

DOI 10.56871/UTJ.2024.30.53.006
УДК 616.12-008.46+616-056.52+615.03

ОПТИМИЗАЦИЯ МАССЫ ТЕЛА КАК НОВЫЙ ТРЕНД В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

© Андрей Сергеевич Галенко, Марина Геннадьевна Гайдаш, Марк Сергеевич Дю

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Контактная информация: Андрей Сергеевич Галенко — к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии им. профессора В.А. Вальдмана. E-mail: asgalenko@mail.ru SPIN: 7727-2542

Для цитирования: Галенко А.С., Гайдаш М.Г., Дю М.С. Оптимизация массы тела как новый тренд в лечении хронической сердечной недостаточности // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 2. С. 51–57. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.30.53.006>

Поступила: 19.01.2024

Одобрена: 26.02.2024

Принята к печати: 01.03.2024

РЕЗЮМЕ. Проблемы ожирения и хронической сердечной недостаточности (ХСН), их неоднозначное взаимное влияние, а также подходы к лечению остаются одними из наиболее актуальных в современной медицине. В данной статье предпринята попытку раскрыть взаимодействие ожирения и ХСН, а также эффекты терапии, направленной на снижение массы тела, на течение и прогноз ХСН. Авторы дают трактовку феномену «парадокса ожирения», приводят его убедительное объяснение и данные о целесообразности оптимизации массы тела у пациентов с ХСН. Для диагностики ожирения и оценки эффективности его лечения предложено использовать ряд дополнительных методов диагностики объема жировой ткани «метаболически нормального» ожирения, а также обязательно учитывать и другие важные прогностические факторы риска ССЗ. К ним относят оценку липидограммы, уровень артериального давления и глюкозы крови, чувствительности к инсулину, объем талии, толерантность к физической нагрузке. В статье приведены данные о новейших исследованиях препаратов групп iSGLT2 и aGLP-1, которые в данное время являются прорывным достижением в медицине, в частности при лечении ХСН.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая сердечная недостаточность, ожирение, фармакотерапия, iSGLT2, aGLP-1, парадокс ожирения

BODY WEIGHT OPTIMIZATION AS A NEW TREND IN CHRONIC HEART FAILURE TREATMENT

© Andrey S. Galenko, Marina G. Gaidash, Mark S. Dyu

Saint Petersburg State Pediatric Medical University. 2 Lithuania, Saint Petersburg 194100 Russian Federation

Contact information: Andrey S. Galenko — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of the Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman. E-mail: asgalenko@mail.ru SPIN: 7727-2542

For citation: Galenko AS, Gaidash MG, Dyu MS. Body weight optimization as a new trend in chronic heart failure treatment. University Therapeutic Journal. 2024;6(2):51–57. DOI: <https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.30.53.006>

Received: 19.01.2024

Revised: 26.02.2024

Accepted: 01.03.2024

ABSTRACT. The problems of obesity and chronic heart failure (CHF), their ambiguous mutual influence, as well as treatment approaches remain among the most relevant in modern medicine. This article attempts to reveal the interaction of obesity and CHF, as well as the effects of weight loss therapy on the course and prognosis of CHF. The authors interpret the phenomenon of the “obesity paradox”, provide its convincing explanation and data on the expediency of optimizing body weight in patients with CHF. To diagnose obesity and evaluate the effectiveness of its

treatment, it is proposed to use a number of additional methods for diagnosing the volume of fat tissue of “metabolically normal” obesity, as well as to take into account other important prognostic risk factors for CVD. These include an assessment of the lipidogram, blood pressure and glucose levels, insulin sensitivity, waist size, and exercise tolerance. The article presents data on the latest studies of drugs of the iSGLT2 and aGLP-1 groups, which are currently a breakthrough achievement in medicine, in particular in the treatment of CHF.

