ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Закирова Гульноза Алишеровна – д.м.н., доцент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одним из ведущих факторов риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и неблагоприятного прогноза при уже имеющейся ХСН. В настоящем обзоре обобщены современные данные о фенотипических особенностях ХСН у пациентов с СД2. Показано, что наиболее распространёнными формами поражения сердца при СД2 являются диастолическая дисфункция левого желудочка и ХСН с сохранённой фракцией выброса (ХСНсФВ): по данным метаанализа, их распространённость среди пациентов с СД2 составляет 43% и 17% соответственно, тогда как ХСН с низкой фракцией выброса (ХСНнФВ) выявляется у 7%. Рассмотрена концепция диабетической кардиомиопатии с двумя клиническими фенотипами: рестриктивным, соответствующим ХСНсФВ, и дилатационным, соответствующим ХСНнФВ. Пациенты с ХСНсФВ и СД2 чаще имеют ожирение, артериальную гипертензию, хроническую болезнь почек, более выраженную гипертрофию и фиброз миокарда, сниженную толерантность к нагрузке и более высокий риск госпитализаций и смерти. При ХСНнФВ у пациентов с СД2 преобладает ишемическая этиология. Значительная часть случаев ХСН при СД2 остаётся недиагностированной, в том числе вследствие низких уровней NT-proBNP при ожирении. Обсуждено значение фенотипа для выбора терапии: ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа эффективны при всём спектре фракции выброса, а агонисты рецепторов ГПП-1 и двойные агонисты ГИП/ГПП-1 показали пользу при ХСНсФВ, ассоциированной с ожирением. Своевременное выявление фенотипа ХСН у пациентов с СД2 необходимо для ранней диагностики и персонализированного лечения.*

Ключевые слова: *сахарный диабет 2 типа, хроническая сердечная недостаточность, фенотип, сохранённая фракция выброса, диабетическая кардиомиопатия, диастолическая дисфункция, ингибиторы SGLT2.*

2-TOIFA QANDLI DIABETI BOR BEMORLARDA SURUNKALI YURAK YETISHMOVCHILIGINING FENOTIPIK XUSUSIYATLARI

Zakirova Gulnoza Alisherovna – t.f.d., dotsent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

Annotatsiya. *2-toifa qandli diabet (QD2) surunkali yurak yetishmovchiligi (SYuYe) rivojlanishining va mavjud SYuYeda noxush prognozning yetakchi xavf omillaridan biri hisoblanadi. Mazkur sharhda QD2 bor bemorlarda SYuYening fenotipik xususiyatlari haqidagi zamonaviy ma’lumotlar umumlashtirilgan. QD2da yurak shikastlanishining eng ko‘p uchraydigan shakllari chap qorincha diastolik disfunksiyasi va otish fraksiyasi saqlangan SYuYe (OFsSYuYe) ekanligi ko‘rsatilgan: meta-tahlil ma’lumotlariga ko‘ra, ularning QD2 bor bemorlar orasida tarqalishi mos ravishda 43% va 17% ni tashkil etadi, otish fraksiyasi past SYuYe (OFpSYuYe) esa 7% da aniqlanadi. Diabetik kardiomiopatiyaning ikki klinik fenotipi haqidagi konsepsiya ko‘rib chiqilgan: OFsSYuYega mos keluvchi restriktiv va OFpSYuYega mos keluvchi dilatatsion fenotip. OFsSYuYe va QD2 bor bemorlarda semizlik, arterial gipertenziya, surunkali buyrak kasalligi, miokard gipertrofiyasi va fibrozi ko‘proq uchraydi, jismoniy yuklamaga chidamlilik pasaygan, gospitalizatsiya va o‘lim xavfi yuqori bo‘ladi. QD2 bor bemorlarda OFpSYuYeda ishemik etiologiya ustunlik qiladi. QD2dagi SYuYe holatlarining sezilarli qismi, jumladan, semizlikda NT-proBNP darajasining pastligi sababli tashxislanmay qoladi. Davolashni tanlashda fenotipning ahamiyati muhokama qilingan: natriy-glyukoza kotransportyori 2 ingibitorlari otish fraksiyasining butun spektrida samarali, GPP-1 retseptorlari agonistlari va GIP/GPP-1 qo‘sh agonistlari esa semizlik bilan bog‘liq OFsSYuYeda foyda ko‘rsatgan. QD2 bor bemorlarda SYuYe fenotipini o‘z vaqtida aniqlash erta tashxis va shaxsiylashtirilgan davolash uchun zarur.*

