

Метаболический синдром и сердечная недостаточность

Лопатин Ю. М.^{1,2}

В последние годы взаимосвязь метаболического синдрома и ожирения с развитием сердечной недостаточности стала предметом пристального внимания. В данной статье рассматриваются патофизиологические механизмы, взаимодействие которых определяет различные траектории развития метаболического синдрома и последующее формирование отдельных фенотипов сердечной недостаточности. Приводятся сведения об особенностях клинического течения при сочетании ожирения и сердечной недостаточности, трудностях, с которыми можно столкнуться при диагностике сердечной недостаточности и путей их преодоления, а также данные о возможностях болезнь-модифицирующей терапии, в т.ч. роли ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

Ключевые слова: метаболический синдром, избыточная масса тела, висцеральное ожирение, хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, болезнь-модифицирующая терапия сердечной недостаточности, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера второго типа, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, бариатрическая хирургия.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, Волгоград; ²ГБУЗ Волгоградский областной клинический кардиологический центр, Волгоград, Россия.

Лопатин Ю. М. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой кардиологии, сердечно-сосудистой и торакальной хирургии ИНМФО, зав. первым кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0003-1943-1137.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

yu.lopatin@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ИВО — индекс висцерального ожирения, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, КМИ — кардиометаболический индекс, КТ — компьютерная томография, ЛЖ — левый желудочек, ЛВП — липопротеины высокой плотности, МРТ — магнитно-резонансная томография, МС — метаболический синдром, ОТ — окружность талии, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФВ — фракция выброса, ХС — холестерин, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, TNF-α — фактор некроза опухолей-α.

Рукопись получена 25.07.2025

Рецензия получена 08.08.2025

Принята к публикации 25.08.2025



Для цитирования: Лопатин Ю. М. Метаболический синдром и сердечная недостаточность. *Российский кардиологический журнал*. 2025;30(1S):6540. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6540. EDN: YOZUXL

Metabolic syndrome and heart failure

Lopatin Yu. M.^{1,2}

In recent years, the relationship between metabolic syndrome and obesity with the development of heart failure has been closely monitored. This article examines the pathophysiological mechanisms determining the various pathways of metabolic syndrome development, followed by subsequent formation of individual phenotypes of heart failure. Information is provided on clinical course of the combination of obesity and heart failure, as well as the difficulties and related decisions in the diagnosis of heart failure. In addition, the paper highlights data on the potential of guideline-directed medical therapy, including the role of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists.

Keywords: metabolic syndrome, overweight, visceral obesity, heart failure with reduced ejection fraction, heart failure with preserved ejection fraction, guideline-directed medical therapy for heart failure, sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors, glucagon-like peptide-1 receptor agonists, bariatric surgery.

Relationships and Activities: none.

¹Volgograd State Medical University, Volgograd; ²Volgograd Regional Clinical Cardiology Center, Volgograd, Russia.

Lopatin Yu. M. ORCID: 0000-0003-1943-1137.

Corresponding author:

yu.lopatin@gmail.com

Received: 25.07.2025 **Revision Received:** 08.08.2025 **Accepted:** 25.08.2025

For citation: Lopatin Yu. M. Metabolic syndrome and heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2025;30(1S):6540. doi: 10.15829/1560-4071-2025-6540. EDN: YOZUXL

Диагностика и лечение сердечной недостаточности (СН) у пациентов с метаболическим синдромом (МС) проводится в соответствии с действующими клиническими рекомендациями [1] и с учетом тех особенностей, которые определяют вклад отдельных компонентов МС в развитие и прогрессирование СН.

Эпидемиология

Связь между МС и СН в разных возрастных группах была продемонстрирована в многих исследованиях [2–7]. Согласно исследованию Framingham Heart Study, каждое увеличение индекса массы тела (ИМТ) на 1 кг/м² связано с повышением риска развития СН на 5% у мужчин и на 7% у женщин [8]. При этом у лиц

с ожирением риск СН был в 2 раза выше по сравнению с людьми с нормальным весом. Длительное наблюдение за молодыми мужчинами в Швеции показало, что увеличение риска развития СН начиналось уже при нормальном весе, но вырастало в 6-9 раз у лиц, страдающих ожирением [9]. По данным исследования Utrecht Cardiovascular Cohort-Second Manifestations of ARterial disease (UCC-SMART), наличие МС у больных с документированными сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в отсутствии сахарного диабета (СД) и СН, ассоциируется с достоверным повышением риска развития СН, причем этот риск возрастал по мере увеличения числа выявленных критериев МС. При этом самый высокий риск развития СН наблюдался у пациентов с 4-5 компонентами МС [10]. Взаимосвязь ожирения и МС с развитием СН была продемонстрирована и в исследовании Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis, причем среди 5 компонентов МС, низкий уровень холестерина (ХС) липопротеинов высокой плотности (ЛВП) и повышенное содержание триглицеридов (ТГ), так же как и прием антигипертензивных и сахароснижающих препаратов ассоциировался с риском развития СН [11]. Примечательно, что эта ассоциация была в большей степени выражена для хронической СН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) (ХСНсФВ) по сравнению с хронической СН со сниженной ФВ (ХСНнФВ). Более того, низкий уровень ХС ЛВП и повышенный уровень ТГ был связан с развитием ХСНнФВ, в то время как увеличенная окружность талии (ОТ) и повышенный уровень ТГ — с увеличением частоты случаев ХСНсФВ.

