



HJERTEFORENINGEN

Ernæring til patienter med hjerteinsufficiens

Udarbejdet af:

Jens Rikardt Andersen

Lektor ved Institut for Idræt og Ernæring, Københavns Universitet

Overlæge ved Ernæringsenheden 5711, Rigshospitalet

Hanne Skov, cand. scient. klinisk ernæring

Ernæringsfaglig konsulent, Hjerteforeningen

Forord

Forekomsten af hjerteinsufficiens er i perioden fra 2000 til 2010 steget for mænd, mens den har været svagt aftagende for kvinder. I samme periode har antallet af nye tilfælde været let faldende og langtidsoverlevelsen svagt stigende. Det estimeres, at frem mod 2020, vil forekomsten af hjerteinsufficiens stige i mindre grad eller nærme sig et stabilt niveau. Således vil der være omkring 60.000-65.000 patienter med hjerteinsufficiens.

Vejledning om ernæring indgår i behandlingen af hjerteinsufficiens. På nuværende tidspunkt er der ikke tilstrækkeligt evidens til at udforme konkrete anbefalinger til ernæring af patienter med hjerteinsufficiens. Dertil kommer, at patienter med hjerteinsufficiens har forskellig sygdomsbaggrund-, forløb- og stadier, hvilket kræver en mere differentieret og individualiseret tilgang til diætbehandlingen, for i højere grad at sikre den enkelte patient sufficient ernæring.

Hjerteforeningen finder det relevant at udforme forslag til ernæring til patienter med hjerteinsufficiens. Med afsæt i eksisterende viden, formuleres i nærværende rapport, en række overvejelser og forslag, som finder anvendelse i tilrettelæggelsen af diætbehandlingen i tillæg til den medicinske behandling. Formålet er, at sikre sufficient ernæring, bedre den fysiske formåen samt øge livskvaliteten hos patienter med hjerteinsufficiens.

1. udgave, maj 2015.

Copyright © Hjerteforeningen 2015

Rapporten er udarbejdet af:

Jens Rikardt Andersen, Lektor ved Institut for Idræt og Ernæring, Københavns Universitet, Overlæge ved Ernæringsenheden 5711, Rigshospitalet

Hanne Skov, cand. scient. klinisk ernæring, Ernæringsfaglig konsulent, Hjerteforeningen

Indhold

Metode.....	3
1. Kronisk hjerteinsufficiens	3
1.1 Prævalens og incidens	5
1.2 Ætiologi og patofysiologi	5
1.3 Mekanismer med betydning for ernæring hos patienter med hjerteinsufficiens.....	6
2. Fedme paradokset.....	6
3. Vægttab	7
3.1 Sygdoms induceret vægttab.....	7
3.2 Tilsigtet vægttab	7
2. Kardiel kakeksi.....	8
4. Salt.....	8
5. Væske.....	9
6. Makronæringsstoffer	9
6.1 Protein.....	10
6.2 Fedt	10
6.2.1 n-3 polyumættede fedtsyrer	10
6.3 Kulhydrat	11
7. Diverse fødevarer	11
7.1 Nødder	11
7.2 Mandler	12
7.3 Chokolade	12
8. Mikronæringsstoffer	13
8.1 D-vitamin	13
8.2 Coenzym Q10	13
8.3 Tiamin	13
8.4 Magnesium.....	14
8.5 Zink	14
9. Alkohol.....	14
10. Metodiske overvejelser og begrænsninger	14
11. Interaktion mellem medicin og kost.....	15

Metode

Nærværende rapport er baseret på en litteraturgennemgang, hvor hovedvægten er lagt på randomiserede kliniske studier, systematiske oversigtsartikler og metaanalyser, men er ikke en fuldstændig gennemgang af al litteratur på området. En række omtalte forhold er ikke underbygget med referencer, da forholdene er baseret på fysiologiske virkningsmekanismer.

Der skelnes ikke mellem NYHA-funktionsklasser.

1. Kronisk hjerteinsufficiens

Hjertesvigt= hjerteinsufficiens betyder, at hjertet ikke kan pumpe den mængde blod ud i systemet, som det modtager. Det betyder, at hjertet enten ikke kan fyldes tilstrækkeligt eller ikke kan pumpe med tilstrækkelig kraft. Almindeligvis starter hjertesvigtet i venstre side af hjertet med åndenød (lungestase), især ved fysisk aktivitet, og så kommer højre side senere i forløbet med ødemer, der oftest i starten lokaliseres omkring fødder og ankler.

Hjertemusklens kan blive svækket af mange sygdomme, oftest trombe med efterfølgende nedsat blod/ilt-forsyning til dele af selve musklen, da iltforsyningen ikke sker fra hjertets indre, men fra små arterier, der afdækker fra aorta lige efter udløbet fra hjertet. Dette betyder et reduceret minutvolumen, som yderligere kan forværres af et højt diastolisk blodtryk, da hjertemusklens også skal pumpe mod en øget modstand.

En anden effekt er, at det tilstrømmende blod til venstre hjertedel kommer fra lungerne, og når musklen ikke pumper optimalt, kan der opstå kø i lungerne = lungestase. Dette vil forværres ved fysisk aktivitet, hvor tilstrømningen stiger.

Derfor oplever patienterne især åndenød som forværres ved fysisk aktivitet samt træthed.

En yderligere konsekvens er, at kroppen forsøger at kompensere for den manglende blodgennemstrømning ved at øge plasma-volumen. Dette foregår ved at aktivere en række hormonelle systemer, hvoraf aldosteron og renin-angiotensin er bedst kendt, men ikke de eneste. Konsekvensen er, at den samlede væskemængde i kroppen stiger, og tendensen til ødemer yderligere accelereres.

Hjerteinsufficiens er således udtryk for, at der kommer en ubalance i reguleringen af kredsløbet pga. svigtende hjertepumpekraft. Steady-state ændres med kroppens forsøg på at kompensere for disse problemer. Behandlingen tilsigter så på forskellig vis at bedre denne steady-state situation. Det grundlæggende problem, at der ikke er optimal blodforsyning til kroppen, løses ikke fuldstændigt, men kan bedres betragteligt. I en situation, hvor der er kronisk svigtende blod/ilt-forsyning, kommer et henfald af dårligt forsynede celler. Det vil oftest være muskelceller, og tilstanden kaldes kardiell kakeksi.

Graden af hjertesvigt formuleres ved en skala: NYHA, som er baseret på patienternes symptomer og funktionsbegrænsninger.