Kalit so‘zlar: *2-toifa qandli diabet, surunkali yurak yetishmovchiligi, fenotip, saqlangan otish fraksiyasi, diabetik kardiomiopatiya, diastolik disfunksiya, SGLT2 ingibitorlari.*

PHENOTYPIC FEATURES OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Zakirova Gulnoza Alisherovna – D.M.Sc., associate professor
Tashkent State Medical University (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is one of the leading risk factors for the development of chronic heart failure (HF) and for poor prognosis in established HF. This review summarizes current evidence on the phenotypic features of HF in patients with T2DM. Left ventricular diastolic dysfunction and HF with preserved ejection fraction (HFpEF) are the most common forms of cardiac involvement in T2DM: according to a meta-analysis, their prevalence among patients with T2DM is 43% and 17%, respectively, whereas HF with reduced ejection fraction (HFrEF) is found in 7%. The concept of diabetic cardiomyopathy with two clinical phenotypes is discussed: a restrictive phenotype corresponding to HFpEF and a dilated phenotype corresponding to HFrEF. Patients with HFpEF and T2DM more often have obesity, hypertension and chronic kidney disease, more pronounced myocardial hypertrophy and fibrosis, reduced exercise capacity and a higher risk of hospitalization and death. In patients with T2DM and HFrEF, ischemic etiology predominates. A substantial proportion of HF cases in T2DM remains undiagnosed, partly because of low NT-proBNP levels in obesity. The importance of the phenotype for treatment selection is discussed: sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors are effective across the full ejection fraction spectrum, while GLP-1 receptor agonists and dual GIP/GLP-1 agonists have shown benefit in obesity-related HFpEF. Timely identification of the HF phenotype in patients with T2DM is essential for early diagnosis and personalized treatment.*

Keywords: *type 2 diabetes mellitus, chronic heart failure, phenotype, preserved ejection fraction, diabetic cardiomyopathy, diastolic dysfunction, SGLT2 inhibitors.*

Введение.

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) относятся к наиболее распространённым хроническим заболеваниям и часто сочетаются у одного пациента. Ещё во Фремингемском исследовании было показано, что у мужчин с диабетом риск развития сердечной недостаточности примерно в 2 раза, а у женщин примерно в 5 раз выше, чем у лиц без диабета, независимо от возраста, артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца [1]. Согласно научному заявлению Американской кардиологической ассоциации и Американского общества сердечной недостаточности, СД2 и ХСН взаимно усугубляют течение друг друга: диабет повышает риск развития ХСН, а ХСН ассоциирована с инсулинорезистентностью и повышенным риском развития диабета [2].

Современная классификация ХСН основана на фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) и выделяет ХСН с низкой (ХСНнФВ, ФВ ≤ 40%), умеренно сниженной (ХСНунФВ, ФВ 41-49%) и сохранённой (ХСНсФВ, ФВ ≥ 50%) фракцией выброса [3]. Однако у пациентов с СД2 эта классификация отражает лишь часть клинической картины. Поражение миокарда при диабете включает метаболические, микрососудистые и фибротические изменения, которые формируют различные клинические фенотипы ХСН с разным течением, прогнозом и ответом на терапию [2,4]. Кроме того, в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов подчёркивается необходимость активного выявления ХСН у пациентов с диабетом [5].

Целью обзора является систематизация современных данных о фенотипических особенностях ХСН у пациентов с СД2, включая распространённость различных фенотипов, их клинические, структурные и функциональные характеристики, прогноз и значение для выбора терапии.

Материалы и методы.

Проведён нарративный обзор научной литературы, посвящённой ХСН у пациентов с СД2. Поиск публикаций выполнялся в базах данных PubMed, Scopus и Google Scholar по ключевым словам «type 2 diabetes», «heart failure», «HFpEF», «HFrEF», «diabetic cardiomyopathy», «phenotype», «phenomapping», «SGLT2 inhibitors», «GLP-1 receptor agonists». Приоритет отдавался клиническим рекомендациям, систематическим обзорам и метаанализам, крупным рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ) и проспективным когортным исследованиям, опубликованным в 2022-2026 гг. Более ранние работы включались, если они имели основополагающее значение для понимания эпидемиологии или патогенеза. В окончательный анализ включены 24 публикации.

