

Obezita a srdeční selhání

LÉČBA OBEZITY U HF či LÉČBA HF PŘI OBEZITĚ

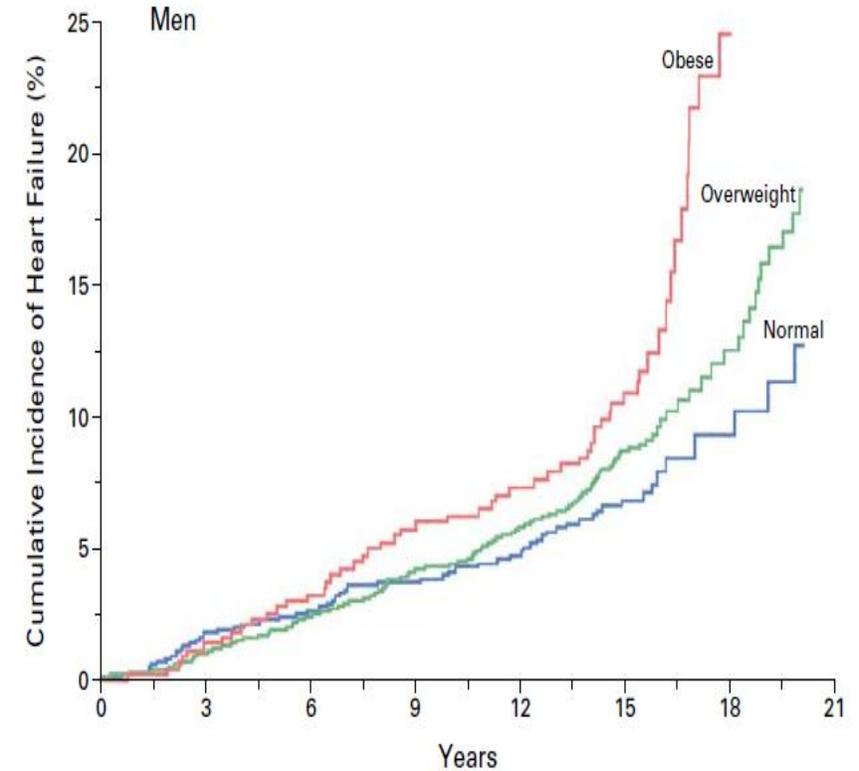
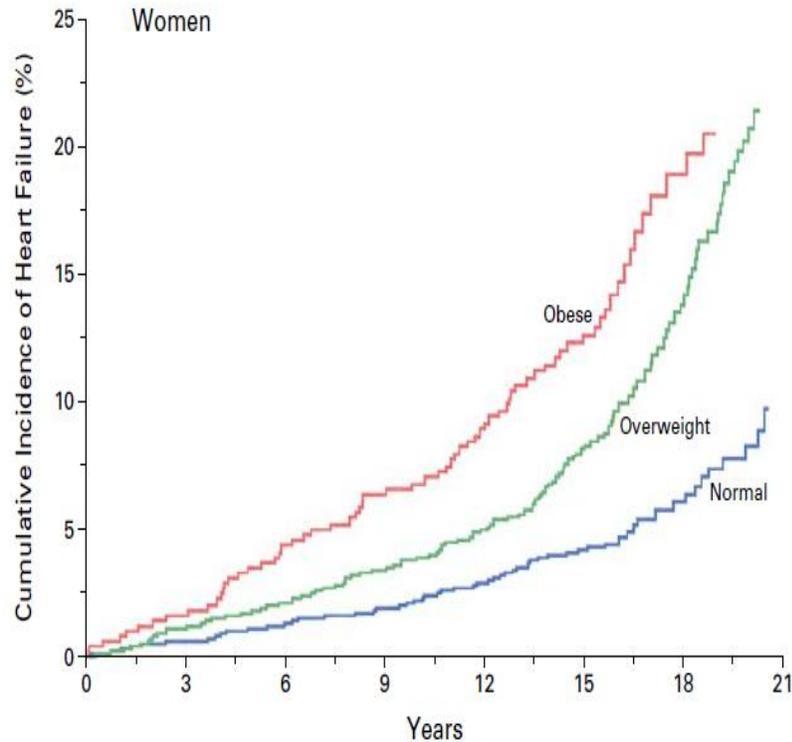
Prof. MUDr. Vojtěch Melenovský, CSc.

**Vedoucí oddělení srdečního selhání
Klinika kardiologie IKEM Praha**



Obezita a riziko srdečního selhání: Framingham study

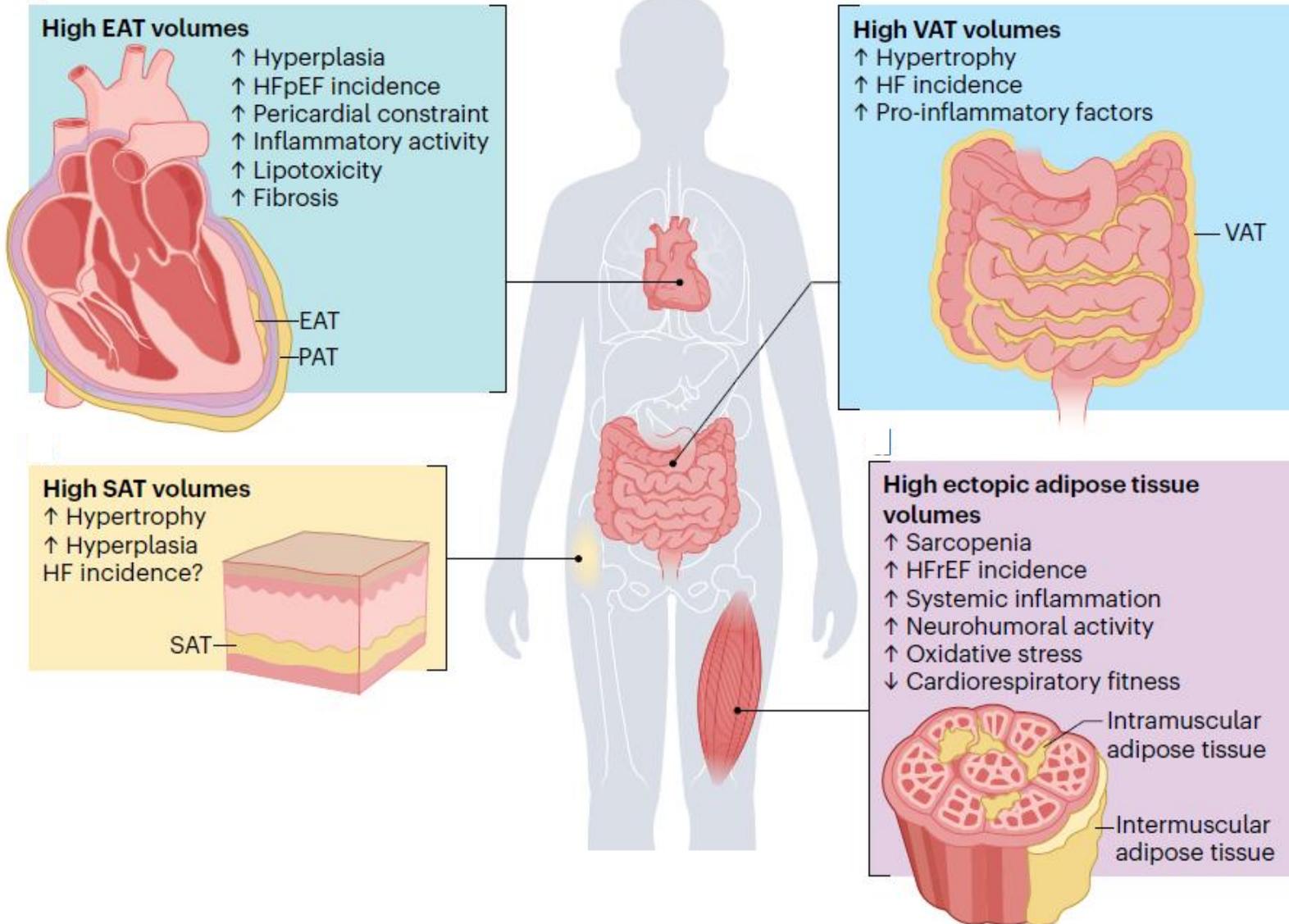
Framingham heart study, n=5881, věk 55y, 54%F
14 let f-u, HF u 496 osob



1 inkrement in BMI = zvýšení rizika HF 5% muži, 7% ženy
BMI >30 = 2x vyšší riziko HF

Obezita hlavní rizikový faktor hlavně pro HFpEF

Obezita poškozuje srdce nad rámec hypertenze, ICHS, DM



Hypervolémie

vysoké plnicí tlaky (při zátěži)

Ektopický tuk

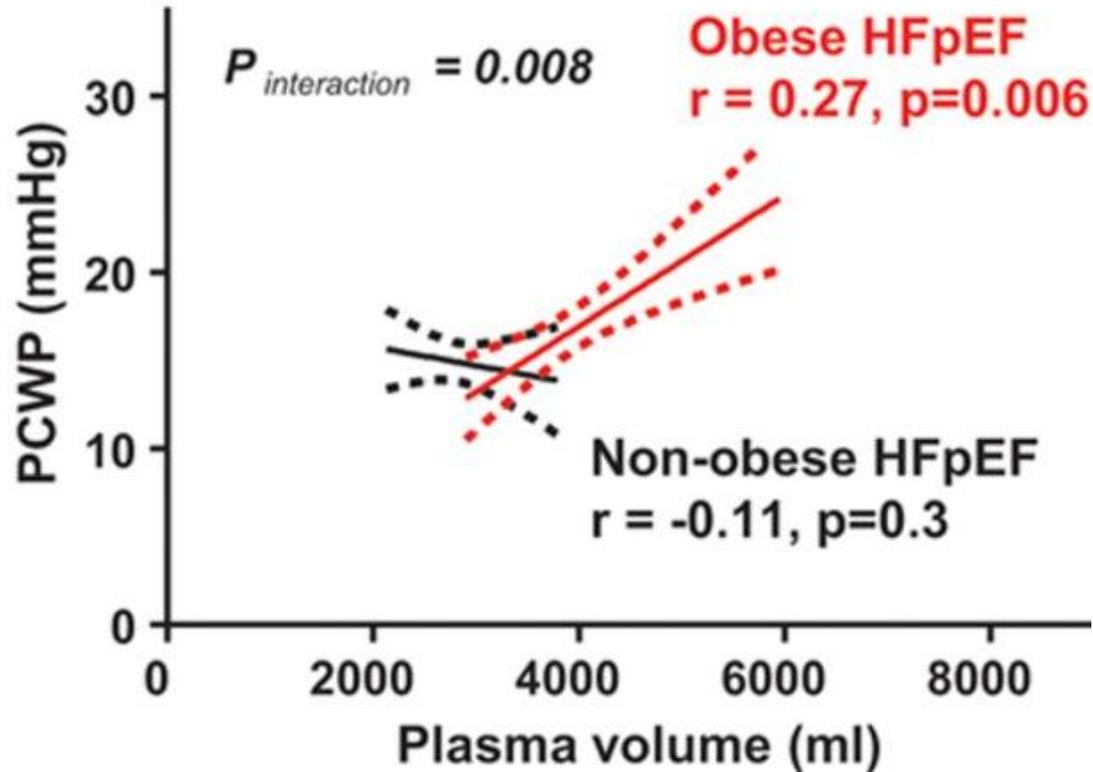
- mechanický efekt mediastinálního a epikardiálního tuku (HFpEF)

- mechanický efekt cervikálního tuku (OSA)

