

PHYSICAL ACTIVITY AND HEART FAILURE OF PRESERVED LEFT VENTRICULAR EJECTION FRACTION

Lidija Mikić¹, Marija Babić², Arsen Ristić^{2,3}, Nataša Marković Nikolić^{1,3}, Stanimir Stojiljković⁴,
Marija Macura⁴, Dejana Popović^{2,5}

¹Zvezdara Clinical Hospital Center, Belgrade, Serbia

²University Clinical Center of Serbia,

³Faculty of Medicine, University of Belgrade, Serbia

⁴Faculty of Sport and Physical Education, University of Belgrade, Serbia

⁵Faculty of Pharmacy, University of Belgrade, Serbia

Abstract

Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction (HFpEF) is a clinical syndrome in which the structure and the function of the heart are damaged, with stiffness of the heart muscle, increased pressures in diastole and in the pulmonary circulation. The latest understanding of HFpEF is that it is a systemic disease of the microcirculation with chronic inflammation and impaired cellular metabolism. The aim of this review was to determine the association between physical activity and HFpEF based on the available research. By summarizing the literature data, it was shown that a sedentary lifestyle represents a risk factor for HFpEF and that continuous physical activity prevents the occurrence of HFpEF, while in patients already suffering from HFpEF it increases functional capacity, as well as the quality of life, mainly due to the improvement of peripheral muscles oxidative metabolism. The impact of physical activity on improving the diastolic function of the heart in people with heart failure is still under research. Patients with HFpEF usually have poor exercise tolerance, thus an individualized prescription of physical activity is indicated in accordance with their capabilities, preferably a combination of aerobic training, strength exercises, balance and an adequate diet. The gold standard for the assessment of aerobic capacity is the cardiopulmonary exercise test, which allows the measurement of oxygen consumption, maximum heart rate, the first and the second anaerobic thresholds, parameters needed for dosing the intensity of physical exercise.

Key words: HFPEF / FUNCTIONAL CAPACITY / CARDIOPULMONARY EXERCISE TESTING / SEDENTARY LIFESTYLE / EXERCISE

Correspondence with the authors: Lidija Mikić, E – mail: lidijamikic5@icloud.com

Lidija Mikić <https://orcid.org/0009-0000-2897-1798>

Marija Babić <https://orcid.org/0009-0007-5803-6259>

Arsen Ristić <https://orcid.org/0000-0002-0713-1180>

Nataša Marković Nikolić <https://orcid.org/0000-0002-3471-0946>

Stanimir Stojiljković <https://orcid.org/0009-0006-8083-6079>

Marija Macura <https://orcid.org/0000-0003-0441-1133>

Dejana Popović <https://orcid.org/0000-0002-6647-5872>

HEART FAILURE – A COMPLEX CLINICAL SYNDROME

Heart failure is a complex clinical syndrome that results from a disruption of the heart's structure and function and is manifested by symptoms such as fatigue and poor exercise tolerance, a feeling of shortness of breath, orthostatic dyspnea, and lower limb edema (McDonagh, 2021). The heart, being the central organ of circulation, has the function of collecting blood from the periphery, sending it to the lungs for oxygenation and re-pumping it to all other organ systems, enabling adequate distribution of oxygen and other necessary substances throughout the body (Verhoeff, 2017). Heart failure occurs when the heart does not have adequate pumping capacity or when it still has a relatively preserved contractile force, but the blood filling process in diastole is impaired (McDonagh, 2021, Pfeffer, 2019, Borlaug, 2010). Heart failure affects more than 60 million people worldwide (5). The former classification into systolic and diastolic heart failure has been replaced by the one according to the ejection fraction of the heart's left ventricle (LV EF), which represents the percentage of blood pumped out during one heart cycle in relation to the volume of blood at the end of diastole. According to this classification, there is heart failure of reduced LV EF <40% (HFrEF - the abbreviation of heart failure with reduced EF), mildly reduced LV EF 40-49% (HFmrEF - the abbreviation of heart failure with mildly reduced EF) and preserved LVEF $\geq 50\%$, (HFpEF – the abbreviation of heart failure with preserved EF) (McDonagh, 2021, Pfeffer, 2019, Borlaug, 2010).