KEYWORDS: chronic heart failure, obesity, pharmacotherapy, iSGLT2, aGLP-1, obesity paradox

ВВЕДЕНИЕ

Одними из самых значимых и актуальных проблем современного здравоохранения являются вопросы ожирения и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Как ожирение, так и ХСН с полным правом можно отнести к «болезням цивилизации» [1, 6], появление которых напрямую связано с повышением уровня жизни и ее продолжительности. При этом нередко два этих патологических состояния сочетаются друг с другом, оказывая сложное, не всегда однозначное, воздействие на организм человека. Однако данные последних лет все более убедительно демонстрируют, что оптимизация массы тела у пациентов с ХСН (особенно у пациентов с ХСН и сохранной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ)) на фоне терапии препаратами групп ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (iSGLT2) и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (aGLP-1) улучшают их состояние и прогноз. В данной статье авторы предприняли попытку раскрыть взаимодействие ожирения и ХСН и эффекты терапии, направленной на снижение массы тела, на течение и прогноз ХСН.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОЖИРЕНИЯ И КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ. ПАРАДОКС ОЖИРЕНИЯ

Преобладающая на сегодня точка зрения, подтвержденная данными многочисленных исследований, говорит о том, что ожирение является одним из важных неблагоприятных факторов, способствующих развитию различных сердечно-сосудистых заболеваний, в итоге приводящих к развитию ХСН [3, 9, 14]. Однако с начала 2000-х годов все чаще появляются сообщения о том, что пациенты с избыточной массой тела и ожирением от легкой до умеренной степени без наличия ХСН, а также и при ее наличии, имеют лучшие исходы по сравнению с пациентами с нормаль-

ной массой тела [15, 23] или пациентами, которые снизили массу тела за время исследования [25, 27]. Этот факт привел к появлению термина «парадокс ожирения» (obesity paradox) [4].

«Парадокс ожирения» заключается в том, что наличие ожирения у пожилых людей или пациентов с несколькими хроническими заболеваниями может иметь защитное действие и связано со снижением смертности [2, 19], в то время как похудение чаще всего связано с увеличенным риском смертности. Перед научным сообществом встал вопрос: так ли уж вреден лишний вес и насколько универсален данный феномен?

Как оказалось, «парадокс ожирения» имеет вполне убедительное объяснение [10], связанное с неполноценной оценкой трофологического статуса пациентов (использование в подавляющем большинстве исследований индекса массы тела Кетле (ИМТ) в качестве единственного диагностического критерия ожирения) и различными методологическими ошибками (некорректные группы сравнения, отсутствие учета других факторов риска, ретроспективный характер большинства научных работ и др.) при проведении исследований.

Более того, возможно найти несовершенство в самом определении понятия «ожирение». По мнению Всемирной организации здравоохранения, ориентиром для дифференцировки нормальной и патологической массы тела является ИМТ [26]. Так, есть категория пациентов с нормальными показателями ИМТ, но с повышенным содержанием жировой ткани или с увеличенной окружностью талии. У этих людей определяется «ожирение с нормальным ИМТ» (нормальной массой тела). К тому же очевидно, что ИМТ может быть одинаковым у людей с разным процентом жировой ткани, что изначально ставит под сомнение корректность его применения [24]. Для усовершенствования определения ожирения необходимо отдельно оценивать

процент жировой ткани, например, используя параметры объема висцерального жира [10]. Большая часть публикаций говорит о том, что чем больше объем талии, тем больше риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [14].

В исследованиях, где сравнивают пациентов, страдающих ХСН с ожирением, и с нормальной массой тела, прогноз был хуже у людей в группе с ожирением. Но точно сказать, что это связано с избытком жировой ткани невозможно, так как выборки базировались на данных ИМТ. Возможно, пациенты с ожирением имели менее выраженную ХСН либо более ранние стадии ХСН, чем пациенты с нормальной массой тела [13]. В исследованиях также не различали преднамеренную потерю веса (от диеты и физических упражнений) от непреднамеренной потери веса (вследствие болезни, на поздних стадиях ХСН и др.).

В связи с этим для диагностики ожирения и оценки эффективности его лечения предложено использовать ряд дополнительных методов диагностики объема жировой ткани и «метаболически нормального» ожирения, а также обязательно учитывать и другие важные прогностические факторы риска ССЗ. К ним относят оценку липидограммы, уровень артериального давления и глюкозы крови, чувствительности к инсулину, объем талии, толерантность к физической нагрузке [12].