Сложные взаимодействия между МС, ожирением и ХСНсФВ были отмечены в регистре Veradigm Cardiology [12], охватившем 264571 пациента с диагнозом СН и ФВ левого желудочка (ЛЖ) $\geq 50\%$, среди которых 42,5% имели МС и ожирение, 13,2% ожирение без МС, 9,9% МС без ожирения и 34,3% без ожирения и МС. В отличие от больных с ХСНсФВ без ожирения и МС, пациенты с СН, МС или ожирением характеризовались высокой частотой встречаемости артериальной гипертензии (АГ), дислипидемии и СД. Однако кардиальные и не кардиальные состояния, такие как ишемическая болезнь сердца, коронарное шунтирование, инфаркт миокарда (ИМ), инсульт/транзиторные ишемические атаки, хронические заболевания печени и почек, чаще наблюдались у больных с МС и ХСНсФВ по сравнению с ХСНсФВ, связанной с ожирением. Эти данные не только подчеркивают гетерогенность ХСНсФВ, но и свидетельствуют о возможности развития ХСНсФВ связанной с ожирением вне таких драйверов, как МС и ССЗ.

При СН прогностические эффекты МС, избыточной массы тела или ожирения взаимосвязаны и зависят от возраста и пола пациентов. У мужчин и пожилых женщин негативное воздействие МС в отношении смерти по всем и сердечно-сосудистым причинам

превосходит ожидаемые защитные преимущества, обеспечиваемые избыточной массой тела или ожирением. И наоборот, у женщин, не достигших пожилого возраста, защитный эффект от избыточного веса или ожирения значительно перевешивает негативные последствия метаболических нарушений [13]. Более того, наличие ожирения, обозначаемого по критериям ИМТ, у больных с ХСНнФВ, ХСНсФВ и далеко зашедшей СН, нередко ассоциируют с лучшим прогнозом по сравнению с аналогичными пациентами, имеющими более низкие значения ИМТ [14, 15]. Впрочем, этот феномен, получивший название "парадокс ожирения", при СН недавно был подвергнут сомнению, когда в качестве критерия оценки избыточной массы тела и ожирения был использован параметр отношение размера талии к росту пациента. Отмечено, что с увеличением отношения талия/рост растет и риск госпитализаций по поводу СН и смерти по сердечно-сосудистым причинам [16-18].

В качестве эффективного инструмента ранней идентификации и стратификации риска при СН предлагается использовать кардиометаболический индекс (КМИ), определяемый по формуле: $\text{КМИ} = \text{триглицериды (ммоль/л)} / \text{холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛВП) (ммоль/л)} \times \text{окружность талии (ОТ) (см)} / \text{рост (см)}$. По данным кросс-секционного анализа базы данных National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), КМИ обладает хорошей диагностической ценностью при СН, превосходя такие традиционные показатели, как ИМТ и отношение ОТ/рост [19].

У пациентов с ХСНнФВ и метаболическими нарушениями предлагается также определять индекс висцерального ожирения (ИВО), который может служить предиктором развития МС и риска смерти по всем причинам и госпитализации по поводу СН [1]. ИВО рассчитывается по формуле: $(\text{ОТ}/39,68 + (1,88 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ}/1,03) \times (1,31/\text{ХС-ЛВП})$ для мужчин и $(\text{ОТ}/36,58 + (1,89 \times \text{ИМТ})) \times (\text{ТГ}/0,81) \times (1,52/\text{ХС-ЛВП})$ для женщин [20].

Особенности патогенеза

Развитие СН при МС определяется тесной связью ряда активно взаимодействующих между собой патофизиологических механизмов. При этом мозаичность взаимодействия отдельных механизмов определяет различные траектории развития МС и последующее формирование отдельных фенотипов СН.

Установлено, что отдельные компоненты МС, такие как инсулинорезистентность (ИР), висцеральное ожирение, АГ и дислипидемия, независимо друг от друга способствуют повышению риска развития СН.

ИР играет центральную роль в развитии МС, способствуя развитию гипергликемии, оксидативного стресса, ухудшению функционирования мито-

хондрий, ведущих к нарушению сократительной функции сердца [21, 22]. ИР также активирует механизмы развития фиброза миокарда и способствует накоплению липидов в миокарде. Кроме того, ИР приводит к активации симпатoadренальной и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, вызывающей вазоконстрикцию, задержку натрия и повышение артериального давления. В совокупности все механизмы, связанные с ИР, способствуют гипертрофии миокарда и ремоделированию сердца, ведущих к нарушению функции сердца, приводя, в конечном итоге, к СН [23].

Висцеральное ожирение относится к основным триггерам, запускающим развитие МС [24, 25]. При ожирении уровень адипонектина, гормона, вырабатываемого адипоцитами, снижается, способствуя развитию ИР, что, в свою очередь, увеличивает риск возникновения СН. Кроме того, адипонектин обладает противовоспалительными свойствами, и при ожирении увеличивается секреция провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и интерлейкин-6, и развивающееся хроническое низкоинтенсивное воспаление вызывает прямое повреждение миокарда, способствуя развитию фиброза. С другой стороны, жировая ткань обладает и свойством продуцировать растворимые рецепторы TNF- α , которые могут блокировать циркуляцию TNF- α и таким образом оказывать кардиопротекторное действие [26]. Ожирение также связано с гиперактивацией симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, что еще в большей степени способствует развитию СН [23].

Примечательно, что при ожирении и СН как с низкой, так и сохраненной ФВ (ХСНнФВ и ХСНсФВ) снижается концентрация натрийуретических пептидов BNP (мозговой натрийуретический пептид) и NT-proBNP (N-концевой промозговой натрийуретический пептид) [27], что обусловлено их более низким высвобождением, а также повышенным клиренсом. Ожирение также снижает активность BNP за счет снижения концентрации рецептора А натрийуретического пептида и внутриклеточных сигнальных путей BNP. В свою очередь, снижение уровня и активности BNP приводит к уменьшению липолиза, тем самым создавая порочный круг, способствующий дальнейшему развитию ожирения [28].