For a long time, clinicians recognized and treated only HFrEF, while diastolic heart failure (HFmrEF and HFpEF) was a matter of discussion (Pfeffer, 2019, Borlaug, 2010). In recent years, HFpEF has not only been recognized as a separate clinical entity but is currently in the center of attention for cardiologists around the world. The HFpEF incidence is apparently increasing - it used to be the less prevalent variant of heart failure, yet currently equals to HFrEF, and according to the latest epidemiological data its prevalence will reach up to 70% of the total heart failure population (Vasan, 2018, Savarese, 2022), considering the increasing prevalence of about 1% in relation to HFrEF per year (Borlaug, 2020).

PATHOPHYSIOLOGY OF HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION (HFpEF)

The understanding of HFpEF has changed over the decades of research. The scientific world travelled across a long way from understanding the classic simple model of diastolic dysfunction of the heart as a consequence of long-term hypertension that causes concentric remodeling and hypertrophy of the heart muscle, to indications that HFpEF is actually a disease of the microvasculature and cellular metabolism (Gevaert, 2022). It was noticed that the patients with this type of heart failure are phenotypically similar – they are more frequently older women, obese, who have arterial hypertension and atrial fibrillation (Pfeffer, 2019, Gevaert, 2022). As the typical HFpEF patient is an obese, dyspneic woman with poor exercise tolerance (Gevaert, 2022), the question arose whether this is an isolated heart disease or just a cardiac manifestation of systemic dysfunction characterized by increased body mass, systemic inflammation, and impaired microcirculation, related to physical inactivity and inadequate nutrition (Gevaert, 2022, Pandey, 2018, Pandey&Berry 2015). From the above said came the hypothesis that regular physical activity and a healthy diet can prevent this type of heart failure, but that these can also be treatment modalities, which will be discussed in more detail in the following text.

Pathophysiologically, what disrupts the phases of active and passive relaxation of the heart muscle in diastole is its stiffness, which is conditioned by changes in both the extracellular matrix, with the accumulation of collagen and changes in the cardiomyocytes and their contractile proteins (Pfeffer, 2019, Borlaug, 2010, Borlaug, 2011). A relationship was found between the degree of titin protein phosphorylation and cardiomyocyte elasticity (Borlaug, 2010). It has been proven that in metabolic syndrome there is a chronically elevated level of pro-inflammatory cytokines and oxidative stress (Paulus, 2020), that influence the expression of cellular signaling pathways, titin phosphorylation, and the accumulation of collagen in the intercellular space, all of which lead to increased heart muscle stiffness (Borlaug, 2010, Paulus, 2020). Sedentary lifestyle,

aging and obesity lead to chronic systemic inflammation, and physical activity has been shown to reduce the concentration of pro-inflammatory cytokines (Morawin, 2021, Papatthanasidou, 2022, Hayashino, 2014).

Currently, taking everything into account, the criteria for making the diagnosis of HFpEF are the presence of symptoms of heart failure (difficulty breathing, reduced exercise tolerance) and LV EF $\geq 50\%$ with increased LV filling pressure, and pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) ≥ 15 mmHg at rest, i.e. ≥ 25 mmHg during exercise. (McDonagh, 2021, Borlaug, 2020)