- steatóza jater, aktivace zánětu

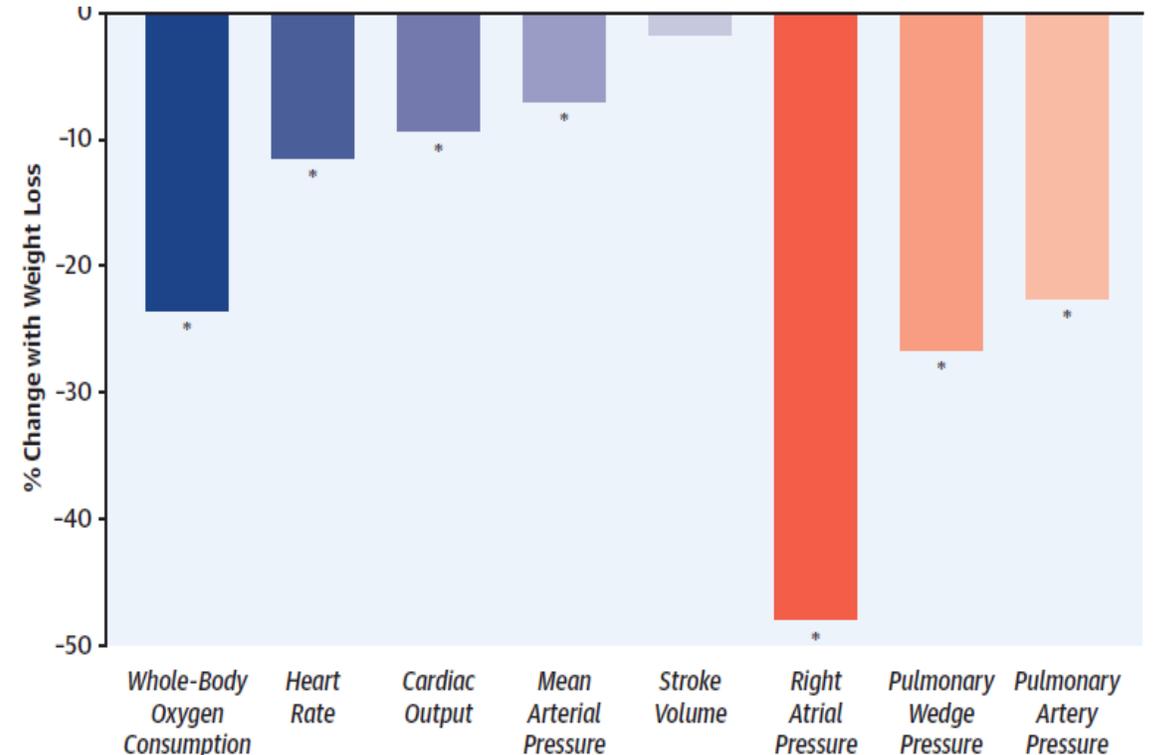
dyslipidémie, T2DM, NASH

Obezita je spojena s expanzí objemu krve



Obokata Circulation 2017

Změny hemodynamiky po redukci váhy u obezity



Reddy, Y.N.V. et al. J Am Coll Cardiol HF. 2019;7(8):678-87.

Tuk vychytává natriuretické působky: ANP, BNP
Tuk produkuje antinatriuretické působky: leptin a aldosteron

Redukce váhy vede k poklesu CVP

Terapie obezity k snížení KV rizik

Redukční dieta a modifikace životního stylu obvykle nestačí

Hypokalorická dieta 1200-1500 kcal/d ženy, 1500-1800 kcal muži
+ zvýšení pohybové aktivity cvičením ≈ 5-10% BW redukce

Vest AR: HFSA consensus on obesity and HF: J Card Fail 2019; 35: 380-400

Intensive lifestyle intervention in T2DM or obesity (Look AHEAD trial, n=5145)
1y: **8.9% vs 0.3 % BMI loss**, end: 6% vs 3.5% BW loss, No efekt na MACE: (p=0.5) a HF (p=0.1)

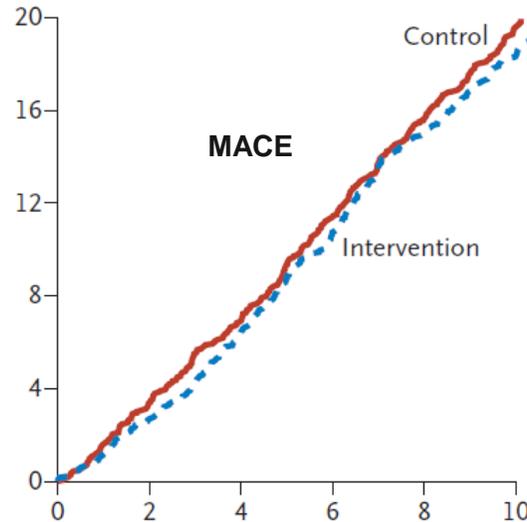
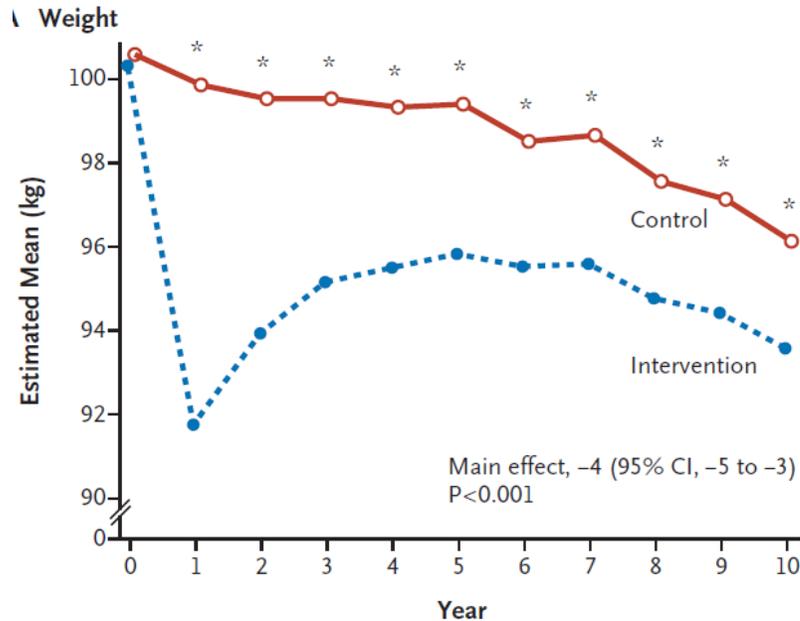


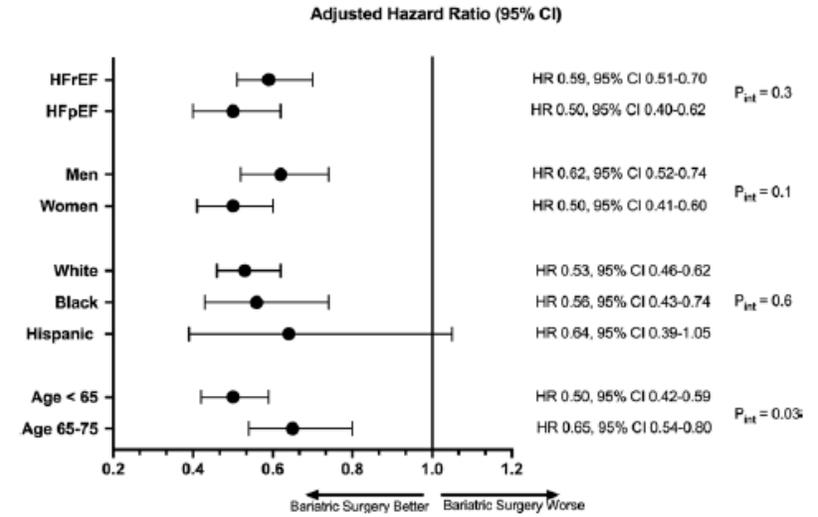
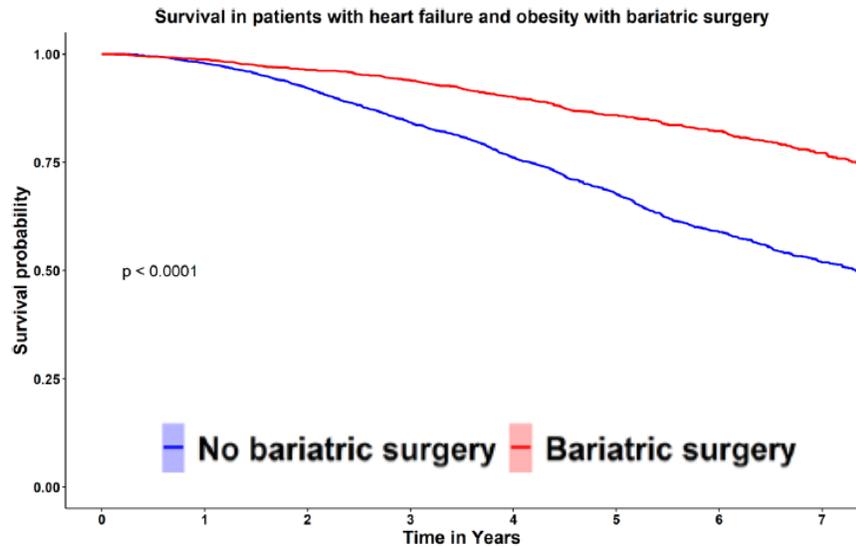
Table 2. Primary and Secondary Outcomes and Other Cardiovascular Outcomes.*

Outcome	Patients with Event no.	Control Group no. of events (rate/100 person-yr)	Intervention Group no. of events (rate/100 person-yr)	Hazard Ratio (95% CI)	P Value
Primary outcome					
Death from cardiovascular causes, nonfatal myocardial infarction, Death	821	418 (1.92)	403 (1.83)	0.95 (0.83–1.09)	0.51
Any cause	376	202 (0.86)	174 (0.73)	0.85 (0.69–1.04)	0.11
Cardiovascular cause	109	57 (0.24)	52 (0.22)	0.88 (0.61–1.29)	0.52
Myocardial infarction					
Fatal or nonfatal†	354	191 (0.84)	163 (0.71)	0.84 (0.68–1.04)	0.11
Fatal	16	11 (0.05)	5 (<0.02)	0.44 (0.15–1.26)	0.13
Nonfatal	342	183 (0.80)	159 (0.69)	0.86 (0.69–1.06)	0.16
Hospitalization for angina	390	196 (0.87)	194 (0.85)	0.97 (0.80–1.19)	0.79
Stroke	165	80 (0.34)	85 (0.36)	1.05 (0.77–1.42)	0.78
Heart failure	218	119 (0.51)	99 (0.42)	0.80 (0.61–1.04)	0.10