АГ, являясь еще одним ключевым компонентом МС, увеличивает нагрузку на сердце, приводит к гипертрофии ЛЖ и со временем диастолической дисфункции и ХСНсФВ. Кроме того, АГ способствует развитию эндотелиальной дисфункции, вызывая вазоконстрикцию, воспаление и атеросклероз, что ухудшает коронарную перфузию, систолическую и диастолическую функции сердца [29]. Более того, при ожирении гипертрофированные адипоциты приводят к гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой систе-

мы, что еще в большей степени усугубляет сужение артериальных сосудов [30].

Дислипидемия при МС может способствовать развитию СН вследствие ослабления защитных эффектов ХС ЛВП в условиях его низкой концентрации. Установлено, что ХС ЛВП снижают развитие гипертрофии кардиомиоцитов как за счет подавления активации рецепторов ангиотензина II 1 типа, так и путем подавления сигнального пути JAK-STAT в клетках [31, 32]. Последний передает сигналы от цитокинов, факторов роста и гормонов к ядру клетки и играет важную роль во многих биологических процессах, включая иммунитет, развитие, рост и дифференциацию клеток. Кроме того, ХС ЛВП обладают противовоспалительным и антиоксидантным действием, а также эндотелиально-защитными свойствами [33, 34], что важно в контексте предупреждения развития СН.

Особенности течения

По данным кластерного анализа, проведенного у асимптомных пациентов с ФВ ЛЖ >40% с АГ, СД и ССЗ, выделен преклинический фенотип больных, характеризующийся более высоким ИМТ, более высоким преобладанием МС, низким уровнем NT-proBNP, лучшей функцией почек и отсутствием расширения левого предсердия. Такие пациенты отличались более низким риском развития клинически проявляющейся СН и смертельных исходов по сравнению с фенотипом пациентов, объединяющих пожилых мужчин с более высокими значениями NT-proBNP, более низким уровнем расчетной скорости клубочковой фильтрации, более высокой частотой наличия фибрилляции предсердий и расширением левого предсердия [35].

С другой стороны, пациенты с клиническими признаками СН, независимо от ФВ ЛЖ и страдающие ожирением по сравнению с больными без ожирения чаще представлены женщинами, они моложе и чаще имеют анамнез АГ, СД и фибрилляции предсердий, однако без различий по анамнезу ишемической болезни сердца [15].

У этих пациентов в большей степени выражены клинические проявления СН, хуже качество жизни, а при декомпенсации проведение диуретической терапии ассоциируется с двукратным повышением частоты ухудшения функции почек [36, 37].

Особенности диагностики

Наличие ожирения создает ряд трудностей при диагностике СН, особенно ХСНсФВ [38].

Пациенты с ожирением часто испытывают ряд жалоб, связанных с избыточной массой тела, которые во многом схожи с жалобами у больных с СН. Такие совпадения нередко затрудняют определение того, вызваны ли симптомы СН или только последствиями ожирения. Больные с СН и избыточной массой тела или ожирением могут испытывать более сильную

одышку, большую непереносимость физических нагрузок и повышенную утомляемость, определяя худшее качество жизни по сравнению с пациентами без ожирения [38-40].

Эхокардиографическое исследование у пациентов с МС играет важную роль в оценке структурных и функциональных нарушений сердца. Оно помогает оценить не только признаки структурного ремоделирования, систолическую и диастолическую функции ЛЖ, но и определить алгоритм дальнейшего диагностического поиска, связанного с СН. Ожирение в большей степени ассоциируется с развитием ХСНсФВ, чем ХСНнФВ [41]. При этом у больных с ожирением диагностика ХСНсФВ затруднена в силу негативного влияния избытка жира на качество эхокардиографической визуализации из-за ослабления сигнала, а также привязанностью параметров для оценки структуры сердца к площади поверхности тела [36, 39, 42, 43]. В этом случае рекомендуется ультразвуковое исследование с контрастным усилением, что повышает точность оценки ФВ ЛЖ до того же уровня, что и у пациентов без ожирения [42].

В случаях плохого акустического окна и неоптимального качества эхокардиографического изображения, несмотря на использование эхокардиографии с контрастным усилением, могут быть использованы альтернативные методы визуализации, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ). МРТ сердца, являясь золотым стандартом в оценке геометрии, объемов камер сердца, массы миокарда и ФВ ЛЖ, также обеспечивает информацией по фиброзу миокарда, характеристике, полезной в выяснении этиологии ХСНсФВ [44-48].

КТ-ангиография коронарных артерий, широко используемая для выявления и оценки ишемической болезни сердца, благодаря высокому пространственному разрешению, позволяет оценить объемы ФВ и массу ЛЖ без необходимости дополнительного контрастирования или лучевой нагрузки. Показана хорошая корреляция между оценкой объема левого предсердия с помощью КТ сердца и эхокардиографии [49, 50].

В соответствии с Клиническими рекомендациями 2024г по хронической СН [1] при постановке диагноза рекомендовано использование шкал оценки вероятности наличия ХСНсФВ: HFA-PEFF (Heart Failure Association Pretest Probability of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction) [51] и H₂FPEF (Heavy, Hypertension, Atrial Fibrillation, Pulmonary Hypertension, Elder, and Filling Pressures) [52], что распространяется и на пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

У пациентов с ожирением и СН (ХСНнФВ и ХСНсФВ) уровни натрийуретических пептидов (BNP и NT-proBNP) обычно ниже или находятся в пределах нормальных значений по сравнению с пациентами без ожирения [27]. Это создает предпо-

сылки для снижения выявляемости СН, прежде всего, ХСНсФВ. Предлагается у пациентов с ожирением снизить установленные пороговые концентрации BNP/NT-proBNP для диагностики СН на 50%, хотя это требует дальнейших подтверждений [53].

Тем не менее, несмотря на более низкий уровень натрийуретических пептидов в циркулирующей крови, они сохраняют прогностические характеристики у пациентов с ожирением и СН [54].