HFpEF ANF REDUCED EXERTION TOLERANCE

Bearing in mind that HFpEF is a syndrome and is manifested by multiorgan dysfunction, the reduced effort tolerance of these individuals is influenced by cardiac and peripheral mechanisms (Guazzi 2022, Baratto, 2022, Naylor, 2020). The pressure in the LV does not have to be significantly high at rest, but during exertion hemodynamic insufficiency occurs due to impaired active and passive relaxation of the heart muscle, chronotropic incompetence, and reduced stroke volume - the LV filling pressure increases, it is retrogradely transmitted to the left atrium and pulmonary capillary bed (Borlaug, 2010, Borlaug, 2011, Paulus, 2020, 17 Guazzi 2022, Baratto, 2022, Naylor, 2020). Inadequate response to effort is also influenced by frequent atrial rhythm disturbances and the absence of left atrial function (Paulus, 2020, Guazzi, 2022, Naylor, 2020). Ventilation disorders and anemia, which are often associated with HFpEF, contribute to the reduced exercise capacity (Guazzi, 2022, Naylor, 2020). In one study that examined the influence of different hemodynamic parameters on exercise tolerance, Wolsk et al. identified three variables that were independently associated with reduced exercise tolerance in HFpEF. These are - PCWP, reduced LV stroke volume, and body mass index (Wolsk, 2019). In the recent years, there is a growing interest in and evidence about reduced perfusion and impaired oxidative metabolism of peripheral muscles in HFpEF patients (Upadhya, 2015, Adams, 2016). In the study published this year, Sarma et al. pharmacologically lowered PCWP and exposed study subjects to physical activity, but this intervention did not lead to better exercise tolerance (Sarma, 2023). It is well known that oxygen consumption depends both on the cardiac output and the peripheral utilization, i.e. the diffusion of oxygen between the peripheral microcirculation and the muscles (Guazzi, 2022). This was investigated by Houstis et al, and through a detailed analysis of cardiopulmonary testing parameters, the authors concluded that the dominant reason for reduced exercise tolerance in addition to reduced LV stroke volume is reduced peripheral diffusion (Houstis, 2018). The question arises - is HFpEF in fact a mitochondrial disease and what role does physical activity play in the pathophysiology and treatment of HFpEF?

PHYSICAL INACTIVITY AS A RISK FACTOR FOR Hfpef

Large observational studies have shown a causal relationship between a sedentary lifestyle and diastolic heart dysfunction (Brinker, 2014, Pandey&Allen 2017, Bhella, 2014). In their research, Brinker et al. recruited 1678 men and 1247 women and included them in a large epidemiological cohort of the Cooper Research Institute in Dallas, USA, where they underwent an echocardiographic examination in the period from 1999 to 2011 (Brinker, 2014). The subjects were divided into four groups according to the level of physical fitness, which was assessed by the Balke protocol on a treadmill. By analyzing the correlation between the echocardiographic parameters - the relative thickness of the LV wall, the volume of the left atrium, the end-diastolic diameter of the LV, LV EF, the diastolic mitral annular velocity and the level of physical fitness of the subjects, it was concluded that people with less physical condition had more often echocardiographic signs of diastolic dysfunction and concentric remodeling, which implied that these individuals had a higher risk of developing HFpEF later in life (Brinker, 2014). And indeed, Pandey et al. further analyzed the medical records of the before mentioned Cooper Institute study cohort and came to the conclusion that people who lived a sedentary lifestyle in middle age were much more likely to be hospitalized for heart failure later in life (Pandey&Patel, 2015). The authors calculated that an increase in physical activity by just one metabolic unit (MET as an abbreviation of Metabolic Equivalent of Task) reduces the risk of hospitalization due to heart

failure in the future by 17%. Importantly, physical activity was singled out as an independent risk factor regardless of other cardiovascular comorbidities, i.e. risk factors (Pandey&Patel, 2015). Similar results were obtained by analyzing the cardiorespiratory functional capacity and echocardiographic parameters of 2544 people aged 18 to 30 who were included in the CARDIA study (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) (Pandey&Allen, 2017). A repeated cardiac ultrasound examination after 20 years of follow-up concluded that a low level of cardiorespiratory fitness, which was initially assessed by modified Balke protocol treadmill test and self-reported physical activity level, was associated with increased LV filling pressure, which is pathognomonic for HFpEF. These people also more frequently had impaired heart muscle contractility. However, a low level of physical fitness was an independent risk factor for the development of diastolic dysfunction, while its effect on the contractile ability of the heart was associated with the existence of other cardiovascular risk factors (Pandey&Allen, 2017). Bella et al. observed 102 healthy elderly individuals and showed that aging and a sedentary lifestyle led to increased stiffness of the heart muscle, but that regular exercise at least 4-5 times a week increases the compliance of the heart muscle (Bhella, 2014). A meta-analysis of more than 10 different cohort studies showed that the prevention of heart failure is dose dependent on the level of physical activity (Pandey&Garg, 2015, 30 Pandey&LaMonte, 2017), and that physical inactivity is an isolated risk factor for the development of HFpEF, but not HFrEF (Kraigher-Krainer, 2013).