New York Heart Association (NYHA) klassifikation af funktionsniveau ved hjerteinsufficiens

Funktionsklasse I	Hjertesvigt uden begrænsning i almindelig fysisk aktivitet Sædvanlig fysisk aktivitet medfører ikke følelse af udmattelse, åndedrætsbesvær eller hjertebanken
Funktionsklasse II	Hjertesvigt med let begrænsning i fysisk aktivitet Patienten er velbefindende i hvile og ved let fysisk anstrengelse, men større belastninger giver tydelig udmattelse, åndedrætsbesvær eller hjertebanken
Funktionsklasse III	Hjertesvigt med udpræget begrænsning i fysisk aktivitet Patienten er velbefindende i hvile, men let fysisk aktivitet som påklædning eller gang i let modvind giver udmattelse, åndedrætsbesvær eller hjertebanken
Funktionsklasse IV	Hjertesvigt som ikke tillader nogen form for fysisk aktivitet uden at det giver ubehag Symptomer, som skyldes hjertesvigt, skal være til stede i hvile

Den medicinske behandling indrettes efter årsagen. Man kan lette hjertets arbejde på mange måder. Målet er at lette symptomerne og bedre prognosen. Det grundlæggende behandlingsprincip er at give behandling mod den neuro-hormonelle aktivering, dvs. ACE inhibitorer/ARBs, betablokker og aldosteron antagonist. Ved væskeretention gives diuretika. Hyppige behandlingsprincipper for hjerteinsufficiens er:

- Vanddrivende medicin, så hjertet ikke skal pumpe så meget væske. Det letter på åndenøden og de hævede ben, men til gengæld bliver der ikke meget væske at pumpe med, så det kommer til at mangle i kredsløbssystemet
- Sænke blodtrykket, så hjertet har en mindre modstand at arbejde imod. I så tilfælde opnås, at der kan pumpes mere blod ud af hjertet i kredsløbssystemet med den samme pumpekraft.
- Reduktion af saltindtagelsen kan hjælpe med til at holde væskeophobningen i ave.
- Reduktion af risiko for blodpropper ved diverse former for "blodfortyndende" behandling hos patienter hvor det er indiceret, fx ved atrieflimren, iskæmisk hjertesygdom eller slagtilfælde

I udvalgte tilfælde kan mere invasive behandlingsprincipper være indiceret:

- Stent eller by-pass for at bedre iltforsyningen til hjertemusklen
- Operation på hjerteklapper
- Specielle pacemakere for at bedre kontraktioner og give stød ved hjerrestop

Øvrige generelle behandlingsprincipper:

- Reduktion af hjertets antal slag pr. minut, hvis der er hurtig arythmi, samt evt. få hjertet til at slå noget mere regelmæssigt. Herved opnås en bedre blodfyldning i hjertet og dermed, at der pumpes mere blod ud af hjertet.
- Øgning af hjertets antal slag pr. minut ved langsom arythmi. Herved opnås også, at mere blod kan pumpes ud af hjertet.
- Rygeophør for at øge iltindholdet i blodet

1.1 Prævalens og incidens

Hjerteinsufficiens bliver mere og mere almindeligt i takt med, at flere overlever blodpropper, samt befolkningen bliver ældre. Opgjort på diagnose var der i 2012, 38.000 patienter over 35 år med hjerteinsufficiens, men grundet lav sensitivitet formodes tallet at være højere. I 2010 var der diagnosticeret ca. 55.000 patienter over 30 år med kronisk hjerteinsufficiens, men dette er et minimumstal. Divergensen kan tilskrives forskellige opførelsesmetoder. Det kan skønnes, at der er 60-100.000 patienter i Danmark, samt 25-50.000 som er uden symptomer og derfor uopdagede. 4-5.000 patienter dør årligt af hjertesvigt. I 2010 blev ca. 10.000 personer indlagt med hjerteinsufficiens for første gang.

Forekomsten af hjerteinsufficiens i befolkningen øges med alderen. For gruppen over 75 år er forekomsten 5,8 %. Blandt ældre over 80 år har næsten 10 % været indlagt med hjerteinsufficiens. Hos yngre er hjertesvigt lige hyppigt blandt mænd og kvinder, men i de ældre aldersklasser ses det overvejende hos kvinder. Man kan regne med at diagnosen stilles hos ca. 2 % i 50 års alderen, 5 % i 70 års alderen og mere end 10 % over 85 år.

Samtidig ses en stigende overlevelse hvor 1-års dødeligheden er faldet med 14 % (relativt) fra 1997-2010. Brug af livsforlængende medicin er de seneste 10 år øget. Lige så vel er den gennemsnitlige dosis af de enkelte typer af medicin øget. Andelen i optimal behandling med angiotensin-receptor-antagonister og betablokkere er fordoblet gennem perioden. Prognosen bestemmes bl.a. af patientens alder og køn, årsagen til hjerteinsufficiens og hvor stor skade, der er på hjertet.

Systolisk hjerteinsufficiens defineres ved at venstre hjertekammer pumpeevne er nedsat (Ejection fraction [uddrivningsfraktion] = LVEF < 45 %). Hvis pumpekræften er normal, kan være tale om diastolisk hjerteinsufficiens, hvor det er hjertets fyldning med blod, der er problemet.

1.2 Ætiologi og patofysiologi

Årsagerne til hjertesvigt er i faldende orden:

- Forhøjet blodtryk (for stor modstand at pumpe mod, når blodet skal forlade hjertet)
- Åreforkalkning i hjertet (svigt af pumpefunktion pga. for lidt ilt til hjertemusklens)
- Hurtig Arytmi, dvs. hjertet slår for hurtigt og uregelmæssigt – atrieflimren er hyppigst
- Defekte hjerteklapper (blodet har enten svært ved at blive pumpet ud, eller løber tilbage gennem utæthed og skal pumpes ud flere gange)
- Stort, slapt hjerte (f.eks. ved sukkersyge, alkoholisme, arveligt)
- Betændelse i hjertemusklens

Forløbet/prognosen er meget afhængig af behandling og ændringer i livsstil, samt af samtidigt forekommende, kronisk sygdomme. Ved NYHA grad IV er 1-års mortaliteten ca. 50 %, og ved NYHA II-III ca. 15 %. Ved NYHA klasse I-III er det pludselig død, der er dominerende dødsårsag. Skyldes oftest arytmi. I de sværeste tilfælde er det den fremskridende hjerteinsufficiens, der er dødsårsagen.