Учитывая тот факт, что при ожирении наблюдается снижение уровня натрийуретических пептидов, а у многих пациентов имеет место нормальные или пограничные значения давления наполнения ЛЖ в покое, повышение которого выявляется только во время нагрузки, при диагностике ХСНсФВ возрастет потребность в проведении неинвазивных и инвазивных стресс-тестов [55, 56].

Учет ограничений диагностических алгоритмов с использованием шкал оценки вероятности наличия ХСНсФВ (HFA-PEFF и H₂FPEF) является обязательным при осуществлении диагностического поиска у пациентов с избыточной массой тела и ожирением.

Важной составляющей диагностического процесса у больных с избыточной массой тела, ожирением и СН является оценка регионального распределения жира, а также получение информации о составе тела, говорящей об изменениях жировой ткани, скелетной мускулатуры и костной массы при СН [57-59].

При оценке жировых отложений у пациентов с СН необходимо иметь в виду, что фенотипы ХСНсФВ и ХСНнФВ отличаются друг от друга по составу тела. Значительное увеличение перикардиальной и подкожно-жировой клетчатки характерно для ХСНсФВ, в то время как у больных с ХСНнФВ выявляется уменьшение объема мышечной ткани. При этом при ХСНсФВ по сравнению с ХСНнФВ более низкие уровни NT-proBNP скорее более тесно связаны с мышечной массой, а не с ожирением [59].

Считается, что количественная оценка периваскулярной, эпикардиальной и перикардиальной жировой ткани может быть полезной в определении риска развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при СН [60-62].

Использование двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии позволяет быстро получить ряд качественных, полуколичественных и количественных характеристик о жировом секторе организма с минимальной лучевой нагрузкой [57, 63]. Применение данного метода может оказаться особенно полезным при терапевтических вмешательствах, направленных на снижение массы тела у пациентов с СН и ожирением, особенно у больных с признаками задержки жидкости. Для оценки состава тела пациентов также доступны анализ биоэлектрического импеданса и плетизмография тела, хотя их точность в сравнении с методами визуализации еще предстоит подтвердить

[64]. Точная оценка распределения, объема и состава жировой ткани может быть также получена при использовании МРТ и КТ [65].

Особенности лечения

У пациентов с ожирением и СН модификация образа жизни, медикаментозные и хирургические вмешательства, направленные на снижение массы тела, рассматриваются в качестве самостоятельной стратегии уменьшения выраженности симптомов, повышения толерантности к физическим нагрузкам и снижения риска госпитализаций по поводу СН [66-73]. Считается также, что эти вмешательства могут выступать в роли "моста" к терапии прогрессирующей, далеко зашедшей СН, такой как трансплантация сердца или имплантация устройств механической поддержки кровообращения в случаях, когда высокие значения ИМТ являются противопоказанием для их выполнения [74-76].

Повышение физической активности является краеугольным камнем в ведении больных с избыточной массой тела и ожирением, что ассоциируется с улучшением выживаемости пациентов с риском ССЗ [77]. В свою очередь, физические нагрузки рекомендованы всем пациентам с СН, способным их выполнять, для повышения толерантности к физическим нагрузкам, улучшения качества жизни и снижения частоты госпитализаций, связанных с СН [1]. Так, в рандомизированном исследовании SECRET [69] рацион питания с дефицитом 350-400 ккал в день и 1,2 г белка на кг массы тела в день и контролируемые аэробными нагрузками (в основном ходьба 3 раза по 1 часу в неделю) приводил к снижению массы тела у пожилых больных с ожирением и СН, повышению VO_2 и улучшению качества жизни. В другом рандомизированном исследовании HF-ACTION было показано, что трехнедельные занятия аэробикой в течение 3 мес. у больных с ХСНнФВ оказывали незначительное влияние на снижение веса при избыточной массе тела и ожирении, но приводили к достоверному улучшению качества жизни во всех категориях ИМТ [78].

Эффективность физических упражнений, зависит от контроля выполнения программ тренировок и их поддержки, а также ряда других характеристик, таких как продолжительность, частота, режим упражнений (силовые тренировки, аэробные тренировки, высокоинтенсивные интервальные тренировки), способность пациента безопасно переносить программу и придерживаться ее.

Оценка болезней-модифицирующей терапии, применяемой при СН, в контексте ее эффективности при различных значениях ИМТ была проведена в отношении ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа [79, 80] и антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) [81, 82].

При СН ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа дапаглифлозин и эмпаглифлозин снижают риск смерти по сердечно-сосудистой причине и госпитализации по поводу СН, причем этот эффект отмечен при всем спектре значений ФВ ЛЖ [83]. Препараты демонстрируют умеренный, но устойчивый эффект по снижению массы тела (1,5-2,0 кг) в широком спектре значений ИМТ при СН как с низкой, так и сохраненной ФВ ЛЖ [79, 80]. Было показано, что у больных с ХСНсФВ с большей степенью ожирения дапаглифлозин вызывал более выраженное снижение массы тела и улучшение качества жизни [80]. В свою очередь, эмпаглифлозин в исследовании EMPA-TROPISM вызвал достоверное уменьшение объема эпикардальной жировой ткани у пациентов с ХСНнФВ, параллельно со снижением объема подкожной жировой ткани [84].

При ХСНнФВ АМКР эплеренон снижает риск смерти по сердечно-сосудистой причине и госпитализации по поводу СН независимо от факта наличия или отсутствия абдоминального ожирения, однако позитивный эффект препарата был в большей степени выражен у пациентов с абдоминальным ожирением [81]. У больных с СН с умеренно сниженной и сохраненной ФВ ЛЖ нестероидный АМКР финеренон продемонстрировал свои позитивные эффекты в отношении клинических исходов и симптомов, независимо от исходных значений ИМТ. При этом большее влияние на смерть по сердечно-сосудистой причине и события, связанные с ухудшением СН, было отмечено у пациентов с наиболее высокими значениями ИМТ [82].