В исследовании N. Marcks и соавт. (2021) были проанализированы сведения, полученные у 5819 пациентов с ХСН, а также доступные данные об ИМТ, сопутствующих заболеваниях и исходах. Повышенный ИМТ является прогностически неблагоприятным фактором для пациентов в возрасте старше 75 лет или с хотя бы одним сопутствующим заболеванием, но не для пациентов моложе 75 лет и без сопутствующих заболеваний. Это может ставить под сомнение защитный эффект ожирения при ХСН [21]. Влияние избыточной массы тела или ожирения у пожилых людей на ССЗ и смертность является спорным. Старение связано с увеличением висцерального жира и прогрессирующей потерей мышечной массы. Повышение массы жировой ткани у стариков повышало риск смертности от ССЗ, а ее снижение, наоборот, этот риск уменьшало. Таким образом, можно сделать вывод, что у людей старших возрастных групп ИМТ не может служить в качестве единственного индикатора ожирения [17].

Следовательно, утверждение о том, что избыточная масса тела и ожирение являются благом для пациентов с кардиоваскулярной

патологией, является все же несостоятельным, а устранение избыточной массы тела может и должно являться одной из целей комплексной терапии пациентов с хронической кардиоваскулярной патологией.

ISGLT2 КАК НОВЫЙ КЛАСС ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Немногим более 10 лет назад в клиническую практику вошла новая группа гипогликемических препаратов — iSGLT2. Основным механизма действия препаратов данной группы заключается в блокировании фермента в проксимальных канальцах почек, который отвечает за реабсорбцию глюкозы, в итоге происходит глюкозурия и полиурия. Это является основным механизмом в снижении массы тела у пациентов, принимающих препараты данной группы [5]. В настоящее время уже известно более 10 представителей данного класса, из которых в отечественной клинической практике наиболее часто применяются эмпаглифлозин, канаглифлозин и дапаглифлозин.

Первоначально iSGLT2 применялись только лишь в качестве средств лечения сахарного диабета 2-го типа (СД2), однако в скором времени выяснилось, что помимо основного гипогликемического эффекта, данные препараты улучшают прогноз пациентов с ХСН. Так, согласно данным исследований DAPA-HF, в котором принимали участие 4744 пациента с ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка (ХСНнФВ), получавших дапаглифлозин, и EMPEROR-Reduced, в котором принимали участие 3730 пациентов с ХСНнФВ, получавших терапию эмпаглифлозином [7], применение дапаглифлозина с поправкой на плацебо у пациентов с СД2 и без него приводило к снижению массы тела (–0,7 кг через 4 месяца и –0,8 кг через 8 месяцев). Применение дапаглифлозина с поправкой на плацебо у пациентов с СД2 и без него приводило к снижению массы тела (–0,7 кг через 4 месяца и –0,8 кг через 8 месяцев). Результаты обоих исследований показали, что применение препаратов данной группы приводит к уменьшению систолического давления, снижению госпитализации по поводу ХСН и летальных исходов [28].

С течением времени показания к применению iSGLT2 были существенно расширены, и в настоящее время они включены в российские и международные клинические рекомендации в качестве средств лечения ХСНнФВ и ХСН с умеренно сниженной фракцией выбро-

са левого желудочка (ХСНунФВ) [9, 22], вне зависимости от уровня гликемии. При этом очень важно отметить, что улучшение качества жизни у пациентов с ХСНнФВ на фоне приема эмпаглифлозина сочеталось со снижением массы тела [16].

AGLP-1 — НОВОЕ СЛОВО В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА

В современных клинических рекомендациях, посвященных ведению пациентов с ХСН, основное значение уделяется ХСНнФВ. Именно для этой группы пациентов предназначены препараты, направленные на специфическое лечение ХСН и улучшающие прогноз, — бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты спиронолактона, диуретики и iSGLT2. Тогда как для ХСН с ХСНсФВ все классы препаратов, улучшающие прогноз при ХСНнФВ, оказались неэффективны [9], в связи с чем рекомендовалось «выявить и лечить основные факторы риска, этиологию и сопутствующие заболевания при ХСНсФВ (артериальная гипертензия, амилоидоз, клапанные пороки и др.)» [28].