1.3 Mekanismer med betydning for ernæring hos patienter med hjerteinsufficiens

Teoretisk set ville en mindre krop betyde et mindre arbejde i det daglige, men det forudsætter uændret kropssammensætning. Mere muskelvæv og mindre fedtvæv ville være rationelle mål, selv om dette aldrig er dokumenteret videnskabeligt ved hjerteinsufficiens, men til gengæld ved andre kroniske sygdomme.

Forudsætningen for at ernæring fører til noget fornuftigt er hos både syge og raske, at der er substrat, enzymer, co-enzymmer og mulighed for ekskretion af restprodukter. I relation til kakeksi således aminosyrer, proteinsyntese-relevante enzymer, vitaminer-mineraler og en rimelig lunge- og nyrefunktion.

Der er altid 4 faktorer, som er forudsætning for at ernæring og metabolisme fungerer hos syge: Ingen acidose, hypoxi, cirkulatorisk svigt og blodsukre indenfor normale grænser. Dette gælder også ved hjerteinsufficiens. Ingen biokemiske reaktioner optimeres i skyggen af disse problemer, så de skal korrigeres primært.

2. Fedmeparadokset

Paradokset består i, at fedme er en risikofaktor for hjertesygdom af næsten alle slags. På den anden side klarer patienter med en vis overvægt sit markant bedre end afmagrede patienter, når de først har fået sygdommen. Dette er bl.a. vist for hjerteinsufficiens, koronar hjertesygdom og atrieflimren (Jahangir et al, 2014).

Formentlig er det et udtryk for, at afmagrede patienter med udbredt iltmangel i vævene/iskæmi er i en dårligere situation, snarere end der er tale om en beskyttende effekt af overvægt. Kakeksi-patienten har således markant dårligere prognose end patienten uden de store tab af muskelmasse (von Healing et al 2009). Dette har så medført, at man har frarådet vægttab hos overvægtige med hjerteinsufficiens (Dickstein et al 2008), men der er aldrig ført skyggen af bevis for dette i interventionsundersøgelser

Hos patienter med dysreguleret DM2 fandt Doehner et al (2012) ved en re-analyse af data fra et diabetes-behandlingsstudie, at de overvægtige (BMI 30-35) havde den laveste mortalitet og patienter med BMI < 22 den højeste med en relativ risiko på 3,0. Disse patienter blev fulgt i 30 mdr. og en vægtøgning i dette forløb ændrede ikke mortaliteten, men det gjorde et vægttab med en stigning i relativ risiko på 1,1 for hver % vægttab. Patienter med dårligt reguleret DM havde dog altid dårligere prognose end de velregulerede uanset vægtudvikling.

Resultater fra flere større studier, har ikke kunne påvise en beskyttende effekt af overvægt, blandt dem der er blevet syge. En metaanalyse fra 2006, baseret på 40 kohorte studier med mere end 250.000 deltagere med koronar hjertesygdom, fandt ingen forskel i den kardiovaskulære dødelighed blandt moderat overvægtige og normalvægtige, hvorimod dødeligheden blandt svært overvægtige var øget (Romero-Corral et al 2006).

Et nyt mindre, dansk studie tyder derimod på, at der er gevinster på den fysiske ydeevne ved et tilsigtet vægttab hos overvægtige patienter med iskæmisk hjertesygdom (Geiker et al, 2014). Det er jo også paradoksalt, at sygdomsinduceret tab af muskelvæv gør patienterne mere "fede", når man ser på kropssammensætningen, dvs. relativt mere fedt i forhold til ikke-fedt.

3. Vægttab

3.1 Sygdoms induceret vægttab

Vægttab kan foregå på flere måder. Faste eller semi-faste, hvor der indtages ingen eller for lidt energi, er undersøgt meget grundigt hos normale, frivillige mænd (Keys et al), og resultaterne passer ganske godt med vore erfaringer. Basalstofskiftet reduceres, og kroppen forbrænder fedt i højere grad end Lean-Body-Mass (glukoneogenese og aminosyre-oxidation). Der er med andre ord en mekanisme, som beskytter vore organer, muskler og hjerne, men den ses ikke i samme grad hos patienter.

Ved sygdomsbetinget vægttab sker der også en reduktion af fedtmassen, men graden er meget mindre, og billedet domineres af et forhøjet basalstofskifte, insulinresistens og dannelse af glukose ud fra protein (glukoneogenese). Graderne varierer en del, men som tommelfinger regel kan man godt gå ud fra, at basalstofskiftet øges med 10-20 % ved kronisk inflammation (hjertheinsufficiens, KOL, cancer osv.), og med 30-40 % ved operationer og akutte tilstande, hvor der er en kraftigt forøget produktion af binyrehormoner. Vægttabet bliver så overvejende et tab af muskler (Lean Body Mass) og kun i mindre grad et tab af fedtmasse.

Der er ingen præcise undersøgelser af sygdomsinduceret vægttab hos patienter med hjertheinsufficiens, men man formoder, at de følger de generelle regler, dvs. tab af megen muskelmasse og kun mindre fedt. Patienterne ser også sådan ud, når de når til den kakektiske tilstand, og vore basisprincipper bygger på denne antagelse.

3.2 Tilsigtet vægttab

Tilsigtet vægttab opnået ved hjerterehabilitering og træningsprogrammer, har vist en reduktion i død af alle årsager og den kardiovaskulære mortalitet (Taylor et al, 2004). To mindre undersøgelser (Geiker et al, 2014) tyder også på, at overvægtige med moderat-svær hjertheinsufficiens både kan bedre deres fysiske formåen og tolerere vægtreducerende programmer på samme vis som ikke hjertesygge.

Det er ikke entydigt, hvilket BMI der er forbundet med den største overlevelse hos patienter med hjertheinsufficiens. Det ser ud til, at dødeligheden er størst hos kakektiske og svært overvægtige og mindst hos normalvægtige til let overvægtige (Habbu et al. 2006). Anbefaling om vægttab må derfor bero på en individuel vurdering.