В целях медикаментозного лечения ожирения была создана целая серия лекарственных препаратов (фенфлурамин, фентермин, бупрапион/налтрексон, орлистат). Однако у пациентов с СН применение многих из них может быть ограничено в связи с негативными кардиоваскулярными эффектами, в т.ч. такими как способность повышать частоту сердечных сокращений и артериальное давление [85-87].

В последнее десятилетие появился новый класс высокоэффективных препаратов, относящихся к терапии, стимулирующей выработку гормонов или веществ, связанных с питанием [88]. К препаратам этого класса, рекомендованным для лечения ожирения, относятся лираглутид, семаглутид и тирзепатид и число их продолжает расти.

Агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) лираглутид рекомендован для лечения ожирения у взрослых пациентов с ожирением или избыточной массой тела в случае наличия, по крайней мере, одного из состояний, связанных с ожирением (АГ, СД 2 типа или гиперхолестеринемия). По данным исследования LEADER, лираглутид у больных с СД 2 типа (у 60% пациентов имело место ожирение) достоверно снижал частоту случаев смерти по сердечно-

сосудистой причине, нефатальных ИМ и нефатальных инсультов без достоверного влияния на госпитализации, связанные с СН [89]. Обсуждаются вопросы эффективности и безопасности лираглутида у пациентов с ХСНсФВ. В ходе исследования FIGHT, включившего 300 больных с ХСНсФВ с недавней госпитализацией по поводу СН, было показано, что лираглутид недостоверно, но увеличивал число госпитализаций по поводу СН [90]. В другом также небольшом исследовании LIVE назначение лираглутида больным с клинически стабильной СН (ФВ ЛЖ $\leq 45\%$) достоверно повышало риск неблагоприятных сердечных событий, хотя частота их встречаемости была низкой [91].

Агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 семаглутид рекомендован для лечения ожирения у взрослых пациентов с ожирением или избыточной массой тела в случае наличия, по крайней мере, одного из состояний, связанных с ожирением. В двух исследованиях (STEP-HFrEF и STEP-HFrEF-DM) эффективность семаглутида была изучена у больных с ХСНсФВ, обусловленной наличием ожирения [66, 67]. В общей сложности в два исследования были включены 1145 пациентов с ХСНсФВ и ожирением, как с наличием, так и с отсутствием СД 2 типа. Было показано, что семаглутид по сравнению с плацебо вызывает не только достоверно большее снижение массы тела, но и выраженности симптомов, связанных с СН, улучшение качества жизни, переносимости физических нагрузок и уменьшение уровня NT-proBNP [66, 67, 92].

В крупном клиническом исследовании SELECT, включившем 17604 пациента с анамнезом ССЗ с избыточной массой тела или ожирением в отсутствие СД, семаглутид по сравнению с плацебо вызывал достоверное снижение случаев смерти по сердечно-сосудистой причине, нефатальных ИМ и нефатальных инсультов [93]. При этом по данным заранее запланированного анализа в исследовании SELECT семаглутид снижал частоту комбинированной конечной точки (смерть по сердечно-сосудистой причине, госпитализации или неотложный визит в госпиталь по поводу СН) независимо от фенотипа пациентов с СН [94]. Метаанализ исследований с семаглутидом, включивший 3743 пациента с ХСНсФВ, продемонстрировал снижение риска смерти по сердечно-сосудистой причине и событий, связанных с обострением СН на 31%, событий, связанных с СН на 41%, без достоверного влияния на сердечно-сосудистую смертность [95]. Подчеркивается, что по-

лученные положительные результаты с семаглутидом носят обнадеживающий характер, но не исключают потребность в крупных, тщательно спланированных рандомизированных клинических испытаниях.

Тирзепатид, инкретин двойного действия (агонист рецепторов глюкозозависимого инсулинотропного полипептида и глюкагоноподобного пептида 1) рекомендован для лечения ожирения у взрослых пациентов с ожирением или избыточной массой тела в случае наличия, по крайней мере, одного из состояний, связанных с ожирением. По данным метаанализа двух контролируемых и пяти ретроспективных когортных исследований, тирзепатид в сравнении с семаглутидом обеспечивает большее снижение массы тела [96]. Исследование SUMMIT, проведенное у больных с ХСНсФВ и ожирением, показало, что тирзепатид достоверно снижает риск смерти по сердечно-сосудистой причине или событий, связанных с обострением СН, а также способствует достоверному улучшению качества жизни пациентов [68].

Процедуры бариатрической хирургии (гастрошунтирование, билиопанкреатическое шунтирование, лапароскопическая гастропликация, лапароскопическое бандажирование желудка) считается одними из наиболее эффективных методов снижения массы тела у больных с ожирением. Однако до настоящего времени отсутствуют рандомизированные клинические исследования, направленные на изучение эффективности и безопасности бариатрической хирургии у больных с СН. Наблюдательные исследования свидетельствуют о более низкой госпитальной летальности и более короткой продолжительности пребывания в госпитале у пациентов с ожирением, ХСНсФВ и ХСНнФВ с декомпенсацией в случае предшествующей бариатрической операции [97, 98]. Также показано и благоприятное влияние бариатрической хирургии на структурно-функциональные параметры сердца у больных с ХСНсФВ и ХСНнФВ [99, 100].

Вопрос о том, связаны ли преимущества вмешательства у больных с СН с избыточной массой тела или ожирением с их непосредственным влиянием на сердечно-сосудистую систему или только со снижением веса продолжает оставаться открытым.

