraction” OR “HFpEF” OR “diastolic heart failure”) AND (“mechanisms” OR “hypertrophy” OR “inflammation”). Dette ga per 6.4.2017 603 treff.

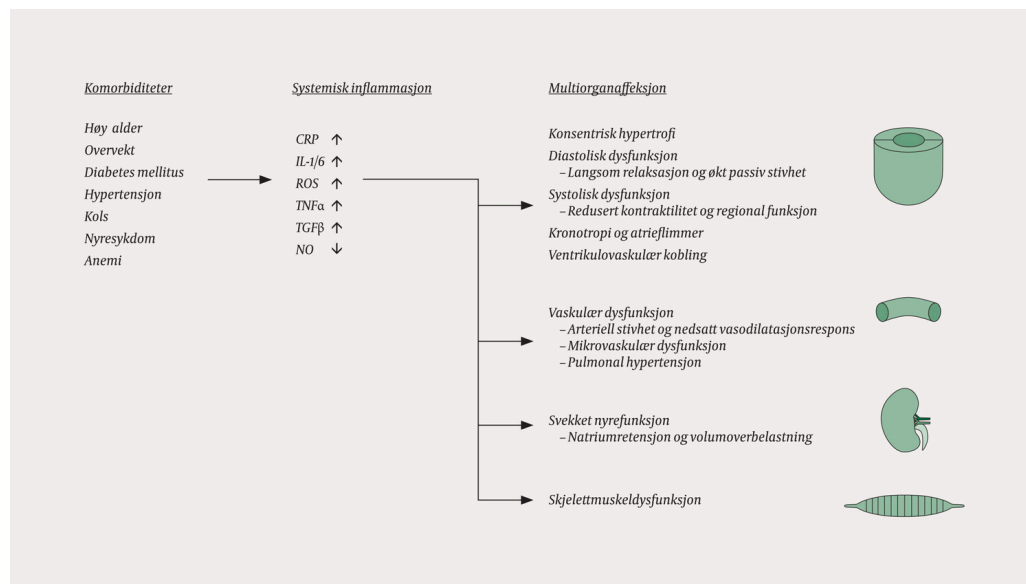
Ut fra tittelen plukket vi ut 132 engelskspråklige original- og oversiktsartikler som omhandlet årsaksmekanismer. En ytterligere seleksjon ble gjort på bakgrunn av sammendraget. 64 artikler, fortrinnsvis basert på humane data, ble lest i sin helhet, og av disse ble 15 brukt i artikkelen. I tillegg ble 13 referanser vurdert som relevante.

Patofysiologi

Et sentralt kjennetegn ved hjertesvikt med bevart ejejsjonsfraksjon er konsentrisk hypertrofi av venstre ventrikkel. Økningen i den relative veggtykkelsen i forhold til ventrikkelvolumet bidrar til bevart ejejsjonsfraksjon (lavt endediastolisk volum), men fører til et mindre elastisk hjerte og diastolisk dysfunksjon (6).

Diastolisk dysfunksjon kjennetegnes av økt motstand mot diastolisk fylling av venstre ventrikkel og dermed høye endediastoliske fyllingstrykk, noe som fører til lungestuvning og hjertesviktsymptomer (7). Hjertesvikt med bevart ejejsjonsfraksjon ble tidligere oppfattet som et resultat av nettopp diastolisk dysfunksjon og var av samme grunn kjent som diastolisk hjertesvikt. Imidlertid har det vist seg at diastolisk dysfunksjon er vanlig også ved hjertesvikt med redusert ejejsjonsfraksjon (8).

Videre er ikke konsentrisk hypertrofi og diastolisk dysfunksjon like uttalt hos alle med hjertesvikt med bevart ejejsjonsfraksjon (9). Det har derfor vært nødvendig å nyansere oppfatningen av de to typene hjertesvikt som rene henholdsvis diastoliske og systoliske fenomener. Ny forskning har avdekket en rekke andre forhold som bidrar til hjertesvikt med bevart ejejsjonsfraksjon – inkludert systolisk dysfunksjon, unormal hjerterytmeregulering, patologisk vaskulær stivhet, autonom dysfunksjon og perifer vaskulopati (10) (fig 1).