Svær overvægt kan medføre en "Pickwick" lignende tilstand og søvnapnø, som er med til at forværre symptomer og prognose. Et vægttab kan derfor være berettiget hos svært overvægtige patienter med hjertheinsufficiens og i øvrigt når det vurderes, at det kan bedre patientens fysiske formåen og måske endda livskvalitet. Taljeomkredsen kan være en afgørende faktor, idet effekten af vægttab vil afhænge af, hvorvidt der opnås en reduktion af visceralt fedt eller fedt på hofter og lår. Et vægttab der tilsigter at reducere visceralt fedt samt modvirke tab i den fedtfrie masse, må anses som værende det optimale. Dette bør tilstræbes ved kostomlægning der følger gængse retningslinjer for ernæring til hjerthe-kar-patienter, kombineret med fysisk aktivitet, tilrettelagt ud fra patientens fysiske formåen.

Der er ikke konsensus i internationale guidelines om hvorvidt svært overvægtige patienter med hjerteinsufficiens skal tabe sig, men at fastholde at patienter med hjerteinsufficiens ikke må tabe sig, hvis det for den enkelte kan bedre den fysiske formåen og øge livskvaliteten, vil være svært at forsvare. Diætvejledning bør altid indgå i behandlingen af overvægtige patienter med hjerteinsufficiens.

2. Kardiel kakeksi

Kakeksi defineres forskelligt, men de fleste er enige om, at der er tale om tab af muskelmasse med eller uden samtidig tab af fedtmasse. Den tilgrundliggende årsag kan så være forskellig. Hypoxi er en mulighed, en anden er inflammation, en tredje hormonal (f.eks. prednisolon). Sarcopeni er således ikke det samme. Det betyder alders- eller sygdomsbetinget tab af muskelvæv samtidig med fedtinfiltration mellem og i muskler. Hos svært overvægtige sarcopeni fedme.

Den kakektiske patient har opbrugt sine fedtreserver, og dette giver altid en dårlig prognose i sig selv, hvilket vi også ved fra sultestrejkende. Når så hypoxi kommer oveni, kan det ikke undre, at prognosen bliver endnu værre.

Hyppigheden af kardiel kakeksi er ukendt. I litteraturen angives den meget varierende, og det er ofte høje tal. Patienter med kardiel kakeksi på danske kardiologiske afdelinger, er meget svære at finde. Meget taler således for, at fænomenet også afhænger af sundhedsvæsen og generel velfærd i samfundet. Kardiel kakeksi er dog klart relateret til øget mortalitet (von Healing et al 2009).

Der er ingen behandling med dokumenteret effekt i kontrollerede undersøgelser, men summen af sund fornuft og patofysiologiske overvejelser tilsiger:

- Sufficent energitilførsel for at undgå yderligere væggtab
- Højt proteinindtag (>20 E %)
- Moderat fedtindtag (>35 E %)
- Styrketræning

Proteinindtaget for at sikre tilførsel af aminosyrer, fedtindtaget for at øge de kritisk lave fedtreserver og styrketræning fordi patienter med kakeksi ikke er i stand til at gennemføre aerob træning. Træningen skal til for at sikre proteinsyntese. En passende tilførsel af vitaminer og mineraler er så nødvendig for at holde de metaboliske processer i gang. Det kan være nødvendigt at se bort fra fedtsyre sammensætningen, da det i første omgang bør tilsigtes, at patienten får dækket behovet.

De 4 grundlæggende, metaboliske faktorer i afsnit 1.3 skal naturligvis også forsøges.

4. Salt

På samme vis som ved hypertension er der mange meninger om effekten af saltrestriktion. Det vigtigste er, at en restriktion er meget svær at gennemføre både pga. kompliance fra patienterne og pga. tilsætning af salt til færdiglavede produkter. I perioden 2011-2013 indtog kvinder i Danmark ca. 8 g NaCl dagligt og mænd ca. 11 g (Pedersen et al 2015). Anbefalingerne for normalbefolkningen ligger på 6 g/dg for hhv. kvinder og mænd. WHO anbefaler lidt mindre

mængde (5g/dg), og den amerikanske hjerteforening er helt nede på 3,75 g/dg (laveste grænse 1,25 g/dg)

De fleste undersøgelser af salts indflydelse på indlæggelsesrate osv. ved hjerteinsufficiens er gennemført i en tid, hvor den medicinske behandling hovedsageligt bestod af diuretika og beta-blokkere. Det betød at volumetilpasning var målet.

Der er kun rationale (meget beskedne evidens) for saltrestriktion ved patienter, der er ustabile på optimeret medicinsk behandling, og i realiteten stiles indsatsen så mod at reducere et overforbrug i forhold til de 6 g/dg, der er anbefalet normalbefolkningen.

Rådgivning om salt handler ikke udelukkende om, hvorvidt saltrestriktion er tilrådeligt eller ej. Salt medfører en behandlingsmæssig udfordring, hvor der på den anden side kan opstå hyponatriæmi ved behandling med diuretika.

5. Væske

Rådgivning om væskeindtag må afhænge af, om der er elektrolytforstyrrelser eller ej. Evidensen er også på dette område yderst beskedne, og der kan i nogle situationer med svær overhydrering samtidig med lavt p-natrium være rationale for væskerestriktion (1-1,5 l/dg). Specielt er nyrefunktionen væsentlig. Ved nedsat glomerulær filtration uden at der er tale om mangel på blod/plasma nedsættes evnen til at udskille overskydende vand, og restriktion kommer så på tale.

Mindst lige så hyppigt opleves, at patienterne er "relativt overbehandlede" med diuretika, hvorved filtrationen i nyrene reduceres. I sådanne tilfælde ville væskerestriktion være direkte skadeligt. Restriktion af hypotone væsker kan medføre hyponatriæmi.

Der kan således ikke gives råd om væskeindtagelse ud fra hjertestatus alene. Nyre- og elektrolytbalance er nødvendig at kende til, før fornuftige råd kan gives. Væskerestriktion vil yderst sjældent være indiceret til patienter i stabil fase.

6. Makronæringsstoffer

De velkendte anbefalinger for sammensætningen af "hjerterigtig" kost er ikke afgørende ændret:

Kulhydrat: 45 - 60 E %, heraf max. 10 E % sukker
Protein: 10 - 20 E %
Fedt: ca. 30 E %
Kostfibre: 25 - 35 g /dag eller min. 3 g pr. MJ.

Sådanne anbefalinger vil aldrig være udfordret. Lige nu er det til diskussion, om andelen af protein og fuldkorn bør øges. Evidensen for at fuldkornsindtagelse reducerer risiko for både iskæmisk hjertesygdom og hjerteinsufficiens bygger på epidemiologiske undersøgelser (Nettleton et al 2008, Dalen & Devries 2014, Wu et al 2015).