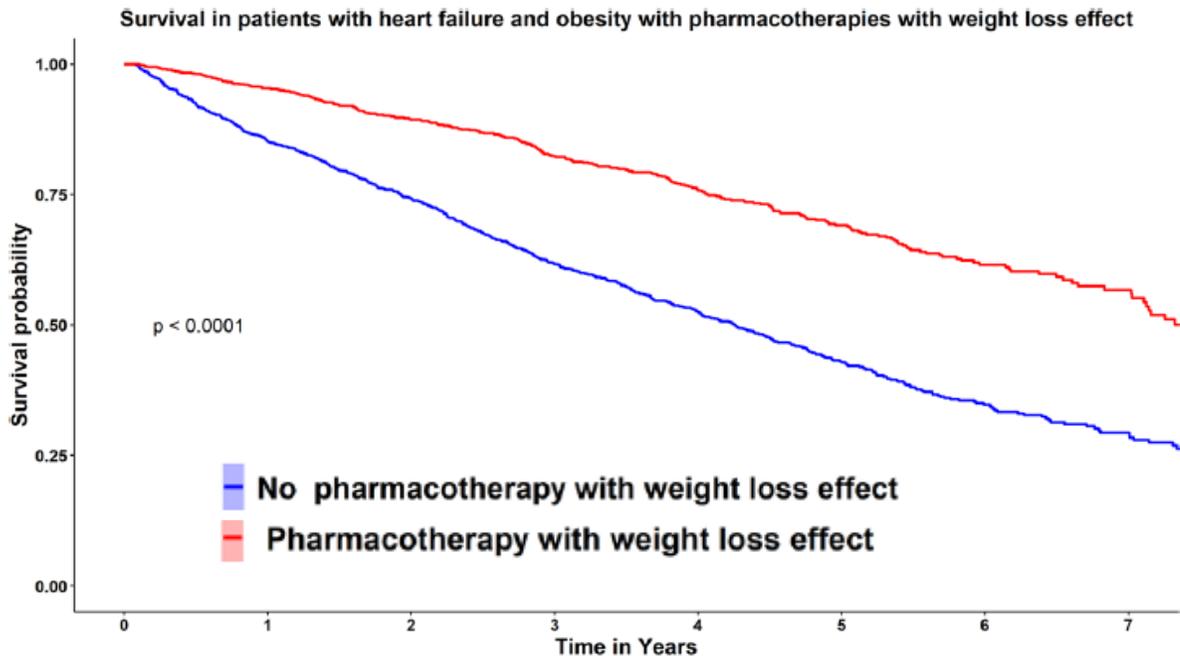
Klinický efekt diety/cvičení na riziko HF je marginální (díky malému efektu intervence)

Je nutná redukce BW >10%

Léčba obezity je u pacientů s HF asociována s nižším rizikem úmrtí



Bariatric u HF: 2-3 vyšší riziko periop mortality



Medicare analysis: 2013-2020

298 101 pts with HF and BMI>35
0.9% podstoupilo bariatrii, 4.8% WL farmakoterapii

Propensity-matched analýzy

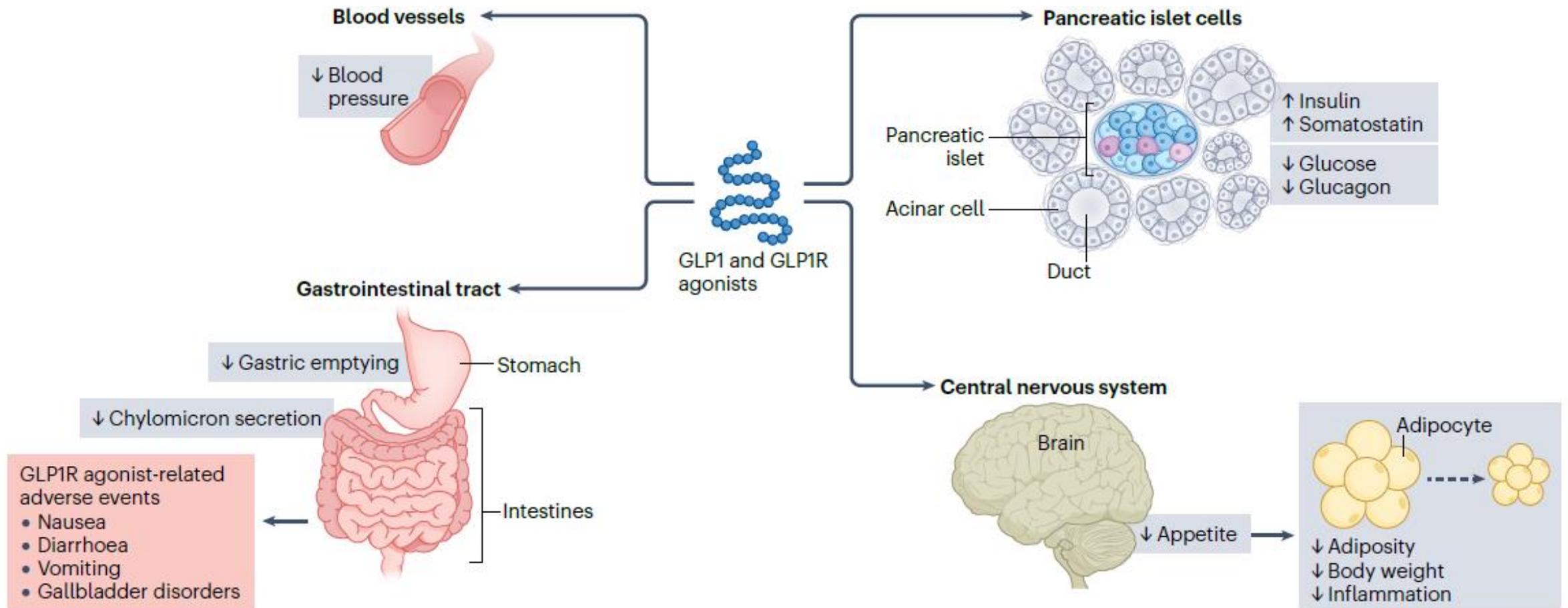
	Risk of death	Risk of HFH
Bariatric	0.55 (0.49-0.55)	0.72 (0.67-0.77)
WL farmakoterapie	0.82 (0.71-0.95)	0.87 (0.77-0.99)

Farmakoterapie obezity inkretinovými (GLP1) analogy

Glucagon-like peptide 1 (GLP1): incretin produkovaný intestinálními L-buňkami

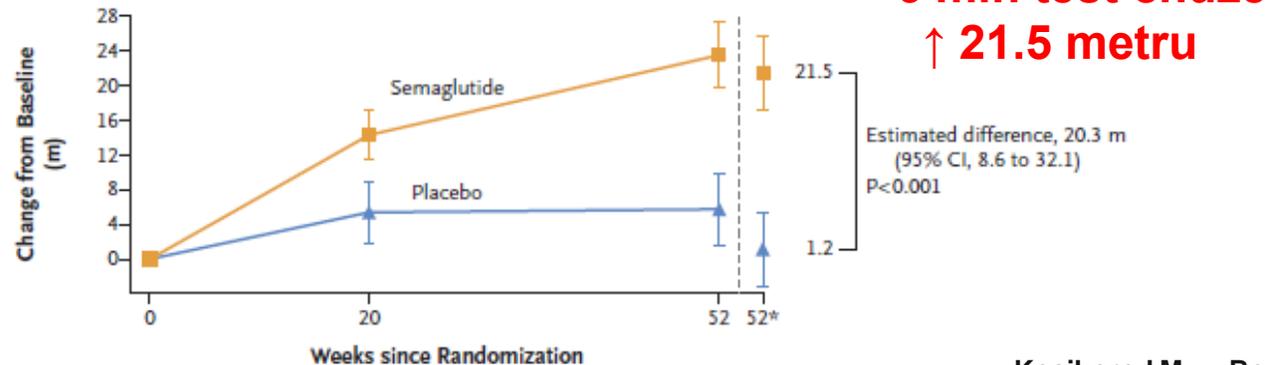
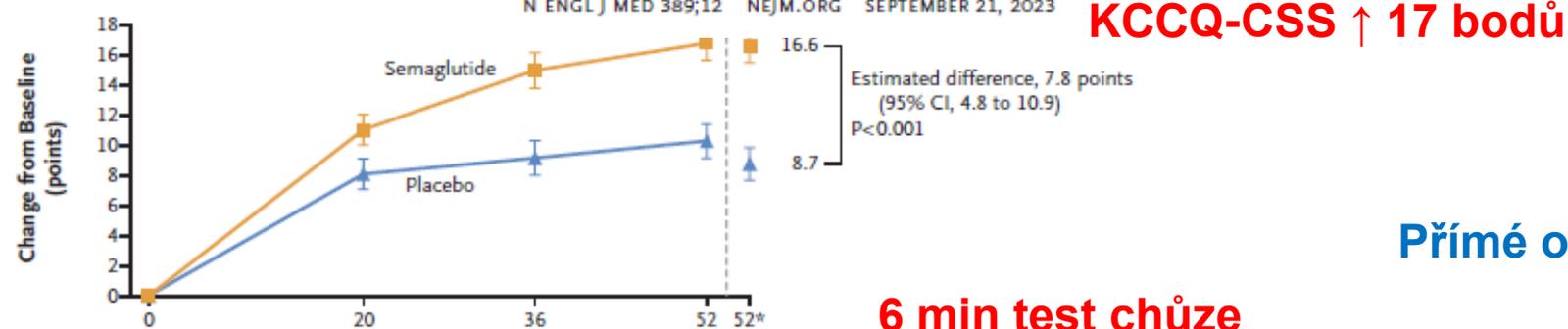
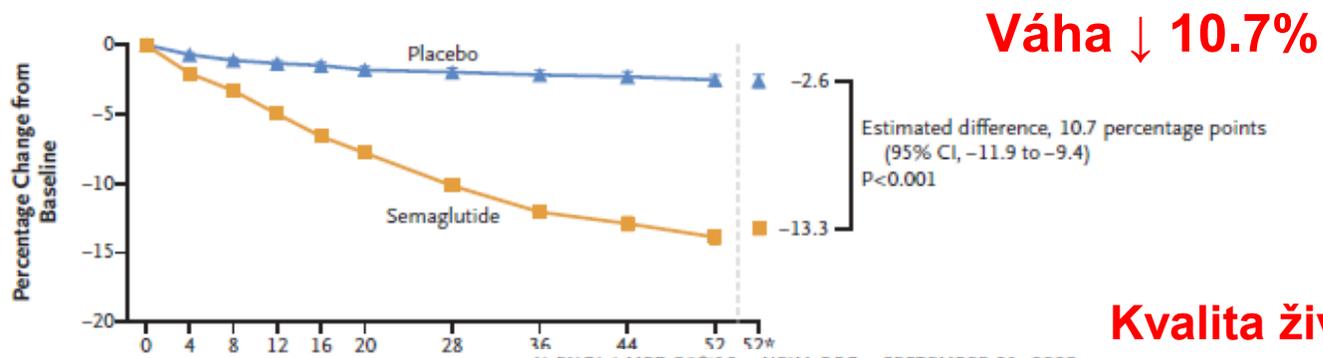
antihyperglykemický účinek (efekt na pankreas), efekt **na příjem potravy**

Hypotenze, mírný vzestup tepové frekvence (≈ 5 b/min, přímý účinek na sinusový uzel)



Semaglutid u obézních pacientů s HFpEF

STEP-HFpEF trial: Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity
529 pts s HFpEF a BMI>30, GLP-1 agonista **semaglutid** 2,4 mg/ 1 týden s.c./placebo



Přímé ovlivnění HF:

- pokles BNP ! a CRP

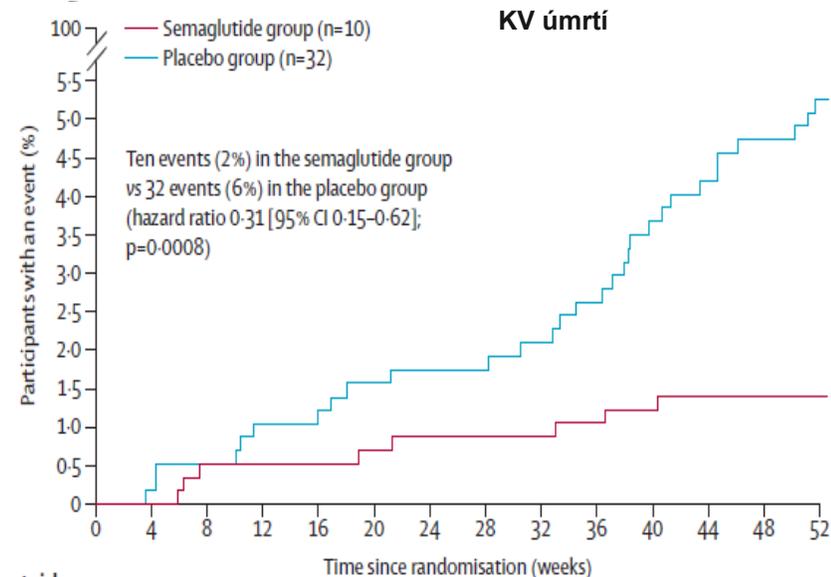
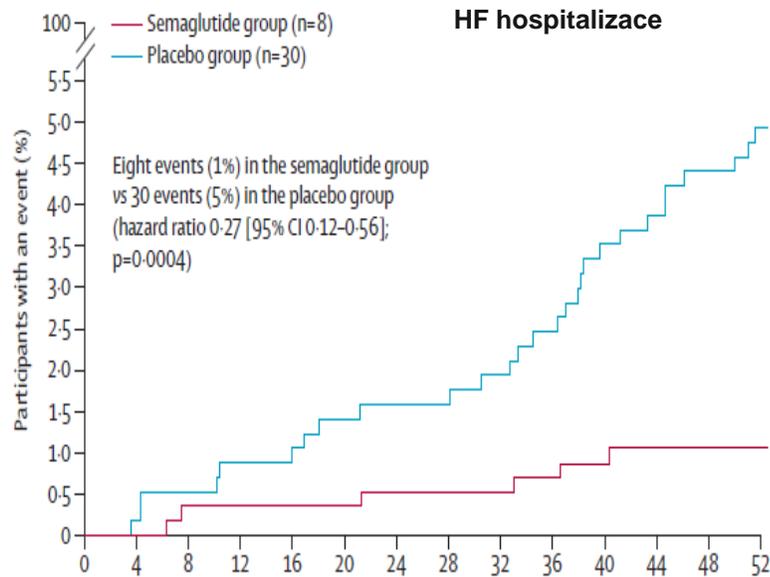
- zlepšení QoL, 6MWT předcházelo poklesu váhy

Pooled analysis STEP-HFpEF a STEP-HFpEF-DM

STEP-HFpEF-DM

Studie u obézních HFpEF s T2DM

	Semaglutide group (n=573)	Placebo group (n=572)	Estimated between-group difference (95% CI)	Odds ratio (95% CI)	p value
Dual primary endpoints					
KCCQ-CSS, points	15.0 (18.0)	7.5 (18.0)	7.5 (5.3 to 9.8)	..	<0.0001
Percentage bodyweight	-11.4% (7.1)	-3.0% (7.1)	-8.4% (-9.2 to -7.5)	..	<0.0001
Confirmatory secondary endpoints					
6-min walk distance, m	16.7 (63.2)	-0.3 (63.2)	17.1 (9.2 to 25.0)	..	<0.0001
Hierarchical composite endpoint*	1.65 (1.42 to 1.91)	<0.0001
C-reactive protein ratio (week 52 to baseline)	0.57 (0.55)	0.90 (0.86)	..	0.64 (0.56 to 0.72)†	<0.0001
Supportive secondary endpoints					
Systolic blood pressure, mm Hg	-4.6 (15.7)	-1.7 (15.7)	-2.9 (-4.9 to -0.9)	..	0.0052
Waist circumference, cm	-10.3 (8.1)	-2.6 (8.1)	-7.6 (-8.7 to -6.6)	..	<0.0001
Exploratory endpoints					
NTproBNP ratio (week 52 to baseline)	0.78 (0.65)	0.95 (0.80)	..	0.82 (0.74 to 0.91)†	0.0002
Heart failure events, per 100 patient-years	1.3	4.9	..	0.27 (0.12 to 0.56)¶	0.0004



Semaglutid: nižší výskyt HFH a CV úmrtí u obézních HFpEF pacientů

Příznivý bezpečnostní profil Semaglutidu u HFpEF

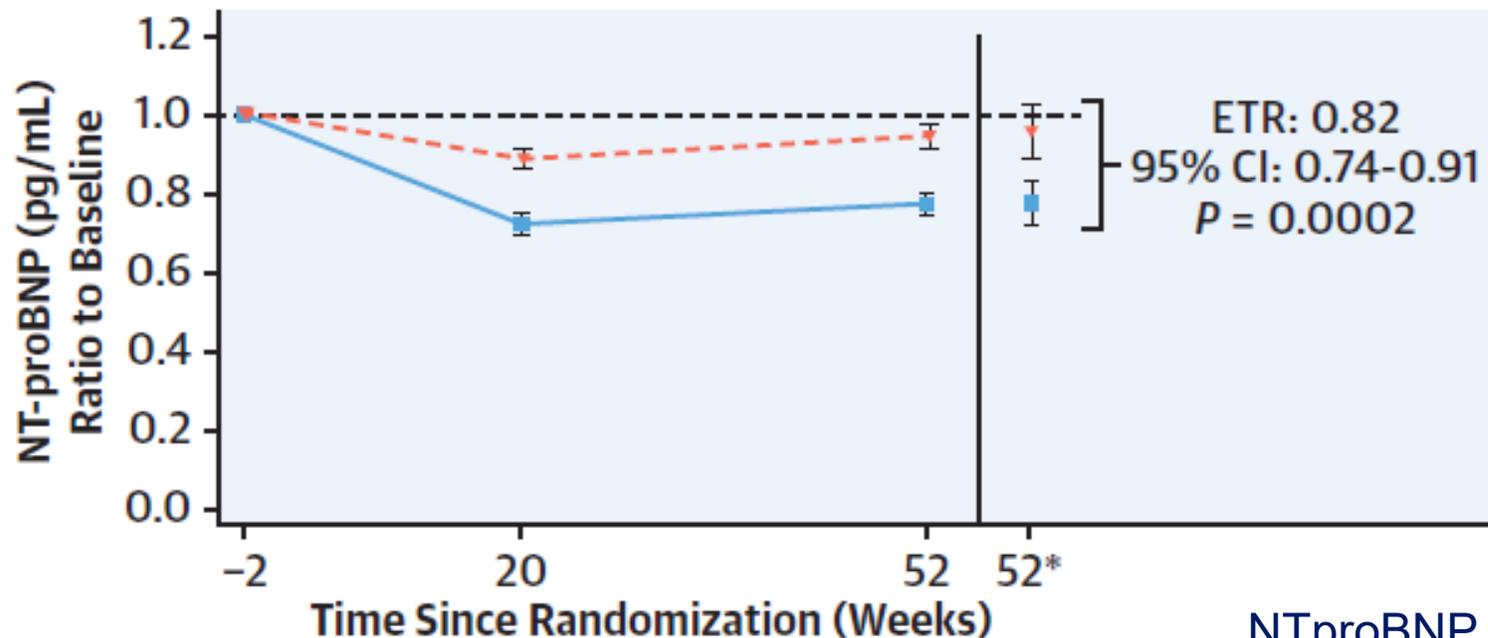
System organ class	Semaglutide 2.4 mg (n=573)			Placebo (n=572)		
	n (%)	No. of events	Events/100 PYs	n (%)	No. of events	Events/100 PYs
SAEs	90 (16)	161	28.7	159 (28)	301	52.7
SAEs leading to discontinuation of drug or placebo	12 (2)	13	2.3	17 (3)	21	3.7
GI disorders	2 (<1)	2	0.4	1 (<1)	1	0.2
AEs leading to discontinuation of drug or placebo	68 (12)	92	16.4	39 (7)	51	8.9
GI disorders	45 (8)	60	10.7	16 (3)	19	3.3
Fatal events	7 (1)	7	1.25	12 (2)	17	3.0
Most frequent SAEs*						
Cardiac disorders	26 (5)	31	5.5	70 (12)	101	17.7
Atrial fibrillation	8 (1)	8	1.4	15 (3)	20	3.5
Cardiac failure	3 (1)	3	0.5	34 (6)	43	7.5
Cardiac failure congestive	1 (<1)	1	0.2	6 (1)	6	1.1
Infections and infestations	16 (3)	22	3.9	44 (8)	60	10.5
GI disorders	12 (2)	14	2.5	12 (2)	13	2.3
Nervous system disorders	14 (2)	15	2.7	13 (2)	14	2.5
Renal and urinary disorders	8 (1)	9	1.6	12 (2)	14	2.5
Vascular disorders	7 (1)	7	1.3	7 (1)	7	1.2
Respiratory, thoracic and mediastinal	6 (1)	6	1.1	16 (3)	18	3.2
Musculoskeletal and connective tissue	9 (2)	11	2.0	12 (2)	13	2.3
Injury, poisoning and procedural	11 (2)	15	2.7	6 (1)	7	1.2
Metabolism and nutrition disorders	6 (1)	6	1.1	8 (1)	8	1.4
Hepatobiliary disorders	4 (1)	7	1.3	4 (1)	7	1.2
General disorders and administration site	2 (<1)	2	0.4	6 (1)	6	1.1
Neoplasms benign, malignant and unspecified	9 (2)	9	1.6	10 (2)	10	1.8

3x méně srdečních SAE (14x méně často HF jako SAE)

2 x méně infekcí (respirační !)

Bez rozdílů v malignitách, pankreatitidách

Semaglutid snižuje NTproBNP u HFpEF, i přes redukci váhy



Semaglutide 2.4 mg	573	539	529	573
Placebo	572	528	520	572

■ Semaglutide 2.4 mg ▾ Placebo

NTproBNP je nižší u obézních „izolovaná“ redukce váhy
Zvyšuje NTproBNP u HF

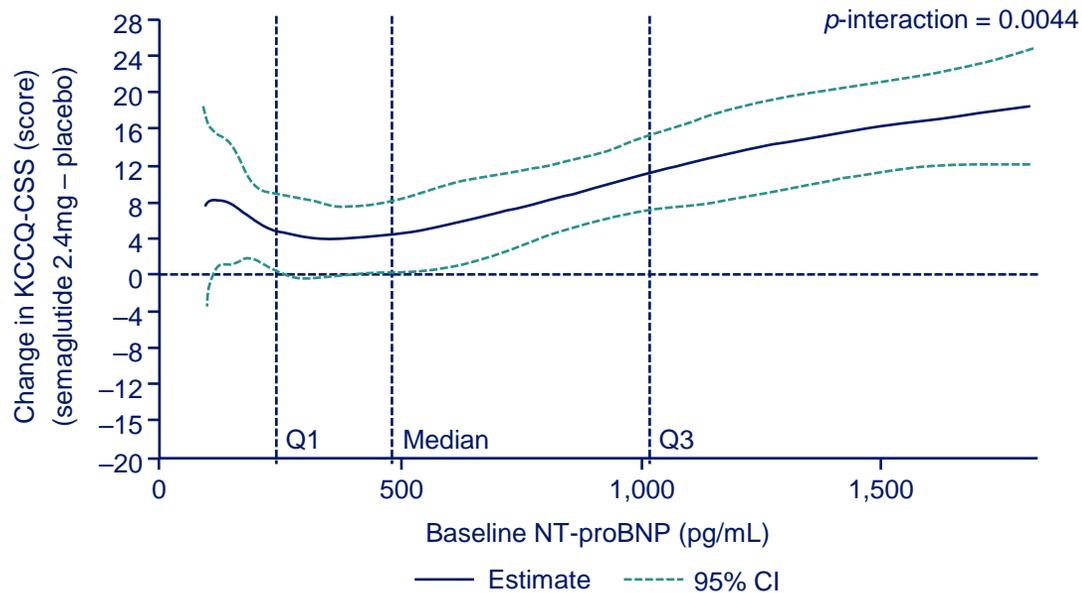
Disease-modifying effect !