PHYSICAL ACTIVITY AS A THERAPEUTIC MODALITY

In younger people, who live a sedentary lifestyle, physical activity can lead to desirable relaxation of the heart muscle (Howden, 2018). Hieda et al. showed that a year of intensive exercise, in asymptomatic middle-aged individuals with existing signs of LV hypertrophy and diastolic heart dysfunction, leads to a reduction in heart muscle stiffness and prevention of HFpEF (Hieda, 2021). The benefit of regular physical activity in the primary prevention of cardiovascular diseases is generally known and proven, but more research is focusing towards tosecondary prevention, treatment and cardiovascular rehabilitation (Arnett, 2019, Pelliccia, 2020).

Until recently, there were no pharmacological options for the treatment of HFpEF. According to the current recommendations for the treatment of heart failure of the European Society of Cardiology (McDonagh, 2021), physical activity is recommended for all patients with heart failure in accordance with their capabilities, in order to improve fitness, quality of life and reduce the number of hospitalizations due to heart failure (recommendation class I, level evidence A). Cardiovascular rehabilitation and physical activity should also be considered in individuals with advanced heart failure, comorbidities, and severely reduced exercise tolerance (recommendation class IIa, level of evidence C) (1). The HF-ACTION study showed that individually dosed physical activity is safe in people with heart failure (36). Randomized clinical trials conducted over the past 2 decades have shown unequivocally that physical activity increases aerobic capacity and, at least partially, quality of life in people with HFpEF (Alves, 2012, Angadi, 2012, Da Silveira, 2020, Edelmann, 2011, Fu, 2016, Gary, 2004, Haykowsky, 2012, Kitzman, 2010, Kitzman, 2013, Kitzman 2016, Smart, 201237-47). What is not clear is whether, as in people without heart failure, physical activity can induce reverse remodeling and improve diastolic heart function in people with HFpEF. In individual studies, conducted on a smaller number of subjects, an improvement in the morpho-functional characteristics of the heart was noted (Edelmann, 2011, Fu, 2016, Angadi, 2012, Da Silveira, 2020). Eldeman et al. showed that after 6 months of controlled exercise 3 times a week, which included 35 minutes of cycling and 35 minutes of strength training, there was an improvement in echocardiographic parameters of diastolic function - LV filling pressure [early LV filling velocity in diastole (E) /early annular mitral LV filling velocity (e')] and indexed left atrial volume (LAVI) (Edelmann, 2011). Other studies that analyzed the impact of different modalities and intensity of exercise on diastolic function, also showed their positive impact (Fu, 2016, Angadi, 2012, Da Silveira, 2020). A meta-analysis of these studies, however, has not yet found a statistically significant improvement in diastolic function parameters (Pandey&Parashar, 2015, Fukuta, 2019, Lin, 2022). Given that physical activity improves the functional and aerobic capacity of people with HFpEF, without significant impact on cardiac function, it