6.1 Protein

Proteinindtagets optimale størrelse er til debat og har været det i mange år. Tendensen er, at anbefalingerne til ældre stiger, men da facit er nitrogen balance, er det meget individuelt, hvor stort behovet er. Ved fysisk aktivitet vil behovet stige, når man er utrænnet (ca. 15 %), men hos eliteidrætsudøvere i udholdenhedssport vil udnyttelsesgraden og stige, hvorved behovet så falder igen. I gennemsnit kan man regne med nitrogenbalance ved indtag af 1,4 g protein/kg/dag hos patienter med hjerteinsufficiens (Aquilani et al 2003). Det forudsætter naturligvis, at der ikke er svær nyresygdom samtidigt. Dokumentationen for det anførte proteinbehov er ikke solid, men det bedste bud for tiden. Det er dog patofysiologisk rationelt at indtage mere protein end raske.

6.2 Fedt

De fedtfattige anbefalinger på 30 E % har ikke været under seriøst pres endnu. Ind imellem dukker der observationel litteratur op, der antyder at mættet fedt ikke er så skadeligt endda, men der er ikke fremkommet overbevisende grunde til at frafalde de nugældende regler om polyumættede og monumættede fedtsyrer.

Overordnet set gælder de seneste Nordiske Næringsstof Rekommandationer, hvor en begrænsning på total fedt på ca. 30 E % tilstræbes til hjerte-kar patienter. Dels øger det sandsynligheden for, at behovet for fibre og specifikke mikro næringsstoffer dækkes. Dels har studier vist, at et moderat fedt indtag (30 E %) med begrænset mættet fedt, resulterer i en bedre kardiovaskulær risiko profil og kan udsætte åreforkalkningsprocesserne.

Total fedt: ca. 30 E %

Mættede fedtsyrer + transfedtsyrer: <10 E %

Monoumættede fedtsyrer: 10-20 E %

Polyumættede fedtsyrer: 5-10 E %

n-6 + n-3: min. 3 E % - heraf n-3: min. 1 E %

n-3/n-6 ratio: ingen anbefaling

Kolesterol: ingen anbefaling

Der skelnes endnu ikke mellem typer af mættede fedtsyrer. Ved hyperkolesterolemie kan man overveje en yderligere begrænsning på mættede fedtsyrer, så længe det ikke bliver på bekostning af total fedt.

6.2.1 n-3 polyumættede fedtsyrer

Fiskeolie har i en enkelt interventionsundersøgelse vist sig at have nogen forebyggende effekt på recidiv og pludselig hjertedød hos patienter efter myokardie infarkt i doser af n-3 PUFA på 0,5-1 g dagligt, men tilsvarende findes ikke for patienter med hjerteinsufficiens. Formodningen er, at det er DHA der via en blodfortyndende effekt er hovedansvarlig ved de arteriosklerotiske lidelser, og denne mekanisme er ikke central hos patienter med hjerteinsufficiens. DART-studiet viste at patienter (post AMI) der spiste fed fisk (80 %) eller fiskeolier (20 %) 2 gange ugentligt havde en 30 % mortalitetsreduktion (3,5 % absolutrisikoreduktion) efter 2 års intervention. Ingen effekt på antal

AMI. Gissi-Prevenzione studiet var randomiseret, således at interventionsgruppen indtog 1 fiskeolie kapsel dagligt med 0,85 g n-3 i 3,5 år. Der var en signifikant mortalitetsreduktion (relativ risikoreduktion på 15-20 %, absolut risikoreduktion: 2,3 %) og 45 % signifikant relativ reduktion af pludselig hjertedød. Disse studier udsiger således intet sikkert om hjerteinsufficiens patienter, men man kan godt formode, at der er gode effekter, da de fleste hjerteinsufficiente også har arteriosklerotisk sygdom. Tilskud af n-3 PUFA kan derfor med rimelighed overvejes, men der kan ikke gives konkret bud på dosis.

6.3 Kulhydrat

Langsomt absorberbare kulhydrater har været en hovedhjørnesten i forebyggelsen af arteriosklerotisk hjertesygdom i mange år, og der er ingen argumenter mod at fortsætte med dette princip. Insulinresistens er en del af forklaringen. Swan et al (1997) bedømte insulinfølsomheden ud fra glukosebelastninger (dvs. ikke clamp) hos mænd. Hos 38 med kronisk hjerteinsufficiens fandtes følsomheden reduceret med 58 %, hos 21 med angiografisk verificeret arteriosklerotisk hjertesygdom med 32 % sammenlignet med 20 raske. Begge reduktioner var statistisk signifikante og alder, p-triglycerid, fastende p-insulin og hjerteinsufficiens var uafhængige prædiktorer for nedsat insulinfølsomhed, men der var ingen korrelation til p-katekolaminer eller LVEF. Dette viser således et billede på en glykæmisk tilstand, der minder om DM2 uden at være nået helt dertil, men det giver yderligere god evidens for de råd om langkædede kulhydrater, vi allerede anvender.

7. Diverse fødevarer

7.1 Nødder

Der findes 4 longitudinelle studier fra USA af indtagelse af nødder relateret til risiko for AMI og død relateret til kronisk hjertesygdom. I Adventist Health Study 1992 viste jævnlig indtagelse af nødder sig som den kostfaktor, der reducerede risikoen mest. Det samme fandtes i Iowa Women Health Study 1996 og Nurse Health Study 1998. I Physicians Health Study 2002 fandtes det samme for hjerterelateret død, men ikke for AMI. I alle studier er der tale om: Frequency of nut ingestion, ikke mængde af de indtagne nødder. Der fandtes en 8 % risiko-reduktion for hver øgning af ugentlig indtagelse (x 1,2,3,4 osv), der kunne endda påvises en dosis-uafhængig positiv effekt på CHD-død i en sum af 23 studier i 10 lande med 520.000 deltagere i alt. To af disse studier er nyligt opgjort igen med samme resultater, dvs. at indtagelse af nødder reducerer mortaliteten af hjertesygdom, men også af cancer og lungelidelser (Bao et al, 2013).

Nødder har et højt fedtindhold (35-60 %), men ca. 75 % er umættet, især monumættet, men dette kan næppe forklare hele gevinsten. Nogle mener, at fytosteroler, som findes i en lang række grøntsager, kunne virke med at bedre lipidprofilen. Indholdet af disse steroler og peroxider varierer mellem forskellige typer af nødder. Sammensætningen er meget forskellig i hasselnød, macadamia nød, jordnød, valnød (og så mandel, der ikke er en nød), men det er ikke klart, hvilke komponenter, der giver de store fordele. Der er således endnu ikke belæg for sikkert at anbefale nogle nøddetyper frem for andre (Maguire et al, 2004).