Figur 1 Forhold som bidrar til hjertesvikt med bevart ejejsjonsfraksjon, inkludert systolisk dysfunksjon, unormal hjerterytmeregulering, patologisk vaskulær stivhet, autonom dysfunksjon og perifer vaskulopati. CRP = C-reaktivt protein, IL = interleukin, NO = nitrogenmonoksid, ROS = reaktive oksygenradikaler, TGFβ = transformerende vekstfaktor β, TNFα = tumornekrosefaktor α

Diastolisk dysfunksjon

Diastolisk dysfunksjon anses fortsatt som et sentralt kjennetegn ved hjertesvikt med bevart ejejsjonsfraksjon. Diastolisk dysfunksjon diagnostiseres ekkokardiografisk på bakgrunn av avvikende fyllingsmønstre og reduserte diastoliske vevshastigheter, men gullstandarden er påvisning av langsom relaksasjon og forhøyede endediastoliske trykk ved invasiv hjertekateterisering (11).

Normal diastolisk funksjon er avhengig av to konseptuelle egenskaper ved hjertet. Disse er den aktive relaksasjonen, som inntreffer ved diastolens begynnelse, og hjertets passive stivhet. Langsom relaksasjon og økt passiv stivhet begrenser den diastoliske fyllingen ved hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon (11).

Aktiv relaksasjon er avhengig av den energikrevende kalsiumhåndteringen i hjertemuskelcellene (kardiomyocytene). Kardiomyocyttkontraksjonen trigges av kalsiuminnstrømming, og relaksasjonen er derfor avhengig av at kalsium i løpet av diastolen enten transporteres ut av cellen eller pumpes inn i det sarkoplasmatiske retikulum (12).

Den viktigste ionebytteren som transporterer kalsium ut av cellen er natrium-kalsium-bytteren, mens sarkoplasmatiske retikulum kalsium-ATPasen (SERCA) pumper kalsium tilbake til det sarkoplasmatiske retikulumet. Ved hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon er forstyrret natrium-kalsium-bytter og SERCA-funksjon, med påfølgende forstyrrelser i kalsiumhomøostasen, en viktig årsak til svekket kontraksjonskraft (2).

De få studiene der man har undersøkt tilsvarende i hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon indikerer at redusert natrium-kalsium-bytter-funksjon bidrar til langsommere og ufullstendig relaksasjon i denne tilstanden (13). Vi har imidlertid i en nylig publisert studie vist at forstyrret kalsiumhomøostase ikke er en forutsetning for diastolisk dysfunksjon (14). Økningen i venstre ventrikkels passive stivhet er derfor sannsynligvis av større betydning (14).

Hjertets passive stivhet er avhengig både av dets geometriske konfigurering og myokardvevets egenskaper (6). Hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon kjennetegnes geometrisk ofte av konsentrisk hypertrofi, og økningen i veggtykkelse sammenliknet med venstre ventrikkels volum gjør ventrikkelen mindre elastisk.

Også myokardvevets iboende stivhet er økt, noe som i hovedsak skyldes to forhold: økt deponering av ekstracellulære kollagenfibre (fibrose) og økt stivhet i det intracellulære proteinet titin (15). Titin utgjør en viktig del av kardiomyocytens celledskelett og regulerer cellens stivhet. Redusert fosforylering av titin fremstår som en sentral mekanisme når det gjelder økt passiv stivhet og diastolisk dysfunksjon i hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon (15).

Systolisk dysfunksjon

Systolisk og diastolisk funksjon er gjensidig avhengige funksjoner, og diastolisk dysfunksjon ledsages av redusert systolisk funksjon. Venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon er ofte blitt brukt som et mål på systolisk funksjon, men ejeksjonsfraksjonen er et hemodynamisk mål og et grovt estimat på funksjonen til selve myokardvevet.

På tross av normal ejeksjonsfraksjon viser mer sensitive ekkokardiografiske teknikker at pasienter med hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon har global og regional systolisk dysfunksjon (16–18). Spesielt er langaksemyokardforkorting målt med strain-baserte teknikker redusert (7, 16, 18).

Den systolisk dysfunksjonen blir mer fremtredende under fysisk belastning, slik til at anstrengelse ikke gir normal økning i ejeksjonsfraksjon (19). Redusert hjertemuskelkontraktilitet ved hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon korrelerer med økende mortalitet, og dette indikerer at systolisk dysfunksjon bidrar til sykdomsprogrediering (17).