Но в 2023 году были опубликованы результаты исследований, которые, вероятно, открывают новую главу в лечении пациентов с ХСНсФВ. И связана эта новая перспектива с применением aGLP-1.

Препараты класса aGLP-1 первоначально, так же как и iSGLT2, использовались для лечения СД2 [8]. Механизм действия aGLP-1 заключается в глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина и глюкозозависимом подавлении секреции глюкагона, также их прием вызывает снижение моторики желудка и всасывания глюкозы после еды, устраняет инсулинорезистентность периферических тканей и снижает продукцию глюкозы печенью. Еще один из важных механизмов действия заключается во влиянии на ядра гипоталамуса, чем обеспечивается быстрое насыщение и снижение аппетита, что приводит к выраженному снижению массы тела у пациентов, принимающих эти препараты [20].

В исследовании LEADER принимали участие 9430 пациентов с высоким кардиоваскулярным риском [11]. Пациенты получали лираглутид в дозе 1,8 мг в дополнение к стандартной сахароснижающей терапии. Главными результатами влияния лираглутида на сердечно-сосудистые исходы в исследовании LEADER стали:

снижение на 13% риска развития первичной комбинированной конечной точки, на 22% — риска смертности от ССЗ, на 15% — общей смертности по сравнению с плацебо [11].

В исследовании STEP-HFrEF принимали участие 529 пациентов (263 получали семаглутид, 266 плацебо) с ХСН II–IV функционального класса (NYHA) с сохраненной фракцией выброса левого желудочка. Пациенты имели право на участие в программе, если у них была ФВЛЖ $\geq 45\%$, ИМТ ≥ 30 кг/м², функциональный класс NYHA со II по IV, суммарный клинический балл по опроснику кардиомиопатии Канзас-Сити (KCCQ-CSS) < 90 баллов и по крайней мере 1 из следующих признаков: 1) повышенное давление наполнения (на основании катетеризации правых отделов сердца или технологии дистанционного датчика давления в легочной артерии); 2) повышенные уровни натрийуретических пептидов; 3) госпитализация по поводу ХСН в течение предыдущих 12 месяцев и необходимость постоянного лечения диуретиками и/или эхокардиографические отклонения. Всех пациентов разделили на 3 группы в зависимости от ФВЛЖ от 45 до 49% (n=85), от 50 до 59% (n=215) и $\geq 60\%$ (n=229). Они получали семаглутид в дозе 2,4 мг 1 раз в неделю на протяжении 52 недель. Конечные результаты показали, что у пациентов с ХСНсФВ и ожирением прием семаглутида уменьшал симптомы, толерантность к физической нагрузке, а также влиял на снижение массы тела в одинаковой степени во всех трех группах пациентов. Было также выявлено уменьшение показателей воспаления, улучшение показателей теста 6-минутной ходьбы и улучшение показателей конечных исходов. Полученные данные стали фактически первым подтверждением эффективности применения каких-либо фармакологических препаратов (а именно aGLP-1 семаглутида) у пациентов с ожирением и ХСНсФВ, причем эффект препарата, вероятно, непосредственно связан со снижением массы тела пациентов [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Препараты групп iSGLT2 и aGLP-1 в данное время являются прорывным достижением в медицине, в частности при лечении ХСН. Один из основных кардиопротективных эффектов препаратов данных групп заключается в снижении массы тела у пациентов, благодаря чему эти лекарственные средства получили успех в области, в которой их применение изначально не предполагалось.