Анализ проводился по следующим направлениям: распространённость фенотипов ХСН при СД2; концепция диабетической кардиомиопатии; особенности ХСНсФВ при СД2; особенности ХСНнФВ при СД2; фенотипирование с помощью кластерного анализа; диагностика и недовыявление ХСН; влияние фенотипа на прогноз и выбор терапии.

Результаты.

Распространённость фенотипов ХСН при СД2. Систематический обзор и метаанализ эхокардиографических исследований у взрослых с СД2 показал, что наиболее частым вариантом поражения сердца является диастолическая дисфункция ЛЖ, выявляемая у 43% (95% ДИ 37-50%) пациентов. Распространённость ХСНсФВ составила 17% (95% ДИ 7-35%), ХСНунФВ 12% (95% ДИ 7-22%), ХСНнФВ 7% (95% ДИ 3-15%). Заболеваемость ХСНсФВ также превышала заболеваемость ХСНнФВ (7% и 4% соответственно) [6]. Авторы охарактеризовали ХСН при диабете как «замаскированное» заболевание, поскольку значительная часть случаев протекает бессимптомно или с неспецифическими симптомами.

В многоцентровом проспективном исследовании DIABET-IC (1517 пациентов с СД2 из 58 центров Испании) ХСН на момент включения была выявлена у 32,3% участников. Среди них ХСНнФВ составила 50,2%, ХСНсФВ 30,6% и ХСНунФВ 19,2%. Однако среди новых случаев ХСН, развившихся за 3 года наблюдения, преобладала ХСНсФВ (46,6% против 24,1% для ХСНнФВ). Систематический скрининг позволил выявить ранее не диагностированные случаи ХСН, а более чем у 20% пациентов с ХСНсФВ уровень NT-proBNP был ниже диагностического порога [7]. Эти данные свидетельствуют о том, что ХСНсФВ является ведущим и недостаточно распознаваемым фенотипом ХСН при СД2.

Концепция диабетической кардиомиопатии. Под диабетической кардиомиопатией понимают поражение миокарда, развивающееся у пациентов с диабетом независимо от ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии и клапанной патологии. Согласно концепции P.M. Seferović и W.J. Paulus, диабетическая кардиомиопатия существует в двух клинических фенотипах [4]. Рестриктивный фенотип характеризуется нормальным размером полости ЛЖ, концентрическим ремоделированием, повышенной жёсткостью кардиомиоцитов и соответствует ХСНсФВ. Его основными механизмами являются гипергликемия, липотоксичность и инсулинорезистентность, вызывающие воспаление эндотелия коронарных микрососудов и снижение биодоступности оксида азота [4,8]. Дилатационный фенотип характеризуется дилатацией ЛЖ, гибелью кардиомиоцитов и заместительным фиброзом и соответствует ХСНнФВ; ведущую роль в его развитии играют микроангиопатия, аутоиммунные реакции и накопление конечных продуктов гликирования [4,9].

Особенности ХСНсФВ при СД2. В исследовании I-Preserve, включавшем 4128 пациентов с ХСНсФВ, диабет имели 27% участников. По сравнению с пациентами без диабета у них чаще встречались ожирение, артериальная гипертензия и нарушение функции почек, отмечались более высокая масса миокарда ЛЖ, более высокий уровень NT-proBNP, худшее качество жизни и более высокий риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций по поводу ХСН [10]. В исследовании RELAX (93 пациента с диабетом и 123 без диабета) пациенты с ХСНсФВ и диабетом были моложе, чаще имели ожирение и нарушение функции почек, большую массу миокарда ЛЖ, более выраженные маркёры воспаления и оксидативного стресса, а также более низкую толерантность к физической нагрузке. Частота госпитализаций за 6 месяцев наблюдения у них составила 23,7% против 4,9% у пациентов без диабета [11].