Kronotropi og atrieflimmer

Mange hjertesviktpasienter med bevart ejeksjonsfraksjon lider under manglende pulsøkning ved fysisk belastning (svekket kronotropirespons) og dermed redusert fysisk yteevne (19). Dette er uavhengig av bruk av negativt kronotrope medikamenter (slik som betablokkere). Fenomenet er antagelig et uttrykk for enten lokal desensitivisering av betaadrenoreseptorer i sinusknuten eller global autonom dysfunksjon (7, 19).

Vedvarende høye fyllingstrykk fører også til strukturell og elektrisk remodelering i atriene, og en stor andel av hjertesviktpasientene med bevart ejeksjonsfraksjon utvikler atrieflimmer (20). Bortfall av den synkrone atriekontraksjonen vil ytterligere forverre de diastoliske fyllingsproblemene, og atrieflimmer ved hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon er dermed assosiert med økt morbiditet og mortalitet (20).

Vaskulær dysfunksjon og ventrikulovaskulær kobling

Den perifere vaskulære funksjonen er kompromittert hos hjertesviktpasienter med bevart ejeksjonsfraksjon (7). Mikrovaskulær dysfunksjon rammer de små karene både i koronarsirkulasjonen og i perifere organer. Dette ledsages av iskemi, inflammasjon og dysfunksjon i disse organene (fig 1). I tillegg rammes de større karene av økt stivhet og svekket vasodilatasjonsrespons (10).

Ventriklens dynamiske funksjon er avhengig av karstivheten (betegnet ventrikulovaskulær kobling). Økt vaskulær stivhet ved hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon leder til venstre ventrikkeldysfunksjon og kraftige blodtrykkssvingninger ved endringer i fyllingstrykk og arterietrykk.

Vaskulær dysfunksjon rammer ikke bare den systemiske sirkulasjonen. Også pulmonal hypertensjon er vanlig (21) og antagelig et resultat av forhøyede venstresidige fyllingstrykk kombinert med pulmonal endotel-dysfunksjon. Pulmonal hypertensjon bidrar til høyre ventrikkeldysfunksjon ved hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon (21).

Andre faktorer

I tillegg til de kardiovaskulære faktorene omtalt over bidrar en rekke perifere forstyrrelser til symptom bildet hos hjertesviktpasienter med bevart ejeksjonsfraksjon (7). Dette inkluderer særlig metabolske og vaskulære endringer i skjelettmuskulatur og manifesterer seg som redusert arteriovenøs O₂-differanse (22).

Nylig er også kronisk nyresykdom blitt foreslått som en patofysiologisk mekanisme. Svekket nyrefunksjon med avvikende salt- og væskeregulering kan bidra til hemodynamisk volumoverbelastning ved hjertesvikt med bevart ejeksjonsfraksjon (23).

Komorbiditeter og systemisk inflammasjon

Hjertesviktpasienter med bevart ejejsjonsfraksjon har høy prevalens av ikke-kardiale komorbiditeter. De viktigste er overvekt, diabetes mellitus, kronisk obstruktiv lungesykdom, kronisk nyresykdom, arteriell og/eller pulmonal hypertensjon og anemi (3, 4). Det multifaktorielle bildet indikerer at tilstanden er mer å regne som et systemisk syndrom enn som en ren hjertesykdom.

Mens nevrohumoral aktivering er sentralt for utviklingen av hjertesvikt med redusert ejejsjonsfraksjon, har det vært utfordrende å identifisere tilsvarende årsaks mekanismer når det gjelder utviklingen av hjertesvikt med bevart ejejsjonsfraksjon. I 2013 ble en ny teori om de underliggende mekanismene lansert (10). Denne fremhever nettopp betydningen av komorbiditeter.

I grove trekk antar man at årsakskjeden bak hjertesvikt med bevart ejejsjonsfraksjon er som følger: høy forekomst av komorbiditeter resulterer i en systemisk proinflammatorisk respons, systemisk inflammasjon leder til endotelinflammasjon og mikrovaskulær angiopati, mikrovaskulær inflammasjon induserer danning av skadelige mediatorer og reduserer biotilgjengeligheten av blant annet nitrogenmonoksid i en rekke organer og inflammatoriske mediatorer aktiverer patologisk signalering som fører til multiorgandysfunksjon.