Тем не менее необходимы дальнейшие проспективные исследования, чтобы четко ответить на вопрос о точной патофизиологической роли снижения массы тела при использовании препаратов групп iSGLT2 и aGLP-1 как основного положительного эффекта при терапии ХСН.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н.А., Чижов А.Я., Ким Т.А. Болезни цивилизации. Экология человека. Здоровье. 2003; 4: 8–11.
2. Барановский А.Ю., Ворохобина Н.В., Белоголов Л.И. и др. Ожирение (клинические очерки). СПб.: Диалект; 2007.
3. Гостимский В.А., Василенко В.С., Курникова Е.А. и др. Цитокиновый статус у мужчин среднего возраста с острым коронарным синдромом после стентирования коронарных артерий. Педиатр. 2021; 12(2): 5–12. DOI: 10.17816/PED1225-12.
4. Заикина М.П., Капустина В.А., Савельев С.И. Парадокс ожирения при сердечно-сосудистых заболеваниях и сахарном диабете. Здравоохранение Российской Федерации. 2021; 65(2): 135–42. Доступно по: <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-2-135-142> (дата обращения 11.01.2024).
5. Зотов Д.Д., Галенко А.С., Соусова Я.В. Клинические особенности и подходы к медикаментозной терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов старшего возраста. Университетский терапевтический вестник. 2021; 3: 140–51.
6. Иванов Д., Успенский Ю., Захаров Д. и др. Эволюция взглядов на ожирение: от эпохи просвещения к XXI веку (исторический обзор). Университетский терапевтический вестник. 2023; 5(4): 5–17. DOI: 10.56871/UTJ.2023.70.39.001.
7. Канорский С.Г. Новые принципы лечения хронической сердечной недостаточности: феномен ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. Медицинский совет. 2022; 16(17): 44–51.
8. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Министерство здравоохранения Российской Федерации; 2022: официальный сайт. Доступен по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2 (дата обращения: 10.01.2024).
9. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Доступен по: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1 (2020) (дата обращения: 10.01.2024).
10. Миклишанская С.В., Мазур Н.А., Соломасова Л.В., Чигинева В.В. «Парадокс ожирения» и степень его доказанности. Терапевтический архив. 2020; 92(4): 84–90.
11. Салухов В.В. Результаты и значение исследований EMPA-REG OUTCOME и LEADER для современной диабетологии: в поисках идеальной комбинации. Медицинский совет. 2019; 4: 44–51.
12. Самородская И.В. Индекс массы тела и парадокс ожирения. РМЖ. 2014; 2: 170–5.
13. Фурсов Р.А., Оспанов О.Б. Парадокс ожирения: новые факты как пример обратной эпидемиологии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2019; 1(1): 16–20.
14. Церцвадзе Л.К., Авдеева М.В., Кирьянова Д.Р., Ерина М.Ю. Закономерности развития нарушений жирового обмена у пациентов с гипоталамическим синдромом при разной степени половозрелости организма. Медицина: теория и практика. 2020; 5(2): 29–37.
15. Aimo A., Januzzi J.L.-Jr., Vergaro G. et al. Revisiting the obesity paradox in heart failure: Per cent body fat as predictor of biomarkers and outcome. Eur J Prev Cardiol. 2019; 26(16): 1751–9.
16. Anker S.D., Khan M.S., Butler J. et al. Weight change and clinical outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: insights from EMPEROR-Reduced. Eur J Heart Fail. 2023; 25(1): 117–27. DOI: 10.1002/ehhf.2728.
17. Atkins J.L., Wannamethee S.G. Sarcopenic obesity in ageing: cardiovascular outcomes and mortality. Br J Nutr. 2020; 124(10): 1102–13. DOI: 10.1017/S0007114520002172.