Данные реальной клинической практики подтверждают эти особенности. В когорте 183 пациентов с ХСНсФВ диабет имели 38%. Пациенты с диабетом были моложе (76 ± 9 и 80 ± 8 лет), имели более высокий индекс массы тела (31 ± 6 и 27 ± 6 кг/м^2), чаще страдали синдромом обструктивного апноэ сна (18% и 7%) и реже фибрилляцией предсердий (53% и 69%). По данным магнитно-резонансной томографии сердца у них чаще выявлялся диффузный фиброз миокарда (53% и 36%). Наличие диабета было независимо ассоциировано с неблагоприятным исходом (ОР 1,72) [12]. Таким образом, при сочетании ХСНсФВ и СД2 формируется особый «метаболический» фенотип, для которого характерны ожирение, концентрическое ремоделирование, фиброз миокарда и системное воспаление [13,14].

Особенности ХСНнФВ при СД2. У пациентов с ХСНнФВ диабет чаще ассоциирован с ишемической этиологией, перенесённым инфарктом миокарда и нарушениями проводимости [2,7]. В исследовании PARADIGM-HF (8399 пациентов с ХСНнФВ) диагностированный диабет имели 35% участников, ещё у 13% по уровню HbA1c был выявлен недиагностированный диабет, у 25% предиабет. По сравнению с пациентами с HbA1c < 6,0% риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу ХСН был выше при известном диабете (ОР 1,64), недиагностированном диабете (ОР 1,39) и даже при предиабете (ОР 1,27) [15]. По данным метаанализа 43 исследований (381 725 пациентов с ХСН), наличие диабета ассоциировано с повышением риска общей смерти (ОР 1,28), сердечно-сосудистой смерти (ОР 1,34) и госпитализаций (ОР 1,35), причём при хронической ХСН это влияние выражено сильнее, чем при острой (ОР 1,37 и 1,15 соответственно) [16].

Фенотипирование с помощью кластерного анализа. Применение методов машинного обучения позволило выделить внутри ХСНсФВ более однородные подгруппы. В работе S.J. Shah и соавт. у 397 пациентов с ХСНсФВ были выделены три фенотипические группы, одна из которых объединяла пациентов с ожирением, СД2, хронической болезнью почек, выраженным ремоделированием ЛЖ и наихудшим прогнозом [17]. Эти данные подтверждают, что сочетание ХСН, СД2 и ожирения представляет собой отдельный кардиометаболический фенотип с высоким риском неблагоприятных исходов.

Таблица 1.

Сравнительная характеристика основных фенотипов ХСН у пациентов с СД2

Признак	Рестриктивный фенотип (ХСНсФВ)	Дилатационный фенотип (ХСНнФВ)
Распространённость при СД2	Наиболее частый фенотип, особенно среди новых случаев [6,7]	Реже, преобладает в выборках с ишемической болезнью сердца [7]
Морфология ЛЖ	Нормальный объём, концентрическое ремоделирование, гипертрофия	Дилатация ЛЖ, эксцентрическое ремоделирование
Миокард	Жёсткость кардиомиоцитов, диффузный интерстициальный фиброз [4,12]	Гибель кардиомиоцитов, заместительный фиброз [4]
Ведущие механизмы	Ожирение, инсулинорезистентность, воспаление микрососудов [8]	Ишемия, микроангиопатия, конечные продукты гликирования [9]
Типичный пациент	Старше, чаще женщины, ожирение, гипертензия, ХБП [7,10]	Чаще мужчины, инфаркт миокарда в анамнезе [7]
Терапия с доказанной пользой	иSGLT2, при ожирении арГПП-1 и тирзепатид [18-20]	иSGLT2 в составе базисной терапии ХСНнФВ [3,21,22]

Диагностика. Распознавание ХСН у пациентов с СД2 затруднено, поскольку одышка и снижение толерантности к нагрузке часто объясняются ожирением или детренированностью. Уровень натрийуретических пептидов при ожирении снижен, что может приводить к ложноотрицательным результатам [6,7]. Рекомендации Европейского общества кардиологов 2023 г. предлагают систематически оценивать симптомы и признаки ХСН у всех пациентов с диабетом при каждом визите и определять натрийуретические пептиды при подозрении на ХСН [5].