For eksempel forklarer redusert biotilgjengelighet av nitrogenmonoksid den svekkede vasodilatasjonsresponsen og den økte karstivheten. Lave nivåer av syklisk guanosinmonofosfat med redusert aktivering av proteinkinase G er involvert i utviklingen av venstre ventrikkel-hypertrofi, ekstracellulær fibrose og økt kardiomyocytstivhet (10).

Veien videre

Teorien om at hjertesvikt med bevart ejejsjonsfraksjon er et multiorgansyndrom drevet av inflammasjon og endotel dysfunksjon støttes av stadig flere studier (24). Også oksidativt stress ser ut til å bidra (25). Siden tilstanden omfatter en heterogen gruppe pasienter, vil det antagelig være forskjellige årsaks mekanismer, avhengig av hvilke komorbiditeter som ligger til grunn.

Oppmerksomhet overfor denne heterogeniteten er nødvendig når nye terapeutiske strategier skal utvikles. Da man antar det er komorbiditeter som bidrar til inflammasjon og multiorgandysfunksjon, bør behandlingen rette seg mot den enkelte pasients komorbide tilstander (26). En slik fenotypespesifikk behandlingsstrategi inngår i retningslinjene til European Society of Cardiology (1).

Kunnskap om hvilke hemodynamiske forhold som bidrar til symptomene er også nyttig når terapeutiske angrepspunkter skal identifiseres. I en nylig publisert oversiktsartikkel gjennomgås detaljene rundt slike målrettede

behandlingsstrategier (27). For eksempel forsøker man å bedre den diastoliske funksjonen ved å modulere venstre ventrikkels aktive relaksasjon og/eller passive stivhet. Hemming av den ekstracellulære kollagenproduksjonen eller endring av titinproteinets egenskaper er foreslåtte angrepspunkter i denne sammenhengen.

Autonom dysfunksjon utgjør et annet angrepspunkt, og autonom modulering ved for eksempel hjelp av vagusstimulering kan være en mulig behandlingsstrategi. Nyttene av annen mekanisk behandling (device), slik som resykroniseringsterapi, er foreløpig uklare. Derimot er fysisk trening en målrettet intervensjon som er vist å være effektiv ved hjertesvikt med bevart ejectivesjonsfraksjon, mediert av gunstige effekter på endotelfunksjon, karstivhet og skjelettmuskelmetabolisme (28).

I tillegg er andre behandlingsstrategier under utvikling, rettet mot sykdomsdrivende signalveier (27). Antiinflammatorisk behandling kan tenkes å få en plass på bakgrunn av den antatt underliggende systemiske inflammasjonsprosessen. Lav biotilgjengelighet av nitrogenmonoksid kan behandles med inorganiske nitrater, mens nedstrøms stimulering av syklisk guanosinmonofosfat/proteinkinase G for øyeblikket testes i flere ulike studier.

Selv om lovende behandling er under utvikling, er veien videre lang. Historien er full av mekanistisk funderte terapier som aldri har nådd klinikken. I påvente av fremtiden er det imidlertid viktig ikke å gi opp denne pasientgruppen. Avslutningsvis kan det derfor være nyttig å huske på at symptomlindring og forbedret livskvalitet kanskje er et vel så viktig behandlingsmål som overlevelse for disse pasientene.

Hovedbudskap

Hjertesvikt med bevart ejectivesjonsfraksjon burde forstås som et systemisk inflammatorisk syndrom med en rekke strukturelle og funksjonelle avvik både i hjertet og perifert

Den inflammatoriske prosessen knyttet til tilstanden er antatt i hovedsak å være styrt av komorbide tilstander

Tradisjonell hjertesviktbehandling er lite effektiv hos denne pasientgruppen, men den økende kunnskapen om underliggende patofysiologi kan føre til ny og målrettet behandling

LITTERATUR

1. 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 Heart J 2016; 37: 2129 - 200. [PubMed][CrossRef]