Отношения и деятельность: автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Galyavich AS, Tereshchenko SN, Uskach TM, et al. 2024 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2024;29(11):6162. (In Russ.) Галевич А.С., Терещенко С.Н., Ускач Т.М. и др. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2024. Российский кардиологический журнал. 2024;29(11):6162. doi:10.15829/1560-4071-2024-6162. EDN: WKIDLJ.
- Perrone-Filardi P, Savarese G, Scarano M, et al. Prognostic impact of metabolic syndrome in patients with chronic heart failure: data from GISSI-HF trial. Int J Cardiol. 2015;178:85-90. doi:10.1016/j.ijcard.2014.10.094.
- Butler J, Rodondi N, Zhu Y, et al. Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular disease in older adults. J. Am. Coll. Cardiol. 2006;47:1595-602.
- Wang J, Sarnola K, Ruotsalainen S, et al. The metabolic syndrome predicts incident congestive heart failure: A 20-year follow-up study of elderly Finns. Atherosclerosis. 2010;210:237-42.
- Ho JE, Gona P, Pencina MJ, et al. Discriminating clinical features of heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in the community. Eur. Heart J. 2012;33:1734-41.

6. Kim TE, Kim H, Sung J, et al. The association between metabolic syndrome and heart failure in middle-aged men and women: Population-based study of 2 million individuals. *Epidemiol. Health.* 2022;44:e2022078.
7. Kim TE, Kim DY, Kim H, et al. The Impact of Metabolic Syndrome on Heart Failure in Young Korean Population: A Nationwide Study. *Metabolites.* 2024;14:485.
8. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med.* 2002;347:305-13.
9. Rosengren A, Åberg M, Robertson J, et al. Body weight in adolescence and long-term risk of early heart failure in adulthood among men in Sweden. *Eur Heart J.* 2017;38:1926-33.
10. Burger PM, Koudstaal S, Dorrestein JAN, et al.; UCC-SMART study group. Metabolic syndrome and risk of incident heart failure in non-diabetic patients with established cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2023;379:66-75.
11. Liu L, Lima JAC, Post WS, Szklo M. Associations of time-varying obesity and metabolic syndrome with risk of incident heart failure and its subtypes: Findings from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Int J Cardiol.* 2021;338:127-35.
12. Bae JP, Kallenbach L, Nelson DR, et al. Obesity and metabolic syndrome in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a cross-sectional analysis of the Veradigm Cardiology Registry. *BMC Endocr Disord.* 2024;24(1):59.
13. Zhou Y, Xie Y, Dong J, He K. Associations between metabolic overweight/obesity phenotypes and mortality risk among patients with chronic heart failure. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1445395.
14. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:789-95.
15. Padwal R, McAlister FA, McMurray JJ, et al.; Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The obesity paradox in heart failure patients with preserved versus reduced ejection fraction: A meta-analysis of individual patient data. *Int J Obes (Lond).* 2014;38:1110-4.
16. Tsujimoto T, Kajio H. Abdominal obesity is associated with an increased risk of all-cause mortality in patients with HFpEF. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70:2739-49.
17. Streng KW, Voors AA, Hillege HL, et al. Waist-to-hip ratio and mortality in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2018;20:1269-77.
18. Butt JH, Petrie MC, Jhund PS, et al. Anthropometric measures and adverse outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: Revisiting the obesity paradox. *Eur Heart J.* 2023;44:1136-53.
19. Zhu XM, Xu Y, Zhang J. Cardiometabolic Index is associated with heart failure: a cross-sectional study based on NHANES. *Front Med (Lausanne).* 2024;11:1507100.
20. Wu M, Lai W, Huo X, et al. Association of visceral adiposity index (VAI) with prognosis in patients with metabolic syndrome and heart failure with reduced ejection fraction. *BMC Cardiovasc Disord.* 2025;25(1):160.
21. Kostis JB, Sanders M. The association of heart failure with insulin resistance and the development of type 2 diabetes. *Am. J. Hypertens.* 2005;18:731-7.
22. Aimo A, Castiglione V, Borrelli C, et al. Oxidative stress and inflammation in the evolution of heart failure: From pathophysiology to therapeutic strategies. *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020;27:494-510.
23. Purwotiyoto SL, Prawara AS. Metabolic syndrome and heart failure: Mechanism and management. *Med. Pharm. Rep.* 2021;94:15-21.
24. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. The concept of metabolic syndrome: Contribution of visceral fat accumulation and its molecular mechanism. *J. Atheroscler. Thromb.* 2011;18:629-39.
25. Pekgor S, Duran C, Berberoglu U, Eryilmaz MA. The Role of Visceral Adiposity Index Levels in Predicting the Presence of Metabolic Syndrome and Insulin Resistance in Overweight and Obese Patients. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2019;17:296-302.
26. Alebna PL, Mehta A, Yehya A, et al. Update on obesity, the obesity paradox, and obesity management in heart failure. *Progress in Cardiovascular Diseases.* 2024;82:34-42.
27. Verbrugge FH, Omote K, Reddy YNV, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality. *Eur Heart J.* 2022;43:1941-51.
28. Clerico A, Giannoni A, Vittorini S, Emdin M. The paradox of low BNP levels in obesity. *Heart Fail Rev.* 2012;17:81-96.
29. Gargiulo P, Marsico F, Renga F, et al. The metabolic syndrome in heart failure: Insights to specific mechanisms. *Heart Fail. Rev.* 2020;25:1-7.
30. Putnam K, Shoemaker R, Yiannikouris F, Cassis LA. The renin-angiotensin system: A target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2012;302:H1219-H1230.