Der er næppe tvivl om, at hyppig indtagelse af nødder bedrer prognosen ved arteriosklerotisk hjertesygdom, og der er intet der tyder på, at det ikke også gælder patienter med hjerteinsufficiens.

7.2 Mandler

En mandel er ikke en nød, men en frugtkerne, og resultaterne fra nødder kan ikke umiddelbart oversættes til mandler, selv om lipidprofiler og virkningsmekanisme måske er den samme (Maguire et al, 2004). Litteraturen er meget mere sparsom end for nødder, men indtagelse af hele mandler bedrer lipidprofilen og reducerer insulinproduktionen hos patienter med hyperlipæmi (Jenkins et al 2002, Jenkins et al, 2008) samt reducerer det postprandiale glukoserespons hos raske, hvis de tilsættes et måltid med hvidt brød (Josse et al, 2007).

7.3 Chokolade

Chokoladeindtagelse er utvivlsomt hjertesundt, også selv om undersøgelserne er udført på patienter med arteriosklerose, men ikke nødvendigvis hjerteinsufficiens. Der var 2.217 deltagere i NHLBI Family Heart Study, som var en tværnsnitsundersøgelse (Djoussé et al. 2011) og de besvarede et FFQ spørgeskema om chokolade-indtagelse. Graden af arteriosklerose blev bedømt ved forekomst af forkalkede plaques i coronar-arterier ved CT-scanning. Der fandtes en omvendt "proportionalitet" mellem chokoladeindtagelse og Odds Ratio (0 chokolade = 1,0) fra 0,94 (0,66-1,35) over 0,78 (0,53-1,13) til 0,68 (0,48-0,97) for indtagelse af: 1-3 x /mdr, 1 x /uge, 2+ x /uge (p for trend 0,022). Der fandtes ingen ændring efter korrektion for: alder, køn, energiindtagelse, hofte-talje-ratio, uddannelse, rygning, alkohol indtagelse, kolesterol, slik totalt og DM. Også en række andre undersøgelser taler for samme konklusion.

Mørk chokolade sænker både systolisk og diastolisk BT (Taubert et al. 2003). Mørk chokolade øger NO-aktiviteten i plasma (Heiss et al. JAMA 2003). Effekten formodes her at være en flavanoid-anti-oxidativ effekt. Kakao i 30 dage har givet øget gennemblødning i brachial-arterie med 30 % (Balzer et al. 2008) hos pt med DM, og i et prospektivt kohorte studie finder 40 % risiko-reduktion for kardiovaskulær sygdom ved høj chokolade-indtagelse, heraf tilskrives 12 % BT-effekt (Buijsse et al. 2010).

Et typisk problem er, at der ikke skelnes mellem de forskellige chokoladetyper i de epidemiologiske studier. Kakaoindholdet varierer med varierende effekt fra studie til studie, men overordnet set peger resultaterne i retning af en positiv effekt.

Den gavnlige effekt af chokolade tilskrives primært indholdet af flavonoler, som kommer af det høje kakaoindhold. Derfor formodes mørk chokolade med et højt kakaoindhold at have størst gavnlige virkning i modsætning til lys eller hvid chokolade. Risikoen for vægtøgning grundet det høje energiindhold er formentlig af mindre betydning når der er tale om mørk chokolade, Der er fremsat teorier om den mørke chokolade øger mæthedsfornemmelsen og på denne måde minimerer risikoen for overspisning.

8. Mikronæringsstoffer

Tilskud af mikronæringsstoffer er foreslået som mulige i behandlingen af hjerteinsufficiens. Der er på nuværende tidspunkt ingen veldokumenteret effekt af rutinemæssig brug og derfor ikke grundlag for at anbefale kosttilskud i behandlingen af hjerteinsufficiens.

Der er i det hele taget kun fundet effekt af blandet tilskud med mikronæringsstoffer i en enkelt undersøgelse, og hvad virkningsmekanismen egentlig var, er noget uklart (Witte et al 2005).

8.1 D-vitamin

Der findes en lang række, nye undersøgelser af effekter af D-vitamin hos patienter med hjerteinsufficiens. Der er fundet varierende resultater. Boxer et al (2013) fandt ingen effekt af højdosis D-vitamin (50.000 IU/uge) på 64 patienter i klasse NYHA 2-3 på iltoptagelse, muskelstyrke eller gangtest. Dalbeni et al (2014) fandt en bedring af ejection fraction hos 23 patienter med kronisk hjerteinsufficiens efter 6 måneders tilskud af 4000 IU D-vitamin dagligt, men der fandtes ingen sammenhæng mellem p-25-OH-vit D og diastoliske variable på ekkokardiografi ved retrospektiv gennemgang af 1011 patienter (Pandit et al, 2014). I et enkelt studie er fundet, at D-vitamin tilskud kan sænke p-aldosteron (Boxer et al, 2014), men den praktiske betydning heraf er uklar.

Også i forsøg på at relatere prognosen til p-PTH er der fundet forskellige resultater.

Der er således ikke overbevisende evidens for at give rutinemæssigt D-vitamin tilskud til patienter med hjerteinsufficiens, men det kan være fornuftigt at korrigere en påvist mangel på vitaminet.

8.2 Coenzym Q10

CoQ10 er central for dannelsen af ATP i hjertemuskelceller. Der er flere teorier om CoQ10 mangel ved hjerteinsufficiens, herunder et øget krav til respirationskæden, lavt indhold af CoQ10 i væv, et lavt indtag via kosten og CoQ10 syntese hæmning ved statin behandling. I denne meget store undersøgelse fandtes ingen signifikante effekter indenfor få måneder, men måske på længere sigt (Mortensen et al 2014). I alle tilfælde må rådgivningen være for nærværende, at Q10 behandling kun bør gives til patienter med mangel på Q10 og i dosis på 100 mg x 3. Q10 tilskud anbefales ikke rutinemæssigt.