18. Butler J., Abildstrøm S.Z., Borlaug B.A. et al. Sema-glutide in Patients With Obesity and Heart Failure Across Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2023; 82(22): 2087–96. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.09.811.
19. Donini L.M., Pinto A., Giusti A.M. et al. Obesity or BMI Paradox? Beneath the Tip of the Iceberg. *Frontiers in Nutrition.* 2020; 7: 53. DOI: 10.3389/fnut.2020.00053.
20. Garber A. Glucagon-like peptide-1 — based therapies: new developments and emerging data. *Journal Compilation Blackwell Publishing Ltd Diabetes. Obesity and Metabolism.* 2008; 10(3): 22–35.
21. Marcks N., Aimo A., Januzzi J.L.-Jr. et al. Re-appraisal of the obesity paradox in heart failure: a meta-analysis of individual data. *Clin Res Cardiol.* 2021; 110(8): 1280–91. DOI: 10.1007/s00392-021-01822-1.
22. McDonagh T., Metra M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal.* 2021; 42: 3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
23. Oga E.A., Eseyin O.R. The Obesity Paradox and Heart Failure: A Systematic Review of a Decade of Evidence. *J Obes.* Epub 2016 Jan 20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4745816/> (accessed:10.01.2024).
24. Petrie M.C., Verma S., Docherty K.F. et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA.* 2020; 323(14): 1353–68. DOI: 10.1001/jama.2020.1906.
25. Sharma A., Lavie C.J., Borer J.S. et al. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol.* 2015; 115(10): 1428–34. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.02.024.
26. World Health Organization. Obesity and overweight. Newsletter. 2015; 311. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed: 10.01.24).
27. Zamora E., Díez-López C., Lupón J. et al. Weight Loss in Obese Patients With Heart Failure. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5(3).
28. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373(22): 2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.
29. [Paradox of obesity and heart failure: a review of clinical essays]. Sankt-Peterburg: Dialekt Publ.; 2007. (in Russian).
30. Gostimskij V.A., Vasilenko V.S., Kurnikova E.A. i dr. Citokinovyj status u muzhchin srednego vozrasta s ostrym koronarnym sindromom posle stentirovaniya koronarnyh arterij. [Cytokine status in middle-aged men with acute coronary syndrome after coronary artery stenting]. *Pediatr.* 2021; 12(2): 5–12. DOI: 10.17816/PED1225-12. (in Russian).
31. Zaikina M.P., Kapustina V.A., Savel'ev S.I. Paradoks ozhireniya pri serdechno-sosudistyx zabolevaniyakh i sakharnom diabete. [Obesity paradox in cardiovascular diseases and diabetes mellitus]. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii.* 2021; 65(2): 135–42. Available by: <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2021-65-2-135-142> (accessed 11.01.24). (in Russian).
32. Zotov D.D., Galenko A.S., Sousova Ya.V. Klinicheskie osobennosti i podkhody k medikamentoznoy terapii khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti u patsientov starshego vozrasta. [Clinical features and approaches to medical therapy of chronic heart failure in older age patients]. *Universitetskij terapevticheskij vestnik.* 2021; 3: 140–51. (in Russian).
33. Ivanov D., Uspenskij Yu., Zaharov D. i dr. Evolyuciya vzglyadov na ozhirenie: ot epohi prosveshcheniya k XXI veku (istoricheskij obzor). [The evolution of views on obesity: from the Enlightenment to the 21st century (historical review)]. *Universitetskij terapevticheskij vestnik.* 2023; 5(4): 5–17. DOI: 10.56871/UTJ.2023.70.39.001. (in Russian).
34. Kanorskiy S.G. Novye printsipy lecheniya khronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti: fenomen inhibitorov natriy-glyukoznogo kotransportera 2-go tipa. [New principles of the treatment of chronic heart failure: the phenomenon of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors]. *Meditsinskiy sovet.* 2022; 16(17): 44–51. (in Russian).
35. Klinicheskie rekomendatsii. Sakharnyy diabet 2 tipa u vzroslykh. [Clinical guidelines. Type 2 diabetes mellitus in adults]. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii; 2022: ofitsial'nyy sayt. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/290_2 (date of application: 10.01.2024). (in Russian).
36. Klinicheskie rekomendatsii. Khronicheskaya serdechnaya nedostatochnost'. [Clinical guidelines. Chronic heart failure]. Ministerstvo zdravookhraneniya Rossiyskoy Federatsii. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/156_1 (2020) (date of application: 10.01.2024). (in Russian).
37. Miklishanskaya S.V., Mazur N.A., Solomasova L.V., Chigineva V.V. "Paradoks ozhireniya" i stepen' ego dokazannosti. [The "Obesity paradox" and the level of the evidence]. *Terapevticheskij arkhiv.* 2020; 92(4): 84–90. (in Russian).
38. Salukhov V.V. Rezul'taty i znachenie issledovaniy EMPA-REG OUTCOME i LEADER dlya sovremen-

REFERENCES

1. Agadzhanyan N.A., Chizhov A.Ya., Kim T.A. Bolezni tsivilizatsii. [Diseases of civilization]. *Ekologiya cheloveka. Zdorov'e.* 2003; 4: 8–11. (in Russian).
2. Baranovskij A.Yu., Vorohobina N.V., Belonogov L.I. i dr. Ozhirenie (klinicheskie ocherki). [Obesity (clinical essays)]. Sankt-Peterburg: Dialekt Publ.; 2007. (in Russian).