2. Roe AT, Frisk M, Louch WE. Targeting cardiomyocyte Ca²⁺ homeostasis in heart failure. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 431 - 48. [PubMed][CrossRef]
3. Owan TE, Hodge DO, Herges RM et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251 - 9. [PubMed][CrossRef]
4. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012; 33: 1750 - 7. [PubMed][CrossRef]
5. Paulus WJ, van Ballegoij JJ. Treatment of heart failure with normal ejection fraction: an inconvenient truth! *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 526 - 37. [PubMed][CrossRef]
6. Heinzl FR, Hohendanner F, Jin G et al. Myocardial hypertrophy and its role in heart failure with preserved ejection fraction. *J Appl Physiol (1985)* 2015; 119: 1233 - 42. [PubMed][CrossRef]
7. Borlaug BA. The pathophysiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11: 507 - 15. [PubMed][CrossRef]
8. Brucks S, Little WC, Chao T et al. Contribution of left ventricular diastolic dysfunction to heart failure regardless of ejection fraction. *Am J Cardiol* 2005; 95: 603 - 6. [PubMed][CrossRef]
9. Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ et al. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2011; 124: 2491 - 501. [PubMed][CrossRef]
10. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 263 - 71. [PubMed][CrossRef]
11. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350: 1953 - 9. [PubMed][CrossRef]
12. Louch WE, Stokke MK, Sjaastad I et al. No rest for the weary: diastolic calcium homeostasis in the normal and failing myocardium. *Physiology (Bethesda)* 2012; 27: 308 - 23. [PubMed][CrossRef]
13. Primessnig U, Schönleitner P, Höll A et al. Novel pathomechanisms of cardiomyocyte dysfunction in a model of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 987 - 97. [PubMed][CrossRef]
14. Røe AT, Aronsen JM, Skårdal K et al. Increased passive stiffness promotes diastolic dysfunction despite improved Ca²⁺ handling during left ventricular

- concentric hypertrophy. *Cardiovasc Res* 2017; E-publisert 4.5.. [PubMed][CrossRef]
15. Zile MR, Baicu CF, Ikonomidis JS et al. Myocardial stiffness in patients with heart failure and a preserved ejection fraction: contributions of collagen and titin. *Circulation* 2015; 131: 1247 - 59. [PubMed][CrossRef]
 16. Yip G, Wang M, Zhang Y et al. Left ventricular long axis function in diastolic heart failure is reduced in both diastole and systole: time for a redefinition? *Heart* 2002; 87: 121 - 5. [PubMed][CrossRef]
 17. Borlaug BA, Lam CS, Roger VL et al. Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 410 - 8. [PubMed][CrossRef]
 18. Wang J, Khoury DS, Yue Y et al. Preserved left ventricular twist and circumferential deformation, but depressed longitudinal and radial deformation in patients with diastolic heart failure. *Eur Heart J* 2008; 29: 1283 - 9. [PubMed][CrossRef]
 19. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2006; 114: 2138 - 47. [PubMed][CrossRef]
 20. Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL et al. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation* 2013; 128: 1085 - 93. [PubMed][CrossRef]
 21. Gorter TM, Hoendermis ES, van Veldhuisen DJ et al. Right ventricular dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 1472 - 87. [PubMed][CrossRef]
 22. Farris SD, Moussavi-Harami F, Stempien-Otero A. Heart failure with preserved ejection fraction and skeletal muscle physiology. *Heart Fail Rev* 2017; 22: 141 - 8. [PubMed][CrossRef]
 23. Fang JC. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Kidney Disorder? *Circulation* 2016; 134: 435 - 7. [PubMed][CrossRef]
 24. Glezeva N, Baugh JA. Role of inflammation in the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction and its potential as a therapeutic target. *Heart Fail Rev* 2014; 19: 681 - 94. [PubMed][CrossRef]
 25. van Heerebeek L, Hamdani N, Falcão-Pires I et al. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2012; 126: 830 - 9. [PubMed][CrossRef]

26. Shah KS, Maisel AS. Novel biomarkers in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Fail Clin* 2014; 10: 471 - 9. [PubMed][CrossRef]
27. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation* 2016; 134: 73 - 90. [PubMed][CrossRef]
28. Taylor RS, Davies EJ, Dalal HM et al. Effects of exercise training for heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *Int J Cardiol* 2012; 162: 6 - 13. [PubMed][CrossRef]
-

Publisert: 2. oktober 2017. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.16.1068

Mottatt 5.12.2016, første revisjon innsendt 4.5.2017, godkjent 4.7.2017.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 19. juni 2026.