is assumed that there are other mechanisms through which exercise manifests its benefits. Haykowsky and the authors showed that in their study of 40 participants (of which 18 were controls), the greatest impact (84%) on the improvement of aerobic capacity (peak VO_2) had improved utilization, i.e. diffusion of oxygen in the periphery ($a\text{-vO}_2\text{diff}$ – arteriovenous oxygen content difference) (Haykowsky, 2012). Physical activity leads to molecular and cellular changes in peripheral muscles that lead to increase in their oxidative potential (Adams, 2016, Winzer, 2022). It has been shown that certain exercise modalities (HIIT - high intensity interval training) in patients with HFpEF increase muscle energy metabolism (Bozkurt, 2021). The first large multicenter study comparing different exercise modalities in people with HFpEF, OptimEX-Clin, was completed in 2018 (Mueller, 2021). The study was conducted in 5 centers in Germany, Belgium and Norway and included 120 women and 60 men with stable HFpEF, mean age 70 years and BMI 30 kg/m^2 , NYHA II. The participants were randomized into three groups: 1) 58 were in the HIIT program – 3 times a week for 38 minutes (4 minutes of intense activity with 3 minutes of rest in between); 2) 58 were in the program of moderate continuous aerobic training (MCT) - 5 times a week for 40 minutes; and 3) 60 subjects were controls who were advised physical activity according to current recommendations. After three months of exercise under the supervision of the researcher, the study continued for another 9 months without direct supervision. After 3 months, there was an improvement in aerobic capacity in patients who performed HIIT and MCT (VO_2 increased by 1.0 mL/kg/min after HIIT and 1.6 mL/kg/min after MCT, and in the control group only by 0.6 mL/kg/min). No statistically significant difference was observed between different exercise modalities, although in previously conducted smaller randomized clinical trials, HIIT showed superiority (Angadi, 2012, Da Silveira, 2020, Siddiqi, 2023). Namely, it is known that the greater the intensity of exercise, the greater the prevention of cardiovascular risk in healthy people (Schnohr, 2011). It has been shown that high-intensity interval exercise leads to an increased accumulation of metabolites, ions and free radicals in muscles that trigger cellular signaling pathways, which affect the expression of specific gene loci, all of which increase mitochondrial oxidative capacity and oxygen utilization (Hansen, 2021, MacInnis, 2016). The effect of exercise on peripheral circulation and endothelial function is the subject of current and future research. In a secondary analysis of the OptimEx study, Gevaert et al. showed that although indicators of arterial stiffness were impaired in individuals with HFpEF, endothelial function was not significantly impaired. In their analysis, a one-year exercise program (HIIT and MCT) did not improve peripheral arterial and endothelial function (Gevaert, 2023).

CARDIOPULMONARY TEST AND HFpEF

The gold standard for assessing physical fitness or the total functional capacity of the organism, is the cardiopulmonary stress testing (Guazzi, 2017). During this testing, subjects are exposed to progressive effort on a treadmill or bicycle, with simultaneous analysis of blood pressure, electrocardiogram (ECG) and concentration of gases in exhaled air measured through a mask on the face. The occurrence of possible symptoms is also monitored (Guazzi, 2012, Guazzi, 2017). The cardiopulmonary exercise testing enables the evaluation of the cardiac and pulmonary function, as well as the peripheral muscles and mitochondria. The most important parameter used to assess physical condition, i.e. functional capacity, is peak VO_2 . According to Fick's principle, VO_2 depends both on cardiac output and peripheral oxygen utilization ($\text{VO}_2 = Q \times [\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2]$) (Guazzi, 2012, Guazzi, 2017). For each person, there is a predicted maximal VO_2 , ($\text{VO}_2 \text{ max}$), which is calculated based on age and gender. During the cardiopulmonary exercise testing, the functional capacity is assessed by the percentage of the predicted maximal VO_2 that has been achieved. If the VO_2 peak achieved during the testing is less than 80% of the age and gender predicted $\text{VO}_2 \text{ max}$, or less than $15\text{-}20 \text{ mL/min/kg}$, it is considered that the aerobic capacity is reduced (Guazzi, 2012, Guazzi, 2017). People suffering from HFpEF have a very reduced effort tolerance, their average peak VO_2 is about 15 mL/min/kg , which means that they need about 60% of their total strength for daily activities, such as dressing up, about 70% for slow walking, and that they are often functionally dependent on other persons (Naylor, 2020). Based on the other evaluated parameters, one can gain an insight into whether the cause of fatigue is of central or peripheral origin, whether

it is mainly caused by heart or lung dysfunction, or is the problem in the peripheral utilization of oxygen (Guazzi, 2012, Guazzi, 2017).