31. Lin L, Liu X, Xu J, et al. High-density lipoprotein inhibits mechanical stress-induced cardiomyocyte autophagy and cardiac hypertrophy through angiotensin II type 1 receptor-mediated PI3K/Akt pathway. *J. Cell Mol. Med.* 2015;19:1929-38.
32. Pan J, Fukuda K, Saito M, et al. Mechanical stretch activates the JAK/STAT pathway in rat cardiomyocytes. *Circ. Res.* 1999;84:1127-36.
33. Gomarasci M, Basilico N, Sisto F, et al. High-density lipoproteins attenuate interleukin-6 production in endothelial cells exposed to pro-inflammatory stimuli. *Biochim. Biophys. Acta.* 2005;1736:136-43.
34. Wadham C, Albanese N, Roberts J, et al. High-density lipoproteins neutralize C-reactive protein proinflammatory activity. *Circulation.* 2004;109:2116-22.
35. Fazzini L, Ghirardi A, Limonta R, et al. Long-term outcomes of phenoclusters in preclinical heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2024;11(5):3350-9.
36. Reddy YNV, Lewis GD, Shah SJ, et al. Characterization of the Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A RELAX Trial Ancillary Study. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(7):1199-209.
37. Reddy YNV, Obokata M, Testani JM, et al. Adverse Renal Response to Decongestion in the Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail.* 2020;26(2):101-7. doi:10.1016/j.cardfail.2019.09.015.
38. Borlaug BA, Jensen MD, Kitzman DW, et al. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets. *Cardiovasc Res.* 2023;118:3434-50.
39. Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, et al. Evidence supporting the existence of a distinct obese phenotype of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 2017;136:6-19.
40. Reddy YNV, Rikhi A, Obokata M, et al. Quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: importance of obesity, functional capacity, and physical inactivity. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1009-18.
41. Savji N, Meijers WC, Bartz TM, et al. The Association of Obesity and Cardiometabolic traits with incident HFpEF and HFrEF. *JACC Heart Fail.* 2018;6:701-9.
42. El Hajj MC, Litwin SE. Echocardiography in the Era of Obesity. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2020;33:779-87.
43. Ellenberger K, Jeyaprasath P, Sivapathan S, et al. The Effect of Obesity on Echocardiographic Image Quality. *Heart Lung Circ.* 2022;31:207-15.
44. Palumbo P, Cannizzaro E, Palumbo MM, et al. Heart Failure and Cardiomyopathies: CT and MR from Basics to Advanced Imaging. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(10):2298. doi:10.3390/diagnostics12102298.
45. Nagueh SF, Chang SM, Nahi F, et al. Cardiac Imaging in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10(9):e006547. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.006547.
46. Duca F, Kammerlander AA, Zotter-Tufaro C, et al. Interstitial Fibrosis, Functional Status, and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Insights From a Prospective Cardiac Magnetic Resonance Imaging Study. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9(12):e005277. doi:10.1161/CIRCIMAGING.116.005277.
47. Ellims AH, Shaw JA, Stub D, et al. Diffuse myocardial fibrosis evaluated by post-contrast t1 mapping correlates with left ventricular stiffness. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63(11):1112-8. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.084.
48. Kwong RY, Kramer CM, Chandrasekhar Y. CMR Global Longitudinal Strain: A Better Tool for Unraveling the Links to Heart Failure Mortality. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018;11(10):1554-5. doi:10.1016/j.jcmg.2018.09.002.
49. Takagi Y, Ehara S, Okuyama T, et al. Comparison of determinations of left atrial volume by the biplane area-length and Simpson's methods using 64-slice computed tomography. *J Cardiol.* 2009;53(2):257-64. doi:10.1016/j.jjcc.2008.11.012.
50. Vandenberg BF, Weiss RM, Kinzey J, et al. Comparison of left atrial volume by two-dimensional echocardiography and cine-computed tomography. *Am J Cardiol.* 1995;75(10):754-7. doi:10.1016/s0002-9149(99)80676-6.
51. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;40:3297-317.
52. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation.* 2018;138:861-70.
53. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail.* 2019;21:715-31.
54. Bayes-Genis A, Lloyd-Jones DM, van Kimmenade RR, et al. Effect of body mass index on diagnostic and prognostic usefulness of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med.* 2007;167:400-7.
55. Jung VN-H, Shin M-S. Obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: Diagnostic and therapeutic challenges. *Korean J. Intern. Med.* 2023;38:157-66.
56. Kosyakovsky LB, Liu EE, Wang JK, et al. Uncovering Unrecognized Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Among Individuals With Obesity and Dyspnea. *Circ Heart Fail.* 2024;17(5):e011366. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.123.011366.
57. Anker SD, Ponikowski PP, Clark AL, et al. Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure. *Eur Heart J.* 1999;20:683-93.
58. Rao VN, Fudim M, Mentz RJ, et al. Regional adiposity and heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2020;22:1540-50.
59. Selvaraj S, Kim J, Ansari BA, et al. Body composition, natriuretic peptides, and adverse outcomes in heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14:203-15.
60. Antoniadou C, Tousoulis D, Vavlukis M, et al. Perivascular adipose tissue as a source of therapeutic targets and clinical biomarkers. *Eur Heart J.* 2023;44:3827-44.
61. Oikonomou EK, Marwan M, Desai MY, et al. Non-invasive detection of coronary inflammation using computed tomography and prediction of residual cardiovascular