Vstupní NTproBNP a efekt semaglutidu u HFpEF

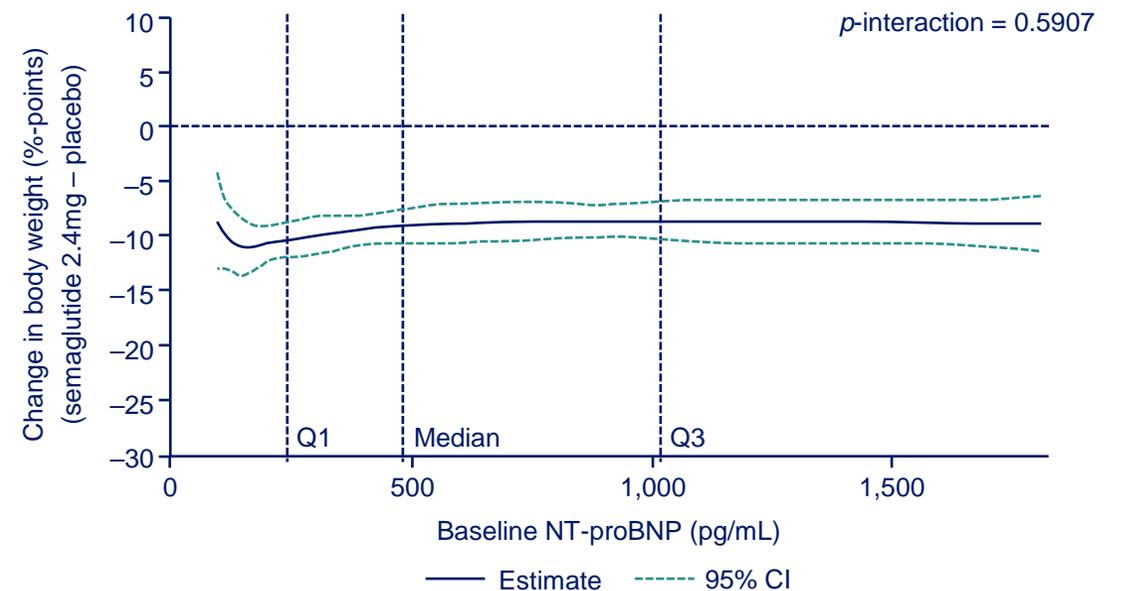
Pacienti s vyššími hladinami NTproBNP, měli větší výraznější efekt semaglutidu na QoL, ačkoliv efekt na váhu byl stejný

- více nemocní pacienti mají větší symptomatický benefit ze semaglutidu
- efekt na QoL není jen o redukci váhy (disease-modifying efekty ?)

Change in KCCQ-CSS from baseline to week 52 across NT-proBNP tertiles



Change in body weight from baseline to week 52 across NT-proBNP tertiles

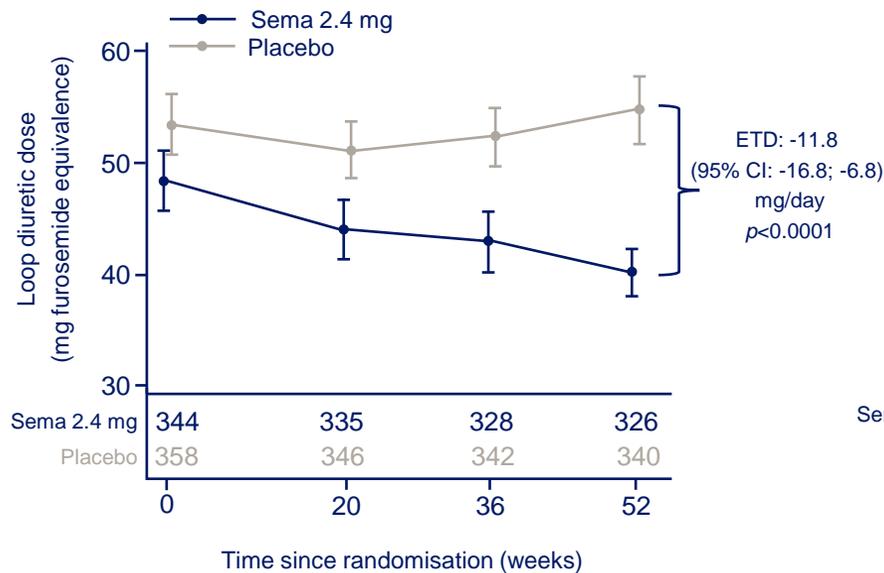


Zlepšení QoL není jen o změně váhy

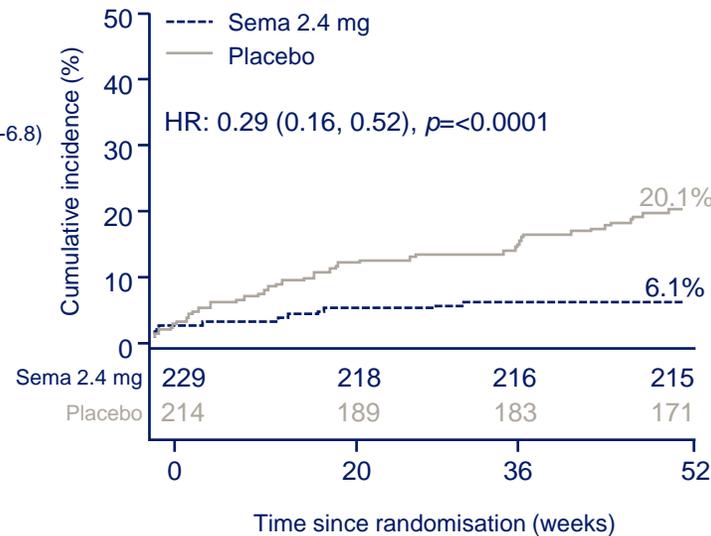
Léčba semaglutidem a dávky diuretik u HFpEF ve studii STEP-HFpEF

Léčba semaglutidem vedla časteji k nutnosti redukovat dávku furosemidu

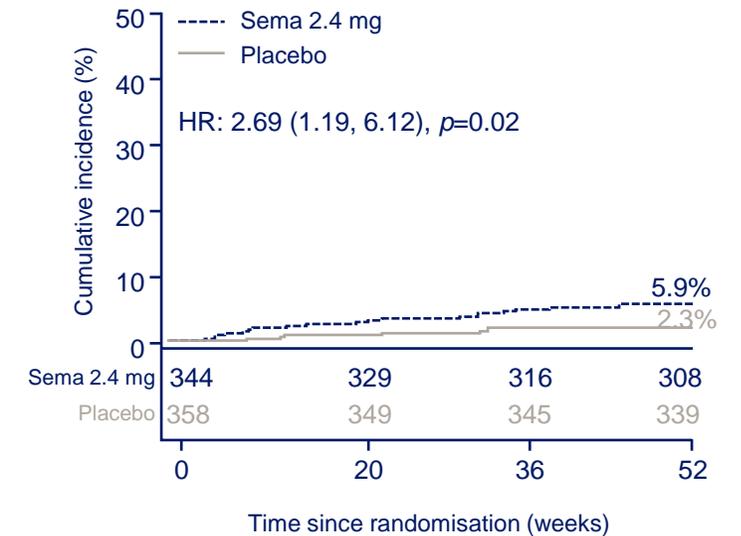
Loop diuretic dose from baseline to 52 weeks



New loop diuretics initiations among baseline non-users



Loop diuretics discontinuations among baseline users

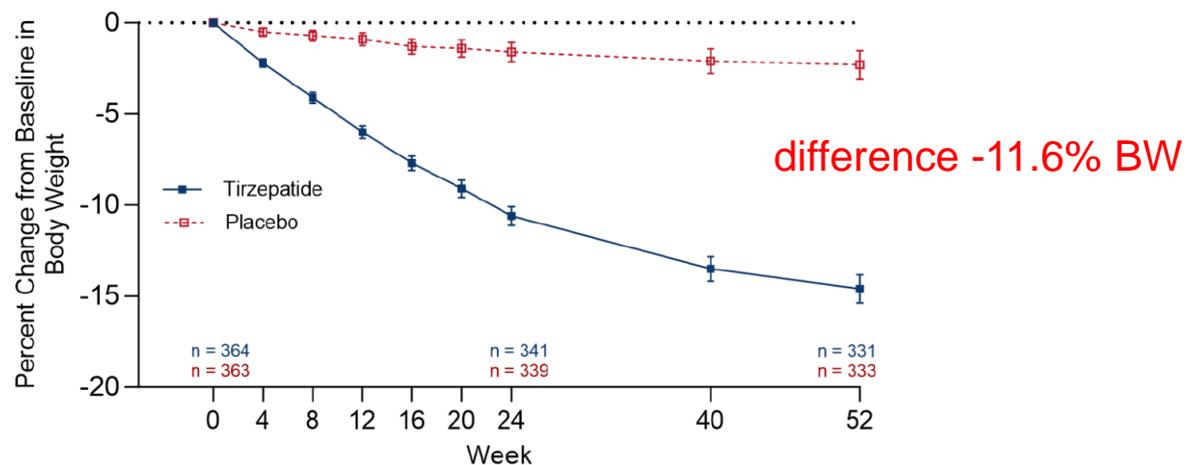


Tirzepatid u obézních pacientů s HFpEF

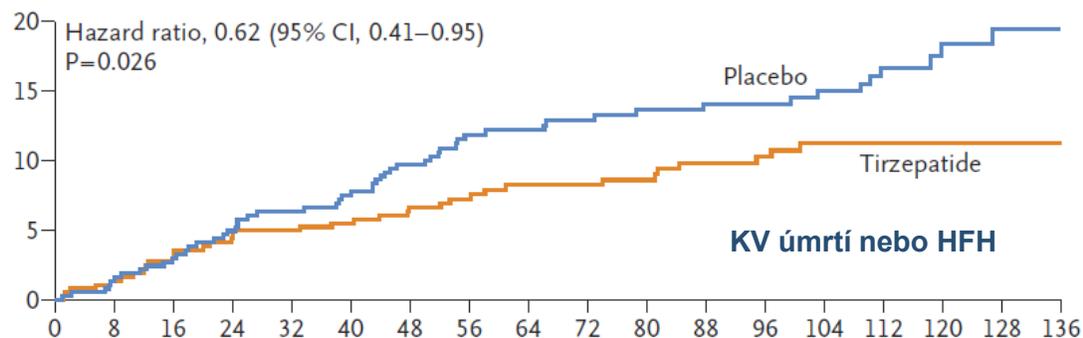
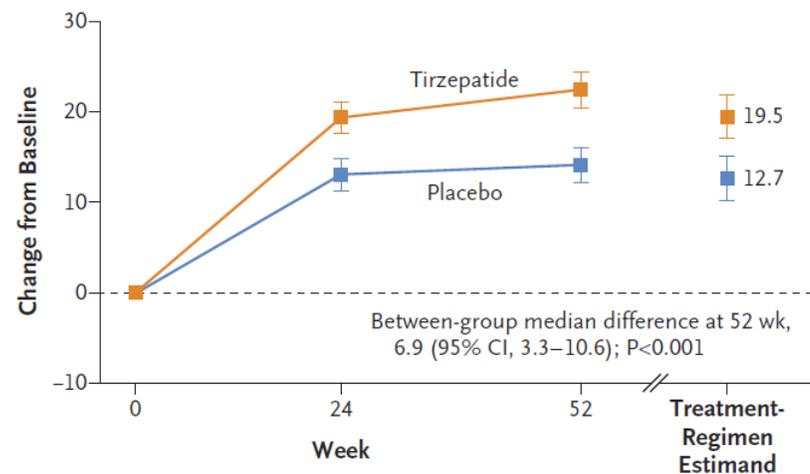
Tirzepatide, MOUNJARO

Duální agonista receptoru GLP-1 a GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide)

SUMMIT trial: n=731 obézních (BMI > 30) HFpEF pacientů, Tirzepatid 15 mg či placebo 1x týdně s.c., 1 rok