EXERCISE PRESCRIPTION AS THERAPY FOR HFpEF

Exercise prescription for people suffering from heart failure must be carried out with great caution and in a way that implies an adequate evaluation of the existing cardiorespiratory status (Hansen, 2021, Sachdev, 2023, Mezzani, 2012). The initial evaluation of a person's cardiorespiratory status and condition is carried out with a cardiopulmonary stress test (Guazzi, 2022, Hansen, 2021, Mezzani, 2012). Alternatively, with much less precision, a simple exercise test can be used to assess fitness, without measuring the concentration of gases in exhaled air (Fletcher, 2013). By assessing parameters such as peak VO_2 , maximum heart rate, first and second ventilatory thresholds (VT1 and VT2), the cardiopulmonary test enables adequate dosing and planning of exercise programs (Binder, 2008, Cavigli, 2020, D'Ascenzi, 2022). The maximum heart rate (HR max) is the parameter based on which physical activity was traditionally prescribed, however, the cardiopulmonary test allows for an even more accurate assessment of both the existing functional capacity and the one that should be reached. Moreover, the intensity of exercise is determined by the percentage of estimated peak VO_2 that should be achieved during exercise, and VT1 and VT2 help in this process. VT1 or first lactate threshold, represents the moment when the body has exhausted its existing aerobic capacity, cells switch to anaerobic metabolism, in which the glucose molecule is reduced to lactate, and then, the lowering of blood pH leads to an increase in minute ventilation (VE). In a cardiopulmonary exercise test, VT1 can be recognized as an increase in the slope of the curve relating VE to carbon dioxide production (VCO_2). This occurs at about 50-60% of peak VO_2 . When compensatory ventilatory buffers are exhausted, there is a re-increase in blood lactate and a drop in pH, and this moment is called VT 2. It usually occurs at 70-80% of maximal aerobic capacity (Binder, 2008, Cavigli, 2020, D'Ascenzi, 2022). Based on these parameters, exercise of the desired intensity can be prescribed:

- 1) light physical activity means that VT1 is not reached, which is an intensity of less than 40% of the peak VO_2 or 55% of the HR max;
- 2) moderate intensity of physical activity is at 40-69% of the VO_2 peak or 55-74% of the HR max;
- 3) intense physical activity at 70-85% of the peak VO_2 and 75-90% of the HR max;
- 4) very intense physical activity implies that VT2 has also been reached, i.e. intensity greater than 85% of the peak VO_2 and 90% of the HR max (Pelliccia, 2020).

Although HR max is easier to estimate, it is more appropriate to dose physical activity using VO_2 , VT1 and VT2, because HR max is influenced by pharmacological therapy used to treat HFpEF comorbidities (D'Ascenzi, 2022).

Exercise prescription means determining the intensity, duration of exercise, number of sessions during the week, type of exercises (Hansen, 2021, Mezzani, 2012). According to the 2020 Recommendations of the European Association of Cardiologists for Sports Cardiology and Physical Activity of People Suffering from Cardiovascular Diseases, aerobic physical activity at 40-80% of the peak VO_2 , lasting 20-60 minutes, 3-5 times a week is recommended for people with chronic heart failure, continuously or in intervals, in combination with daily balance training and strength training 2-3 times a week (10-15 repetitions of 8-10 different exercises with an intensity of 40-60% of the maximum voluntary contraction), with a progressive increase in the volume of activity at regular controls of the prescribing physician every 3-6 months. For patients with HFpEF, it is recommended to start with 10 minutes of aerobic training and 10 minutes of strength training, to reach at least 30-45 minutes of physical activity three or more times a week in the next month. A change in lifestyle and other risk factors is also advised (recommendation class I, level of evidence C) (Pelliccia, 2020). So far, there are no reliable data on whether HIIT is superior to MCT (Mueller, 2021, Siddiqi, 2023) in people with HFpEF, but introduction of regular physical activity according to their capabilities is absolutely indicated (McDonagh, 2021, Pelliccia, 2020, Sachdev, 2023). Combining aerobic training, strength exercises and diet gives the best results (Kitzman, 2016, Brubaker, 2022). Strength exercises are of great importance for patients with HFpEF