- noy diabetologii: v poiskakh ideal'noy kombinatsii. [EMPA-REG OUTCOME and LEADER results and significance for the modern diabetology: in seeking for the perfect combination]. *Meditinskiy sovet*. 2019; 4: 44–51. (in Russian).
12. Samorodskaya I.V. Indeks massy tela i paradoks ozhireniya. [Body mass index and the obesity paradox]. *RMZh*. 2014; 2: 170–5. (in Russian).
 13. Fursov R.A., Ospanov O.B. Paradoks ozhireniya: novye fakty kak primer obratnoy epidemiologii. [Obesity paradox: new facts as an example of reverse epidemiology]. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie*. 2019; 1(1): 16–20. (in Russian).
 14. Cercvadze L.K., Avdeeva M.V., Kir'yanova D.R., Erina M.Yu. Zakonomernosti razvitiya narushenij zhirovogo obmena u pacientov s gipotalamicheskim sindromom pri raznoj stepeni polovozrelosti organizma. [Patterns of development of disorders of fat metabolism in patients with hypothalamic syndrome with varying degrees of puberty of the body]. *Medicina: teoriya i praktika*. 2020; 5(2): 29–37. (in Russian).
 15. Aimo A., Januzzi J.L.-Jr., Vergaro G. et al. Revisiting the obesity paradox in heart failure: Per cent body fat as predictor of biomarkers and outcome. *Eur J Prev Cardiol*. 2019; 26(16): 1751–9.
 16. Anker S.D., Khan M.S., Butler J. et al. Weight change and clinical outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: insights from EMPEROR-Reduced. *Eur J Heart Fail*. 2023; 25(1): 117–27. DOI: 10.1002/ejhf.2728.
 17. Atkins J.L., Wannamethee S.G. Sarcopenic obesity in ageing: cardiovascular outcomes and mortality. *Br J Nutr*. 2020; 124(10): 1102–13. DOI: 10.1017/S0007114520002172.
 18. Butler J., Abildstrøm S.Z., Borlaug B.A. et al. Sema-glutide in Patients With Obesity and Heart Failure Across Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2023; 82(22): 2087–96. DOI: 10.1016/j.jacc.2023.09.811.
 19. Donini L.M., Pinto A., Giusti A.M. et al. Obesity or BMI Paradox? Beneath the Tip of the Iceberg. *Frontiers in Nutrition*. 2020; 7: 53. DOI: 10.3389/fnut.2020.00053.
 20. Garber A. Glucagon-like peptide-1 — based therapies: new developments and emerging data. *Journal Compilation Blackwell Publishing Ltd Diabetes. Obesity and Metabolism*. 2008; 10(3): 22–35.
 21. Marcks N., Aimo A., Januzzi J.L.-Jr. et al. Re-appraisal of the obesity paradox in heart failure: a meta-analysis of individual data. *Clin Res Cardiol*. 2021; 110(8): 1280–91. DOI: 10.1007/s00392-021-01822-1.
 22. McDonagh T., Metra M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2021; 42: 3599–3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
 23. Oga E.A., Eseyin O.R. The Obesity Paradox and Heart Failure: A Systematic Review of a Decade of Evidence. *J Obes*. Epub 2016 Jan 20. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4745816/> (accessed: 10.01.2024).
 24. Petrie M.C., Verma S., Docherty K.F. et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA*. 2020; 323(14): 1353–68. DOI: 10.1001/jama.2020.1906.
 25. Sharma A., Lavie C.J., Borer J.S. et al. Meta-analysis of the relation of body mass index to all-cause and cardiovascular mortality and hospitalization in patients with chronic heart failure. *Am J Cardiol*. 2015; 115(10): 1428–34. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.02.024.
 26. World Health Organization. Obesity and overweight. Newsletter. 2015; 311. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed: 10.01.24).
 27. Zamora E., Díez-López C., Lupón J. et al. Weight Loss in Obese Patients With Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2016; 5(3).
 28. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2117–28. DOI: 10.1056/NEJMoa1504720.