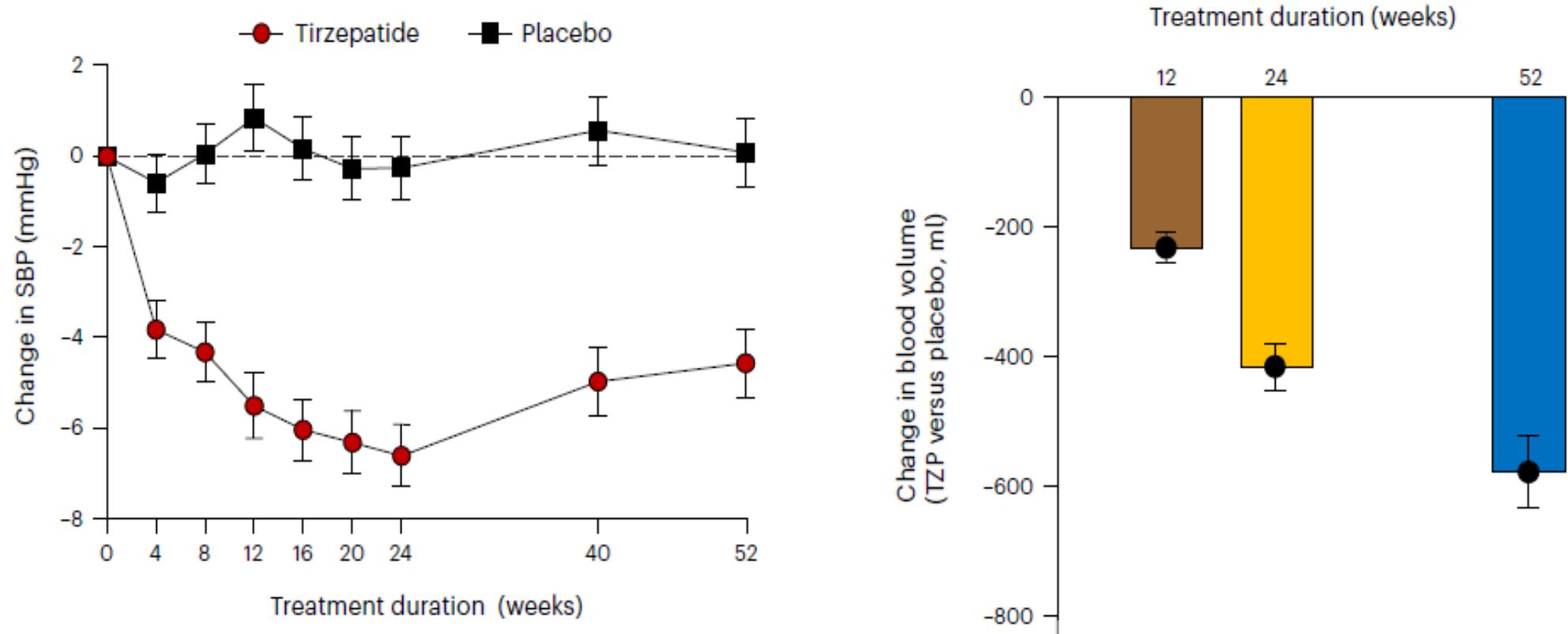


Kvalita života: KCCQ dotazník



Tirzepatid u obézních pacientů s HFpEF

Subanalýza SUMMIT: Efekt na SBP, objem cirkulující krve, UACR nastává rychleji než redukce váhy



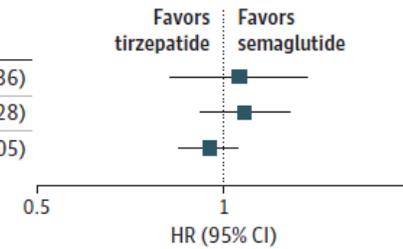
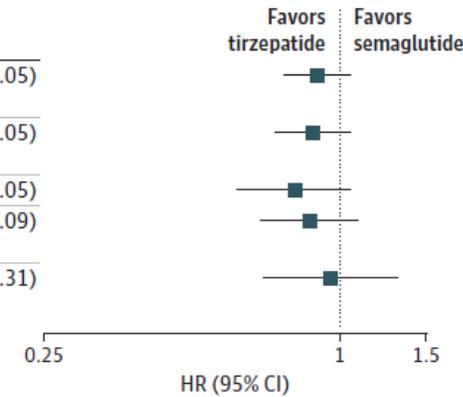
Profil účinků podobný u tirzepatidu podobný jako u sema

Semaglutid nebo tirzepatid u HFpEF, Medicare data

Analýza pacientů s HFpEF (splňující kritéria studií STEP-HFpEF či SUMMIT) kteří nově dostali semaglutid, tirzepatid nebo sitagliptin (placebo proxy)

Secondary end point	1-Year risk, % (95% CI)		Risk difference	HR (95% CI)
	Tirzepatide	Semaglutide		
Hospitalization for heart failure, urgent visit, or all-cause mortality	5.50 (4.82-6.26)	5.56 (4.85-6.36)	-0.06 (-1.04 to -0.94)	0.90 (0.77-1.05)
Hospitalization for heart failure or urgent visit	4.21 (3.62-4.90)	4.31 (3.69-5.04)	-0.10 (-0.97 to 0.14)	0.88 (0.74-1.05)
Hospitalization for heart failure	1.96 (1.57-2.45)	2.10 (1.69-2.62)	-0.14 (-0.79 to 0.48)	0.81 (0.62-1.05)
Urgent visit (requiring intravenous diuretics)	2.60 (2.14-3.17)	2.84 (2.32-3.47)	-0.24 (-0.99 to 0.49)	0.87 (0.69-1.09)
All-cause mortality	1.49 (1.16-1.92)	1.49 (1.14-1.95)	0.00 (-0.51 to 0.54)	0.96 (0.70-1.31)

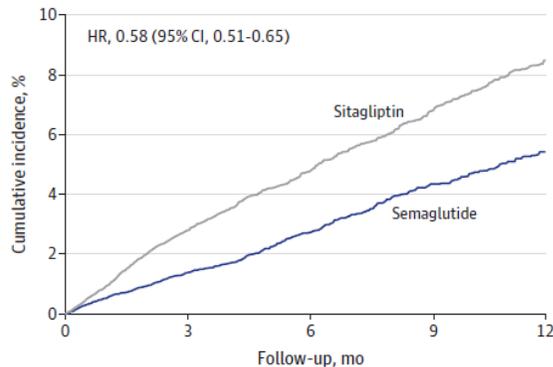
Safety end point	1-Year risk, % (95% CI)		Risk difference	HR (95% CI)
	Tirzepatide	Semaglutide		
Gastrointestinal adverse events	2.10 (1.71-2.57)	1.86 (1.48-2.33)	0.24 (-0.36 to 0.84)	1.06 (0.82-1.36)
Serious bacterial infections	4.68 (4.09-5.35)	4.46 (3.82-5.21)	0.22 (-0.67 to 1.20)	1.08 (0.92-1.28)
Urinary tract infections	11.25 (10.36-12.21)	11.98 (10.96-13.08)	-0.73 (-2.10 to 0.75)	0.95 (0.85-1.05)



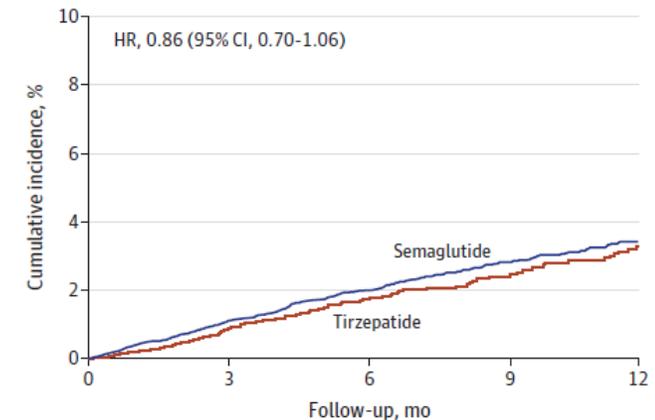
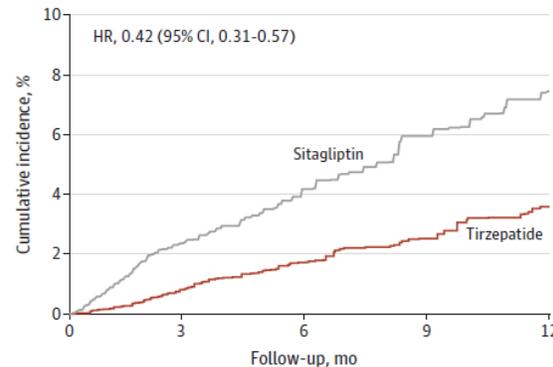
GLP1RA: 40% redukce HF hospitalizace či úmrtí

JAMA. doi:10.1001/jama.2025.14092
Published online August 31, 2025.

A Semaglutide vs sitagliptin



B Tirzepatide vs sitagliptin



Jaké další léky proti obezitě jsou aktuálně testovány ?

Medication	Mechanism of Action	Administration	Ongoing Trials		
			Name	Population	Endpoints
Semaglutide	GLP-1RA	Oral	SOUL NCT03914326	9,650 persons with T2DM and either CKD or ASCVD (no BMI requirement)	14% reduction in a composite of cardiovascular death, nonfatal MI and nonfatal stroke ¹⁶¹
Semaglutide	GLP-1RA	Subcutaneous	CAMEO-SEMA NCT05371496	81 persons with BMI ≥ 30 kg/m ² and HFpEF	Change in PCWP during exercise Estimated completion, August 2026
Tirzepatide	GLP-1R/GIP RA	Subcutaneous	SURMOUNT-MMO NCT05556512	15,374 persons with BMI ≥ 27 kg/m ² and established atherosclerotic disease	Composite endpoint of death, MI, stroke, coronary revascularization and HF Estimated completion, October 2027
			SURPASS-CVOT NCT04255433	13,299 persons with BMI ≥ 25 kg/m ² and established ASCVD (vs dulaglutide)	Noninferiority study for a composite of cardiovascular death, MI, and stroke Estimated completion, June 2025
Cagrilintide/ semaglutide	GLP-1RA/ amylin analogue	Subcutaneous	REDEFINE 3 NCT05669755	Goal 7,000 persons with BMI ≥ 25 kg/m ² and ASCVD	Cardiovascular death, nonfatal MI, nonfatal stroke Estimated completion, October 2027
Orforglipron	GLP-1RA	Oral	ACHIEVE-4 NCT05803421	2,649 persons with BMI ≥ 25 kg/m ² and T2DM with ASCVD or CKD (vs insulin glargine)	Composite outcome of cardiovascular death, HF event, nonfatal MI, nonfatal stroke, and hospitalization for unstable angina Estimated completion, January 2026
Danuglipron	GLP-1RA	Oral	NCT04707313	628 persons with BMI ≥ 30 kg/m ² without T2DM	Not published, reported 11.7% weight loss at 32 wk in persons with obesity and without T2DM; 50% discontinuation
Dapigliptide	GLP-1/GLP-2 RAs	Subcutaneous	DREAM NCT05788601	54 persons with BMI ≥ 30 kg/m ²	Not published; mean weight loss of up to 4.3% after 12 wk
Survodutide	GLP1-R/GCG RA	Subcutaneous	SYNCHRONIZE-CVOT NCT06077864	4,935 persons with BMI ≥ 27 kg/m ² with ASCVD or 2 weight-related complications; or BMI ≥ 30 kg/m ² with ASCVD or CKD or 2 weight-related complications	Composite outcome of cardiovascular death, nonfatal stroke, nonfatal MI, coronary revascularization or HF event Estimated completion, July 2026
Retatrutide	GLP-1/GIP/GCG RA	Subcutaneous	TRIUMPH-3 NCT05882045	Goal 1,800 persons with BMI ≥ 35 kg/m ² and ASCVD	Change in BMI Estimated completion, February 2026
Maridebart cafraglutide	GIP-RA and 2 GLP-1RAs	Subcutaneous (dosing monthly or less)	Maritime Program NCT05669599	592 persons with BMI ≥ 30 kg/m ² or BMI ≥ 27 kg/m ² with 1 weight-related comorbidity	Not published, reported ~20% weight reduction without plateau at 52 wk; 11% discontinuation
Pemvidutide	GLP-1/GCG RA	Subcutaneous	MOMENTUM NCT05295875	391 persons with BMI ≥ 30 kg/m ² or BMI ≥ 27 kg/m ² with at least 1 obesity-related comorbidity and without T2DM	Not published, 15.6% weight loss at 48 wk, 78% from adipose tissue
HU6	Controlled metabolic accelerator	Oral	HuMAIN-HFpEF NCT05284617	66 persons aged ≥ 30 y with BMI ≥ 30 kg/m ²	Reduction in body weight, total fat mass, and visceral adiposity while sparing skeletal muscle without improvement in peak volume of oxygen consumption ¹⁶²