and can improve their functionality and quality of life - in smaller studies it has been shown that isolated exercise of peripheral muscles, knee extension, improves blood flow in m. quadriceps and a person's functional capacity (Esposito, 2011, Hearon, 2022). New methods such as respiratory musculature exercises and electrical muscle stimulation also give good results (Zhuang, 2021). Kitzman and the authors emphasized the importance of prompt initiation of rehabilitation, still during hospitalization after acute episodes of heart failure, with a focus on mobility, balance, gait and strength exercises (Kitzman, 2021).

CONCLUSION

Insufficient physical activity is a risk factor for the development of HFpEF, through complex pathophysiological mechanisms associated with obesity, chronic inflammation, and impaired microcirculation. Continuous programmed and free physical activity prevents the occurrence of HFpEF. In HFpEF patients it increases functional capacity and quality of life, mainly due to the improvement of the oxidative metabolism of peripheral muscles. The effect on improving the diastolic function of the heart is still the subject of research. Individualized prescription of exercise is recommended for patients with HFpEF in accordance with their capabilities and effort tolerance. A combination of aerobic, strength, balance training and adequate diet gives the best results.

REFERENCES

1. Adams, V., Reich, B., Uhlemann, M., & Niebauer, J. (2017). Molecular effects of exercise training in patients with cardiovascular disease: focus on skeletal muscle, endothelium, and myocardium. *American Journal of Physiology-heart and Circulatory Physiology*, 313(1), H72–H88.
2. Alves, A. J., Ribeiro, F., Goldhammer, E., Rivlin, Y., Rosenschein, U., Viana, J. L., Duarte, J. A., Sagiv, M., & Oliveira, J. (2012). Exercise training improves diastolic function in heart failure patients. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 44(5), 776–785.
3. Angadi, S. S., Mookadam, F., Lee, C. D., Tucker, W. J., Haykowsky, M. J., & Gaesser, G. A. (2015). High-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study. *Journal of Applied Physiology*, 119(6), 753–758.
4. Arnett, D. K., Blumenthal, R. S., Albert, M. A., Buroker, A. B., Goldberger, Z. D., Hahn, E. J., Himmelfarb, C. D., Khera, A., Lloyd-Jones, D. M., McEvoy, J. W., Michos, E. D., Miedema, M. D., Muñoz, D., Smith, S. C., Virani, S. S., Williams, K. A., Yeboah, J., & Ziaeian, B. (2019). 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 140(11).
5. Baratto, C., Caravita, S., Soranna, D., Dewachter, C., Bondue, A., Antonella, Z., Badano, L. P., Parati, G., & Vachiéry, J. (2022). Exercise haemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Esc Heart Failure*, 9(5), 3079–3091.
6. Bhella, P. S., Hastings, J. L., Fujimoto, N., Shibata, S., Carrick-Ranson, G., Palmer, M. D., Boyd, K. N., Adams-Huet, B., & Levine, B. D. (2014). Impact of lifelong exercise "dose" on left ventricular compliance and distensibility. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(12), 1257–1266.
7. Binder, R. K., Wonisch, M., Corrà, U., Cohen-Solal, A., Vanhees, L., Saner, H., & Schmid, J. P. (2008). Methodological approach to the first and second lactate threshold in incremental cardiopulmonary exercise testing. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 15(6), 726–734.
8. Borlaug, B. A. (2020). Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*, 17(9), 559–573.
9. Borlaug, B. A., Jaber, W., Ommen, S. R., Lam, C. S., Redfield, M. M., & Nishimura, R. A. (2011). Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart*, 97(12), 964–969.
10. Borlaug, B. A., & Paulus, W. J. (2010). Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *European Heart Journal*, 32(6), 670–679.
11. Bozkurt, B., Fonarow, G. C., Goldberg, L. R., Guglin, M., Josephson, R., Forman, D. E., Lin, G., Lindenfeld, J., O'Connor, C., Panjra, G., Piña, I. L., Shah, T., Sinha, S. S., Wolfel, E. E., & Section, T. M. (2021). Cardiac rehabilitation for patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(11), 1454–1469.
12. Brinker, S. K., Pandey, A., Ayers, C. R., Barlow, C. E., DeFina, L. F., Willis, B. L., Radford, N. B., Farzaneh-Far, R., de Lemos, J. A., Drazner, M. H., & Berry, J. D. (2014). Association of cardiorespiratory fitness with left ventricular remodeling and diastolic function: the Cooper Center Longitudinal Study. *JACC. Heart failure*, 2(3), 238–246.
13. Brubaker, P. H., Nicklas, B. J., Houston, D. K., Hundley, W. G., Chen, H., Molina, M., Lyles, W. M., Nelson, B., Upadhy, B., Newland, R., & Kitzman, D. W. (2022). A Randomized, Controlled Trial of Resistance Training Added to Caloric Restriction Plus Aerobic Exercise Training in Obese Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation-heart Failure*, 16(2), e010161.