Значение фенотипа для терапии. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортёра 2 типа (иSGLT2) снижали риск сердечно-сосудистой смерти и госпитализаций при ХСНнФВ в исследованиях DAPA-HF и EMPEROR-Reduced [21,22] и при ХСН с ФВ > 40% в исследованиях EMPEROR-Preserved и DELIVER [23,24]. Метаанализ пяти РКИ (21 947 пациентов) показал снижение риска комбинированной конечной точки на 23% (ОР 0,77) независимо от ФВ и наличия диабета [18]. Для пациентов с ХСНсФВ, ожирением и СД2 получены данные в пользу инкретиновой терапии: семаглутид в исследовании STEP-HFpEF DM (616 пациентов) улучшал показатель опросника KCCQ на 7,3 балла по сравнению с плацебо, увеличивал дистанцию 6-минутной ходьбы и снижал массу тела (на 9,8% против 3,4%) [19], а тирзепатид в исследовании SUMMIT (731 пациент с ХСНсФВ и ожирением) снижал риск сердечно-сосудистой смерти или ухудшения течения ХСН на 38% (ОР 0,62) [20].

Обсуждение.

Проведённый анализ показывает, что ХСН у пациентов с СД2 представляет собой неоднородное состояние, в котором можно выделить по меньшей мере два основных фенотипа. Наиболее распространённым является рестриктивный фенотип, проявляющийся диастолической дисфункцией и ХСНсФВ [6,7]. В его основе лежит не столько прямое повреждение кардиомиоцитов, сколько системное метаболическое воспаление, обусловленное ожирением, инсулинорезистентностью и сопутствующими заболеваниями [8,14]. Дилатационный фенотип встречается реже, чаще связан с ишемической болезнью сердца и соответствует ХСНнФВ [4,7].

Принципиально важно, что фенотип ХСН при СД2 не является статичным. В исследовании DIABET-IC 4,7% пациентов с ХСНсФВ за 3 года наблюдения перешли в категорию ХСНнФВ [7], а диастолическая дисфункция, выявляемая почти у половины пациентов с СД2, может рассматриваться как доклиническая стадия ХСНсФВ [6]. Это открывает возможность ранней профилактики у пациентов с СД2 при регулярном эхокардиографическом и лабораторном обследовании.

Вместе с тем имеются ограничения доказательной базы. Определение диабетической кардиомиопатии остаётся предметом дискуссии, а оценка распространённости фенотипов существенно зависит от используемых диагностических критериев и характера выборки [6,9]. Данные о фенотипических различиях получены преимущественно в субанализах РКИ и в относительно небольших когортах [10-12], а кластерный анализ пока не используется в рутинной клинической практике [17].

С практической точки зрения выделение фенотипа ХСН у пациентов с СД2 позволяет индивидуализировать лечение. иSGLT2 являются универсальным компонентом терапии при любой ФВ и одновременно улучшают гликемический контроль [5,18]. При кардиометаболическом фенотипе ХСНсФВ с ожирением дополнительную пользу могут принести агонисты рецепторов ГПП-1 и тирзепатид [19,20], тогда как при

ХСНнФВ основу лечения составляет полная базисная терапия согласно клиническим рекомендациям [3].

Заключение.

ХСН у пациентов с СД2 характеризуется выраженной фенотипической неоднородностью. Наиболее частыми формами поражения сердца являются диастолическая дисфункция ЛЖ и ХСНсФВ, тогда как ХСНнФВ встречается реже и чаще связана с ишемической болезнью сердца. Сочетание ХСНсФВ и СД2 формирует кардиометаболический фенотип, для которого характерны ожирение, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, концентрическое ремоделирование и фиброз миокарда, сниженная толерантность к нагрузке и неблагоприятный прогноз. Значительная часть случаев ХСН при СД2 остаётся недиагностированной, что требует активного скрининга с учётом ограничений натрийуретических пептидов при ожирении. Определение фенотипа ХСН имеет значение для выбора терапии: ингибиторы SGLT2 эффективны при всём спектре ФВ, а инкретиновая терапия перспективна при ХСНсФВ, ассоциированной с ожирением и СД2.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. Am J Cardiol. 1974;34(1):29-34. DOI:10.1016/0002-9149(74)90089-7.

2. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, Allen LA, Chan M, Desai AS, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a scientific statement from the American Heart Association and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2019;140(7):e294-e324. DOI:10.1161/CIR.0000000000000691.

3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021;42(36):3599-3726. DOI:10.1093/eurheartj/ehab368.

4. Seferović PM, Paulus WJ. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. Eur Heart J. 2015;36(27):1718-1727. DOI:10.1093/eurheartj/ehv134.

5. Marx N, Federici M, Schütt K, Müller-Wieland D, Ajjan RA, Antunes MJ, et al. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. Eur Heart J. 2023;44(39):4043-4140. DOI:10.1093/eurheartj/ehad192.