GLP1RA+ amylin

glipron=„small molecule“
oral GLPRA agonist

GLP1+GIP+glucagon RA

GLP1RA+GIP-antagonist

Vysoké BMI u HFpEF: vyšší relativní efektivita MRA

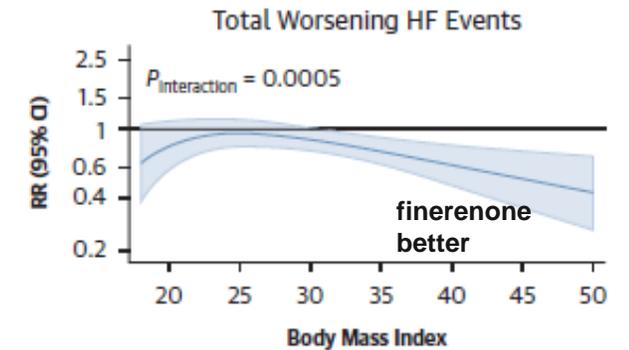
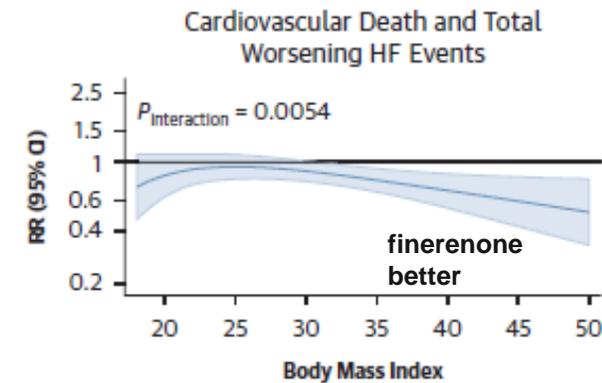
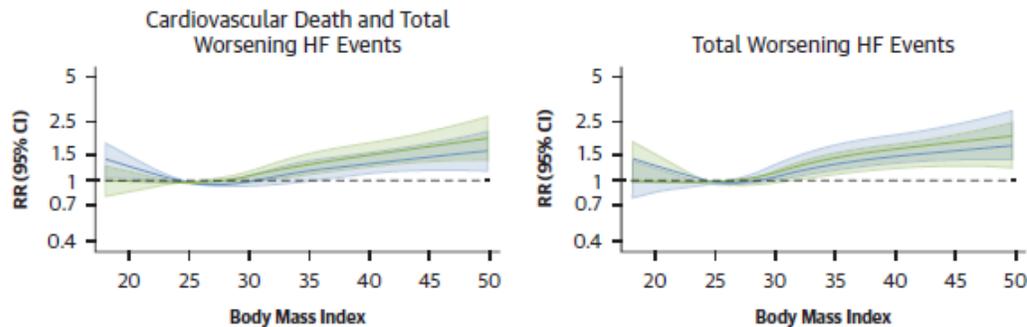
Finerenone, Obesity, and Heart Failure With Mildly Reduced/Preserved Ejection Fraction

Prespecified Analysis of FINEARTS-HF

FINEARTS: 6001 pac. S HFpEF NYHA II-IV, SOC + finerenon (MRA) vs placebo

S rostoucím BMI stoupala efektivita finerenonu proti placebu

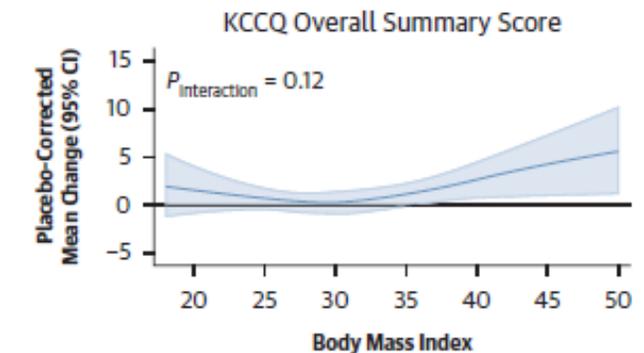
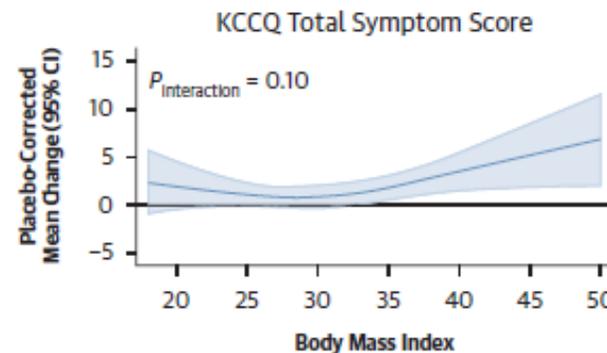
Vysoký BMI spojen s vyšším rizikem HFH



Tuk vychytává natriuretické působky: ANP, BNP

Tuk produkuje antinatriuretické působky: leptin a aldosteron

expanze objemu krve, vyšší riziko HFH

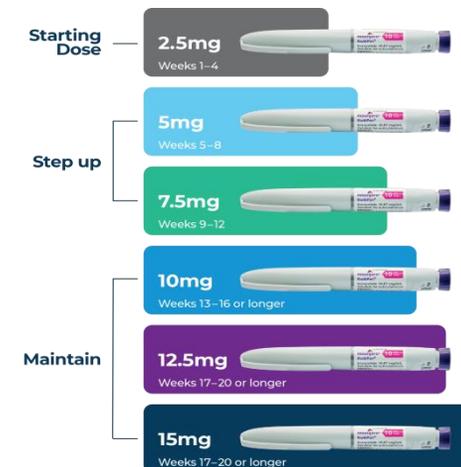
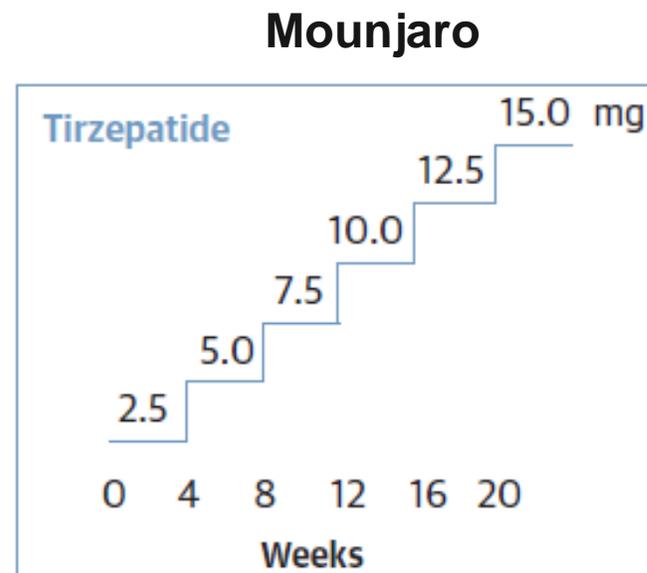
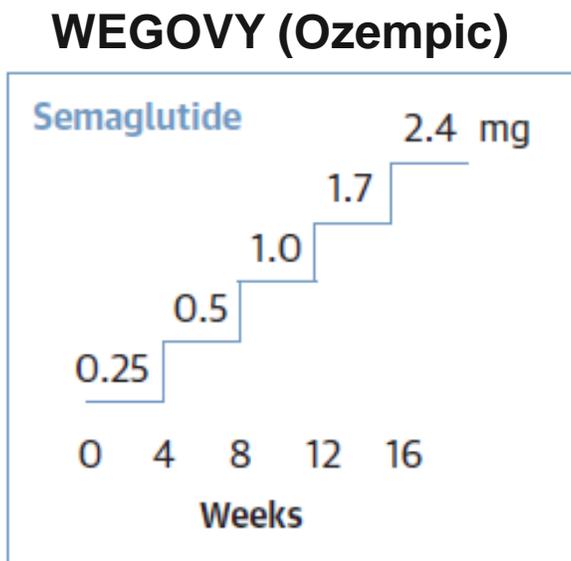
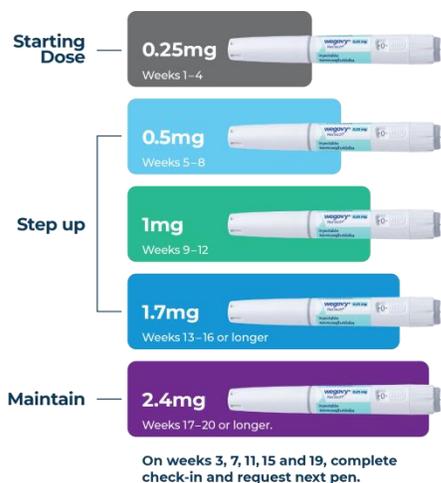


Komu a jak GLP1-RA u pacientů s HF

Kdo jsou pacienti s HF vhodní k GLP1RA terapii

- Pacienti s HFpEF (HFrEF) s BMI > 35, nebo >30 s komorbiditami u kterých lze čekat zlepšení (T2DM, OSA)
- Účastní se léčby u nutricionisty/dietní sestry a sníží se změnit životní styl
- Stabilní srdeční selhání (bez poklesu váhy či komor. arytmií), s ICD u HFrEF
- Bez anamnézy pankreatitidy
- Bez anamnézy T1DM či diabetické ketoacidózy
- Bez anamnézy MEN2 či medulárního karcinomu v rodině (signál z exp. studií, neprokázáno na lidech)

Terapie GLP1RA u obézních pacientů s HF



Může předepsat PL, kardiolog, internista, diabetolog.