- risk (the CRISP CT study): a post-hoc analysis of prospective outcome data. *Lancet*. 2018;392:929-39.
62. Oikonomou EK, Antonopoulos AS, Schottlander D, et al. Standardized measurement of coronary inflammation using cardiovascular computed tomography: integration in clinical care as a prognostic medical device. *Cardiovasc Res*. 2021;117:2677-90.
63. Nikitinskaya OA, Toroptsova NV. Determination of body fat content by bioelectric impedance and bioenergetic X-ray absorptiometry. *Medical Alphabet*. 2021;(16):30-4. (In Russ.) Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Определение содержания жира в составе тела методом биоэлектрического импеданса и двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии. *Медицинский алфавит*. 2021;(16):30-4.
64. Frija-Masson J, Mullaert J, Vidal-Petiot E, et al. Accuracy of smart scales on weight and body composition: observational study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2021;9:e22487.
65. Oikonomou EK, Williams MC, Kotanidis CP, et al. A novel machine learning-derived radio-transcriptomic signature of perivascular fat improves cardiac risk prediction using coronary CT angiography. *Eur Heart J*. 2019;40:3529-43.
66. Kosiborod MN, Abildstrom SZ, Borlaug BA, et al.; STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in patients with heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med*. 2023;389:1069-84.
67. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, et al.; STEP-HFpEF DM Trial Committees and Investigators. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2024;390:1394-407.
68. Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al.; SUMMIT Trial Study Group. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med*. 2025;392:427-37.
69. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315:36-46.
70. Evangelista LS, Heber D, Li Z, et al. Reduced body weight and adiposity with a high-protein diet improves functional status, lipid profiles, glycemic control, and quality of life in patients with heart failure: A feasibility study. *J Cardiovasc Nurs*. 2009;24:207-15.
71. Gonzalez-Islas D, Orea-Tejeda A, Castillo-Martinez L, et al. The effects of a low-carbohydrate diet on oxygen saturation in heart failure patients: A randomized controlled clinical trial. *Nutr Hosp*. 2017;34:792-8.
72. Evangelista LS, Jose MM, Sallam H, et al. High-protein vs. standard-protein diets in overweight and obese patients with heart failure and diabetes mellitus: Findings of the Pro-HEART trial. *ESC Heart Fail*. 2021;8:1342-8.
73. Brubaker PH, Nicklas BJ, Houston DK, et al. A randomized, controlled trial of resistance training added to caloric restriction plus aerobic exercise training in obese heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2023;16:e010161.
74. Singh S, Takeda K, Kurlansky P. The impact of obesity on outcomes after left ventricular assist device implantation: Time to settle the debate. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022;62:ezac425.
75. Jaiswal A, Truby LK, Chichra A, et al. Impact of obesity on ventricular assist device outcomes. *J Card Fail*. 2020;26:287-97.
76. Clerkin KJ, Naka Y, Mancini DM, et al. The impact of obesity on patients bridged to transplantation with continuous-flow left ventricular assist devices. *JACC Heart Fail*. 2016;4:761-8.
77. Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*. 2002;346:793-801.
78. Horwich TB, Broderick S, Chen L, et al. Relation among body mass index, exercise training, and outcomes in chronic systolic heart failure. *Am J Cardiol*. 2011;108:1754-9.
79. Adamson C, Jhund PS, Docherty KF, et al. Efficacy of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction according to body mass index. *Eur J Heart Fail*. 2021;23:1662-72.
80. Adamson C, Kondo T, Jhund PS, et al. Dapagliflozin for heart failure according to body mass index: The DELIVER trial. *Eur Heart J*. 2022;43:4406-17.
81. Olivier A, Pitt B, Girerd N, et al. Effect of eplerenone in patients with heart failure and reduced ejection fraction: Potential effect modification by abdominal obesity. Insight from the EMPHASIS-HF trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:1186-97.
82. Butt JH, Henderson AD, Jhund PS, et al. Finerenone, Obesity, and Heart Failure With Mildly Reduced/Preserved Ejection Fraction: Prespecified Analysis of FINEARTS-HF. *J Am Coll Cardiol*. 2025;85(2):140-55.
83. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: A comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet*. 2022;400:757-67.
84. Requena-Ibáñez JA, Santos-Gallego CG, Rodriguez-Cordero A, et al. Mechanistic Insights of Empagliflozin in Nondiabetic Patients With HFpEF: From the EMPA-TROPISM Study. *JACC Heart Fail*. 2021;9(8):578-89.
85. James WP, Caterson ID, Coutinho W, et al.; SCOUT Investigators. Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects. *N Engl J Med*. 2010;363:905-17.
86. Colman E, Golden J, Roberts M, et al. The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management. *N Engl J Med*. 2012;367:1577-9.
87. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al.; COR-1 Study Group. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:595-605.
88. Cristancho C, Kim DW, Apovian CM. Nutrient-Stimulating Hormone-Based Therapies for Obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2025;54(1):103-19.
89. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-22.
90. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al.; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(5):500-8.
91. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE) — a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail*. 2017;19:69-77.
92. Butler J, Shah SJ, Petrie MC, et al. Semaglutide versus placebo in people with obesity-related heart failure with preserved ejection fraction: a pooled analysis of the STEP-HFpEF and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet*. 2024;403:1635-48.
93. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al.; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221-32.
94. Deanfield J, Verma S, Scirica BM, et al.; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. *Lancet*. 2024;404(10454):773-86.
95. Kosiborod MN, Deanfield J, Pratley R, et al. Semaglutide versus placebo in patients with heart failure and mildly reduced or preserved ejection fraction: a pooled analysis of the SELECT, FLOW, STEP-HFpEF, and STEP-HFpEF DM randomised trials. *Lancet*. 2024;404(10456):949-61. doi:10.1016/S0140-6736(24)01643-X.
96. Aamir AB, Latif R, Alqofri JF, et al. Comparative Efficacy of Tirzepatide vs. Semaglutide in Reducing Body Weight in Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials and Real-World Data. *J Clin Med Res*. 2025;17(5):285-96.
97. Han H, Zhu T, Guo Y, et al. Impact of prior bariatric surgery on outcomes of hospitalized patients with heart failure: A population-based study. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15:469-77.
98. Aleassa EM, Khorgami Z, Kindel TL, et al. Impact of bariatric surgery on heart failure mortality. *Surg Obes Relat Dis*. 2019;15:1189-96.
99. Mikhalkova D, Holman SR, Jiang H, et al. Bariatric surgery-induced cardiac and lipidomic changes in obesity-related heart failure with preserved ejection fraction. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26:284-90.
100. Hughes D, Aminian A, Tu C, et al. Impact of Bariatric Surgery on Left Ventricular Structure and Function. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(1):e031505.