6. Hoek AG, Dal Canto E, Wenker E, Bindraban N, Handoko ML, Elders PJM, et al. Epidemiology of heart failure in diabetes: a disease in disguise. Diabetologia. 2024;67(4):574-601. DOI:10.1007/s00125-023-06068-2.

7. Gil-Millan P, Gimeno-Orna JA, Rodriguez-Padial L, Muniz J, Barrios V, Anguita M, et al. HFpEF as the predominant and underrecognized heart failure phenotype in type 2 diabetes: evidence from the DIABET-IC study. Cardiovasc Diabetol. 2025;24:419. DOI:10.1186/s12933-025-02995-z.

8. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. J Am Coll Cardiol. 2013;62(4):263-271. DOI:10.1016/j.jacc.2013.02.092.

9. Tan Y, Zhang Z, Zheng C, Wintergerst KA, Keller BB, Cai L. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. Nat Rev Cardiol. 2020;17(9):585-607. DOI:10.1038/s41569-020-0339-2.

10. Kristensen SL, Mogensen UM, Jhund PS, Petrie MC, Preiss D, Win S, et al. Clinical and echocardiographic characteristics and cardiovascular outcomes according to diabetes status in patients with heart failure and preserved ejection fraction: a report from the I-Preserve trial (Irbesartan in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction). Circulation. 2017;135(8):724-735. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024593.

11. Lindman BR, Dávila-Román VG, Mann DL, McNulty S, Semigran MJ, Lewis GD, et al. Cardiovascular phenotype in HFpEF patients with or without diabetes: a RELAX trial ancillary study. J Am Coll Cardiol. 2014;64(6):541-549. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.05.030.

12. Lejeune S, Roy C, Slimani A, Pasquet A, Vancraeynest D, Vanoverschelde JL, et al. Diabetic phenotype and prognosis of patients with heart failure and preserved ejection fraction in a real life cohort. Cardiovasc Diabetol. 2021; 20:48. DOI:10.1186/s12933-021-01242-5.

13. McHugh K, DeVore AD, Wu J, Matsouaka RA, Fonarow GC, Heidenreich PA, et al. Heart failure with preserved ejection fraction and diabetes: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2019;73(5):602-611. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.033.

14. Packer M. Epicardial adipose tissue may mediate deleterious effects of obesity and inflammation on the myocardium. J Am Coll Cardiol. 2018;71(20):2360-2372. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.509.

15. Kristensen SL, Preiss D, Jhund PS, Squire I, Cardoso JS, Merkely B, et al. Risk related to pre-diabetes mellitus and diabetes mellitus in heart failure with reduced ejection fraction: insights from Prospective Comparison of ARNI With ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure Trial. Circ Heart Fail. 2016;9(1): e002560. DOI:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.00256

16. Dauriz M, Mantovani A, Bonapace S, Verlato G, Zoppini G, Bonora E, et al. Prognostic impact of diabetes on long-term survival outcomes in patients with heart failure: a meta-analysis. Diabetes Care. 2017;40(11):1597-1605. DOI:10.2337/dc17-0697.

17. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, Burke MA, Yancy CW, Gheorghiade M, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2015;131(3):269-279. DOI:10.1161/circulationaha.114.010637.

18. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, Jhund PS, de Boer RA, Hernandez AF, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. Lancet. 2022;400(10354):757-767. DOI:10.1016/S0140-6736(22)01429-5.

19. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, Butler J, Davies MJ, Hovingh GK, et al. Semaglutide in patients with obesity-related heart failure and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2024;390(15):1394-1407. DOI:10.1056/NEJMoa2313917.

20. Packer M, Zile MR, Kramer CM, Baum SJ, Litwin SE, Menon V, et al. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. N Engl J Med. 2025;392(5):427-437. DOI:10.1056/NEJMoa2410027.

21. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA, et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019;381(21):1995-2008. DOI:10.1056/NEJMoa1911303.

22. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P, et al. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. N Engl J Med. 2020;383(15):1413-1424. DOI:10.1056/NEJMoa2022190.

23. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2021;385(16):1451-1461. DOI:10.1056/NEJMoa2107038.

24. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2022;387(12):1089-1098. DOI:10.1056/NEJMoa2206286.