Není hrazeno ze zdravotního pojištění (cena měsíc léčby 3600-10 000 Kč), s.c. 1x / týden perem

Tipy a triky:

Velmi pozvolná titrace dávky á 1 měsíc

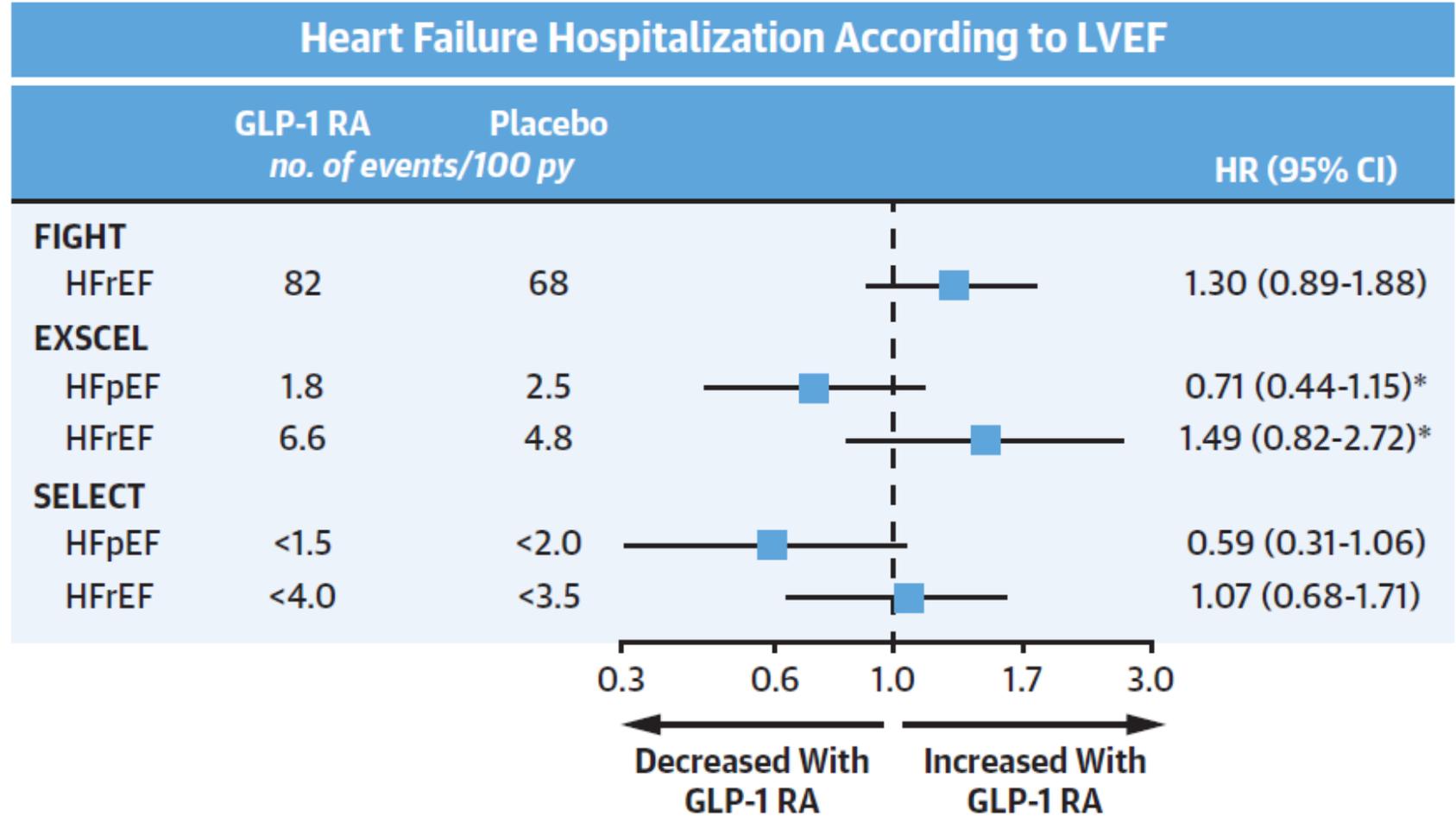
Omezení velikosti porcí jídla (porce co se vejdu na dlaň) – prevence nauzey a zvracení

Začít s pravidelným pohybem (chůze > 10000 kroků/den): prevence sarkopenie, prevence rebound po vysazení

Kontroly u kardiologa s adjustací ostatních léků (snížení dávek diuretik, antihypertenzní terapie, inzulínu či PAD !)

GLP1-RA u HFrEF

Should the SELECT Trial
Make Us Comfortable Using
GLP-1 Receptor Agonists in HFrEF?



Léčba obezity u pokročilého HFrEF pomocí GLP-1 ?

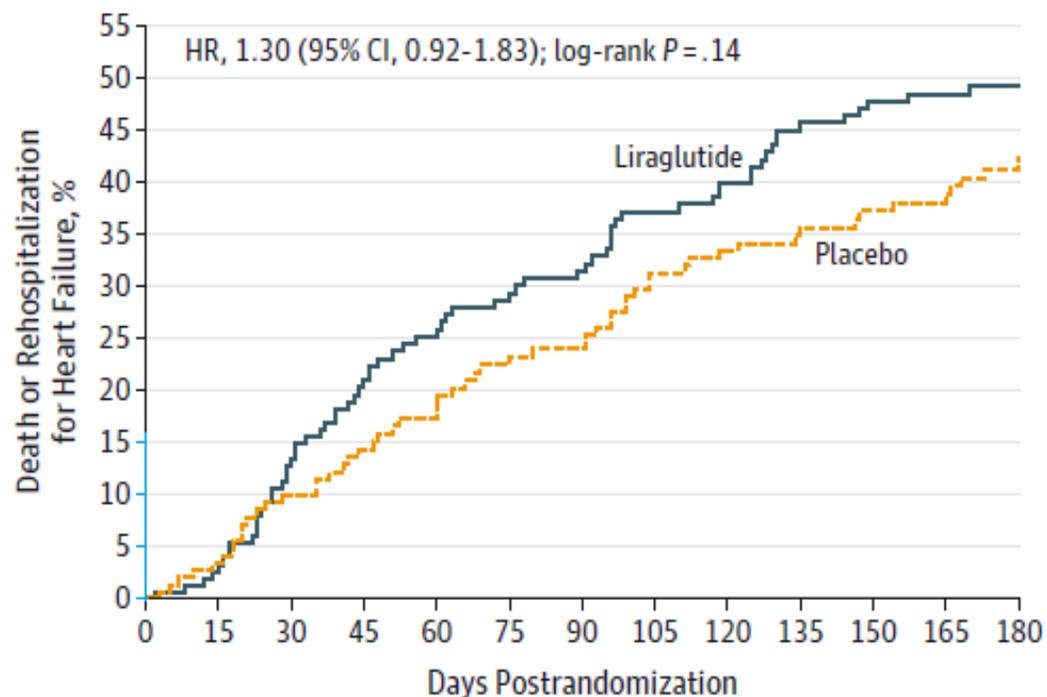
JAMA | Original Investigation

Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction A Randomized Clinical Trial

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS Phase 2, double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial of patients with established heart failure and reduced LVEF who were recently hospitalized. Patients were enrolled between August 2013 and March 2015 at 24 US sites.

INTERVENTIONS The GLP-1 agonist liraglutide (n = 154) or placebo (n = 146) via a daily subcutaneous injection; study drug was advanced to a dosage of 1.8 mg/d during the first 30 days as tolerated and continued for 180 days.

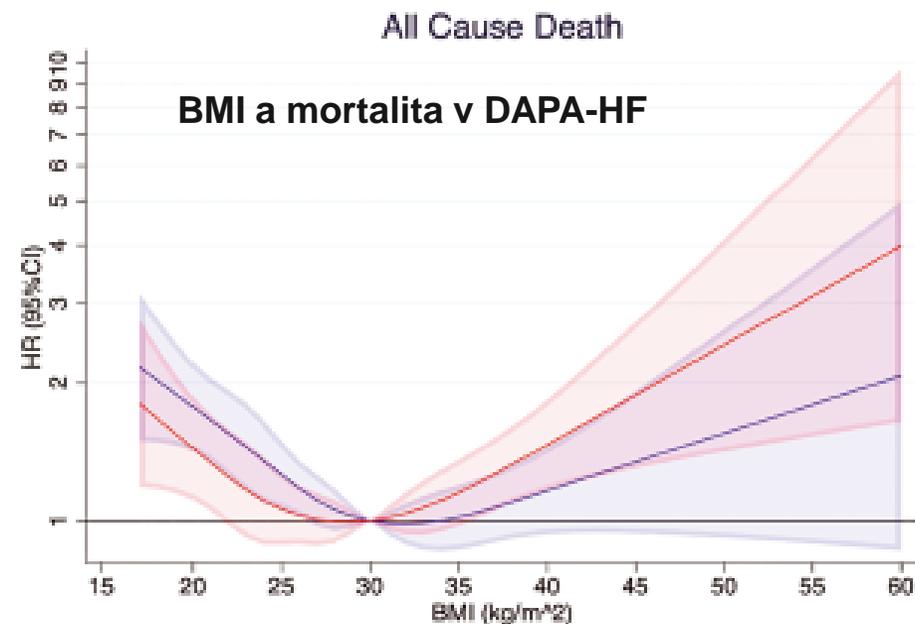
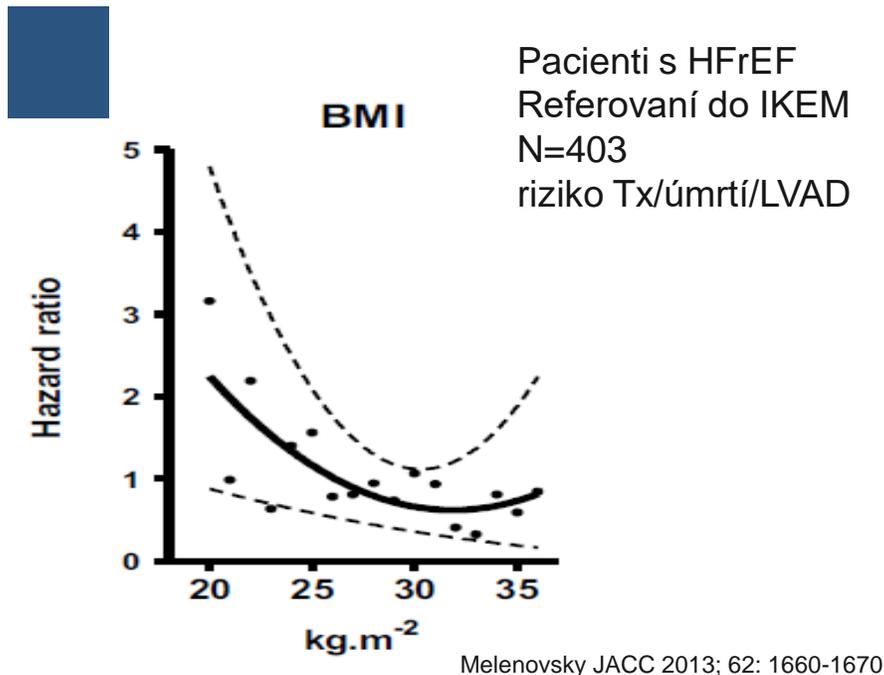
Time to death or rehospitalization for heart failure



- Velmi nemocná populace (10% mortalita za 180 dní)
- preTx HFrEF populace, BMI 31
 - cíl nebyla obezita, ale inzulinorezistence

Vyšší výskyt arytmií (Afib, VT) v GLPRA1

Obezita u pacientů s pokročilým HF (rEF?)



Obesity paradox u pacientů s již přítomným HF

- nejlepší prognózu mají pacienti s nadváhou/mírnou obezitou: BMI ~ 30-33 kg/m²
- neúmyslný pokles váhy je spojen s nepříznivou prognózou platí to i u HFpEF, ale i CHOPN či CKD

Pacienti s ChSS a BMI < 30 nejspíš prognosticky neprofitují z redukce váhy

Parametry centrální obezity (waist-height ratio) mají lineární vztah k mortalitě

Jak léčit HF u obezních pacientů

Diagnostika HF obtížná (podobné symptomy, omezená vyšetřitelnost): HF jen poddiagnostikováno

Většina obezních pacientů s HF má HFpEF

NTproBNP nižší než by odpovídalo hemodynamice (rule-in NTproBNP >220 in BMI>35)

Obezita je spojena se zvýšeným objemem cirkulující krve – vyšší RA a PCWP, více MiR, TR

Obézní pacienti s HFpEF mají větší benefit z MRA

Vysoká prevalence OSA a hypertenze (léčba OSA může zlepšit hypertenzi)

BMI > 35 je relativní KI transplantace, BMI > 40 je absolutní KI transplantace

výsledky LVAD u BMI > 40 jsou také inferiorní

S řešením obezity nečekat až do fáze pokročilého HF

Samovolný pokles váhy > 5% 6 měsíců (i přes přetrvávající vyšší BMI) je známkou kardiální kachexie

Děkuji za pozornost

vojtech.melenovsky@ikem.cz