8.3 Tiamin

Tiamin indgår som et centralt co-enzym i glykolysen, mere specifikt i omdannelsen af pyrodruesyre til co-enzym A. Reaktionen forbereder en indgang i mitokondriet med efterfølgende dannelse af ATP. Der er rigtig mange mitokondrier i hjertemuskelceller, og kontraktiliteten er afhængig af, at de er velfungerende. Dog er hjerteinsufficiens ikke et kendt symptom ved tiamin-mangel, men tiamin mangel må formodes at forværre pumpeevnen hos hjerteinsufficiente.

Tiamin mangel ses typisk ved stort alkoholkonsum, samt hos meget småt spisende.

Der er ikke belæg for at forestille sig, at generelle råd om tiamin tilskud skulle bedre situationen for patienter med hjerteinsufficiens, og dokumentationen foreligger heller ikke, da undersøgelserne ikke er udført.

8.4 Magnesium

Svær magnesiummangel er relateret til taky-arrytmier og medfører nedsat muskelkraft i tværstribet muskulatur. Mangel ses især i relation til stort alkoholkonsum, hvor urinudskillelsen øges mange gange. Tilskud bør utvivlsomt gives ved mangel, men der er intet rationale for at give tilskud pga. hjerte-diagnosen alene.

8.5 Zink

Zink indgår som co-faktor i flere hundreder enzymatiske processer, og er bl.a. nødvendigt i dannelsen af proteiners tertiærstruktur (finger-folding). Uden at der er ført bevis for dette, er det rimeligt at antage, at en hæmmet proteinsyntese vil være til skade for også patienter med hjerteinsufficiens. Ved zink-mangel må der således være indikation for tilskud. Generelle tilskud uden mangeltilstand er der ingen holdepunkter for effekt af.

9. Alkohol

I epidemiologiske undersøgelser er det veldokumenteret, at der er kardielle risici hos grupper, der slet ikke indtager alkohol og hos grupper, der indtager meget alkohol. Jo mere, jo værre. Det er til gengæld uhyre vanskeligt at udsige noget om den enkelte patients risiko i relation til alkohol, hvis indtagelsen ikke har medført en af de omtalte mangeltilstande. Der er ikke gennemført interventionsundersøgelser, og det er altid svært at udsige noget præcist ud fra observationelle undersøgelser fordi der kun undersøges få ud af mange livsfaktorer ad gangen. Alkoholindtagelse medfører på den ene side en arterioledilatation, hvilket kunne være gavnligt. På den anden side øges risikoen for fald mv. En samlet konklusion er det således umuligt at nå til på et videnskabeligt, rationelt grundlag.

10. Metodiske overvejelser og begrænsninger

Netop fordi hjerteinsufficiens sjældent er patientens eneste problem, er det meget svært at give firkantede og simple råd. Nyrefunktion, elektrolytstatus, diabetes, øvrige medicinske behandlinger som følge af co-morbiditeter kan let ændre vejledningerne.

Et simpelt basisprincip kunne være:

Kakeksi

Højt proteinindtag

Moderat fedtindtag (>35 E%)

Styrketræning

Ikke kakeksi

Moderat proteinindtag

Meget lille fedtindtag (30E%)

Konditions- og styrketræning

Dette er ikke baseret på videnskabelig evidens, men på en blanding af resultater, patofysiologiske overvejelser og sund fornuft.

11. Interaktion mellem medicin og kost

Et noget uoverskueligt område som er i sit forskningsmæssige begyndelsesstadium er interaktioner. Læringen i den kliniske hverdag lige nu kan med rimelighed reduceres til, at såfremt en velfungerende medicinsk behandling begynder at svigte, så spørg ind til kostændringer. Specielt de dramatiske omlægninger kan betyde meget, og start som vegetar i en eller anden grad er næppe sjældnen i starten af et forløb som hjertesyg.

Der kan være tale om relativt dramatiske ændringer i farmakokinetikken (Andersen & Hansen, 2012): Alene det, at medicin indtages sammen med et måltid kan eksempelvis betyde, at absorptionen af Captopril nedsættes med 42-56 %, furosemid med 16-45 % og digoxin med 16-32 %, hvis der er mange fibre i måltidet. Absorptionen af Lovastatin kan helt forhindres af diverse kostfibre.

Ved indtagelse af grape frugt hæmmes lægemiddelomsætningen i leverens cytochrom-system (CYP3A4), og der kan være tale om dramatiske øgninger af den medikamentelle effekt, fordi metabolismen af lægemidlet reduceres kraftigt. Således kan plasma koncentrationen af felodipin øges med 284 %. Kaffeins effekter er ikke klarlagt, men CYP-systemet hæmmes i en eller anden grad.

K-vitamin antagonist kan påvirkes af K-vitaminholdige fødeemner. Dette er gældende for Marevan, Warfarin eller Marcoumar, hvorimod de nye typer blodfortyndende medikamenter Pradaxa, Eliquis, Xarelto ikke påvirkes. Hvor denne interaktion tidligere har medført begrænsninger eller afholdenhed fra indtag af K-vitaminholdige grøntsager, viser den seneste forskning, at et stabilt, dagligt indtag af vitamin K via kosten sikrer en bedre behandlingsstabilitet (De Caterina et al 2013). Betydelige ændringer i indtag f.eks. et enkelt dags stort indtag af K-vitaminholdige fødevarer, måske utilsigtet, eller længerevarende højere eller lavere indtag kan være en betydende årsag til instabilitet i behandlingen.

Der vil utvivlsomt komme flere resultater i nærmeste fremtid, og først derefter bliver det muligt at give rimelige råd.

Referencer:

- Andersen JR, Hansen KH. Tjek medicinlisten, når du vejleder din patient. *Diætisten* 2012;20:23-5.
- Aquilani R, Opasich C, Verri M, Boschi F, Febo O, Pasini E, Pastoris O. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients? *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1218-23.
- Balzer J1, Rassaf T, Heiss C, Kleinbongard P, Lauer T, Merx M, Heussen N, Gross HB, Keen CL, Schroeter H, Kelm M. Sustained benefits in vascular function through flavanol-containing cocoa in medicated diabetic patients a double-masked, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2141-9
- Bao Y, Han J, Hu FB, Giovannucci EL, Stampfer MJ, Willett WC, Fuchs CS. Association of nut consumption with total and cause-specific mortality. *N Engl J Med* 2013;369:2001-11.
- Boxer RS, Kenny AM, Schmotzer BJ, Vest M, Fiutem JJ, Piña IL. A randomized controlled trial of high dose vitamin D3 in patients with heart failure. *JACC Heart Fail* 2013;1:84-90.
- Boxer RS, Hoit BD, Schmotzer BJ, Stefano GT, Gomes A, Negrea L. The effect of vitamin D on aldosterone and health status in patients with heart failure. *J Card Fail* 2014;20:334-42.
- Buijsse B1, Weikert C, Drogan D, Bergmann M, Boeing H. Chocolate consumption in relation to blood pressure and risk of cardiovascular disease in German adults. *Eur Heart J*. 2010 Jul;31:1616-23.
- De Caterina R, Husted S, Wallentin L, Andreotti F, Arnesen H, Bachmann F, Baigent C, Huber K, Jespersen J, Kristensen SD, Lip GY, Morais J, Rasmussen LH, Siegbahn A, Verheugt FW, Weitz JI. Vitamin K antagonists in heart disease: Current status and perspectives (Section III). Position Paper of the ESC Working group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart disease. *Thromb Haemost* 2013 Dec;110(6):1087-107.
- Dalbeni A, Scaturro G, Degan M, Minuz P, Delva P. Effects of six months of vitamin D supplementation in patients with heart failure: a randomized double-blind controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2014;24:861-8.
- Dalen JE, Devries S. Diets to prevent coronary heart disease 1957-2013: what have we learned? *Am J Med* 2014;127:364-9.
- Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008. *Eur J Heart Fail* 2008;10:933-89.
- Doehner W, Erdmann E, Cairns R, Clark AL, Dormandy JA, Ferrannini E, Anker SD. Inverse relation of body weight and weight change with mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes and cardiovascular co-morbidity: an analysis of the PROactive study population. *Int J Cardiol* 2012;162:20-6.

Djoussé L, Hopkins PN, Arnett DK, Pankow JS, Borecki I, North KE, Curtis Ellison R. Chocolate consumption is inversely associated with calcified atherosclerotic plaque in the coronary arteries: the NHLBI Family Heart Study. *Clin Nutr* 2011; 30: 38-43.

Geiker NRW, Myint KS, Heck P, Dhatariya K, Larsen SH, Andersen MR, Stender S, Torp-Pedersen C, Finer N, Astrup A. Intentional weight loss improved performance in obese ischaemic heart patients: A two centre intervention trial. *J J Food Nutr* 2014,1(1):003.

Habbu A, Lakkis NM, Dokainish H. The Obesity Paradox. Fact or Fiction? *Am J Cardiol* 2006;98:944-8.

Heiss C, Dejam A, Kleinbongard P, Schewe T, Sies H, Kelm M. Vascular effects of cocoa rich in flavan-3-ols. *JAMA* 2003;290:1030-1

Jahangir E, De Schutter A, Lavie CJ. The relationship between obesity and coronary artery disease. *Transl Res.* 2014;164(4):336-44.

Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Parker TL, Conelly PW, Qian W, Haight JS, Faulkner D, Vidgen E, Lapsley KG, Spiller GA. Dose response of almonds on coronary heart disease risk factors: blood lipids, oxidized low-density lipoproteins, lipoprotein(a), homocysteine, and pulmonary nitric oxide: a randomized, controlled, crossover trial. *Circulation* 2002;106:1327-32.

Jenkins DJ, Kendall CW, Marchie A, Josse AR, Nguyen TH, Faulkner DA, Lapsley KG, Singer W. Effects of almonds on insulin secretion and insulin resistance in nondiabetic hyperlipidemic subjects: a randomized controlled crossover trial. *Metabolism* 2008;57:882-7.

Josse AR, , Kendall CW, Augustin LS, Ellis PR, Jenkins DJ. Almonds and postprandial glycemia – a dose-response study. *Metabolism* 2007;56:400-4.

Keys A. The residues of malnutrition and starvation. *Science* 1950;112:371-3.

Keys A, Brozek J, Henschel A, Michelsen O, Taylor HL. In: *The biology of human starvation* (vol 1,2), Minneapolis, University of Minnesota Press, 1950: 703-48, 819-918.

Maguire LS, O`Sullivan SM, Galvin K, O`Connor TP, O`Brien NM. Fatty acid profile, tocopherol, squalene and phytosterol content of walnuts, almonds, peanuts, hazelnuts and the macadamia nut. *Int J Food Sci Nutr* 2004;55:171-8.

Mortensen SA, Rosenfeldt F, Kumar A, Dolliner P, Filipiak KJ, Pella D, Alehagen U, Steurer G, Littarru GP; Q-SYMBIO Study Investigators. The effect of coenzyme Q10 on morbidity and mortality in chronic heart failure: results from Q-SYMBIO: a randomized double-blind trial. *JACC Heart Fail.* 2014 Dec;2(6):641-9.

Nettleton JA, Steffen LM, Loehr LR, Rosamond WD, Folsom AR. Incident heart failure is associated with lower whole-grain intake and greater high-fat dairy and egg intake in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *J Am Diet Assoc* 2008;108:1881-7.

Pandit A, Mookadam F, Boddu S, Pandit AA, Tandar A, Chaliki H, Cha S, Lee HR. Vitamin D levels and left ventricular diastolic function. *Open Heart* 2014;1(1):e000011. Doi: 10.1136/openhrt-2013-000011.eCollection 2014

Pedersen AN, Christensen T, Matthiesen J et al. Danskernes Kostvaner 2011-2013. Hovedresultater. DTU Fødevareinstituttet. 1. udgave, februar 2015.

Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies *Lancet* 2006;368:666-78.

Swan JW, Anker SD, Walton C, Godsland IF, Clark AL, Leyva F, Stevenson JC, Coats AJ. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Col Cardiol* 1997;30:527-32

Taubert D, Berkels R, Roesen R, Klaus W. Chocolate and blood pressure in elderly individuals with isolated systolic hypertension. *JAMA* 2003;290:1029-30.

Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J mEd* 2004;116:682-92.

von Healing S, Lainscak M, Springer J et al. Cardiac cachexia: a systematic overview. *Pharm Ther* 2009;121:227-52.

Witte KK, Nikitin NP, Parker AC, von HS, Volk HD, Anker SD, Clark AL, Cleland JG. The effect of micronutrient supplementation on quality-of-life and left ventricular function in elderly patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2005;26:2238-44.

Wu H, Flint AJ, Qi Q, van Dam RM, Sampson LA, Rimm EB, Holmes MD, Willett WC, Hu FB, Sun Q. Association between dietary whole grain intake and risk of mortality: Two large prospective studies in US men and women. *JAMA Intern Med* 2015;175:373-84.