14. Cavigli, L., Olivotto, I., Fattirolli, F., Mochi, N., Favilli, S., Mondillo, S., Bonifazi, M., & D'Ascenzi, F. (2020). Prescribing, dosing and titrating exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy for prevention of comorbidities: Ready for prime time. *European Journal of Preventive Cardiology*, 28(10), 1093–1099.
15. D'Ascenzi, F., Cavigli, L., Pagliaro, A., Focardi, M., Valente, S., Cameli, M., Mandoli, G. E., Mueller, S., Dendale, P., Piepoli, M. F., Wilhelm, M., Halle, M., Bonifazi, M., & Hansen, D. (2022). Clinician approach to cardiopulmonary exercise testing for exercise prescription in patients at risk of and with cardiovascular disease. *British Journal of Sports Medicine*, 56(20), 1180–1187.
16. Da Silveira, A. D., De Lima, J. B., Da Silva Piardi, D., Macedo, D. D. S., Zanini, M., Nery, R. M., Laukkanen, J. A., & Stein, R. (2020). High-intensity interval training is effective and superior to moderate continuous training in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *European Journal of Preventive Cardiology*, 27(16), 1733–1743.
17. Edelmann, F., Gelbrich, G., Düngen, H., Fröhling, S., Wachter, R., Stahrenberg, R., Binder, L., Töpper, A., Lashki, D. J., Schwarz, S., Herrmann-Lingen, C., Löffler, M., Hasenfuß, G., Halle, M., & Pieske, B. (2011). Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(17), 1780–1791.
18. Esposito, F., Reese, V., Shabetai, R., Wagner, P. D., & Richardson, R. S. (2011). Isolated quadriceps training increases maximal exercise capacity in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(13), 1353–1362.
19. Fletcher, G. F., Ades, P. A., Kligfield, P., Arena, R., Balady, G. J., Bittner, V. A., Coke, L. A., Fleg, J. L., Forman, D. E., Gerber, T. C., Gulati, M., Madan, K., Rhodes, J., Thompson, P. D., Williams, M. A., & American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention (2013). Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 128(8), 873–934.
20. Fu, T., Yang, N., Wang, C., Cherg, W., Chou, S., Pan, T., & Wang, J. (2016). Aerobic Interval Training Elicits Different Hemodynamic Adaptations Between Heart Failure Patients with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 95(1), 15–27.
21. Fukuta, H., Goto, T., Wakami, K., Kamiya, T., & Ohte, N. (2019). Effects of exercise training on cardiac function, exercise capacity, and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Failure Reviews*, 24(4), 535–547.
22. Gary, R., Sueta, C. A., Dougherty, M. C., Rosenberg, B., Cheek, D. J., Preisser, J. S., Neelon, V. J., & McMurray, R. G. (2004). Home-based exercise improves functional performance and quality of life in women with diastolic heart failure. *Heart & Lung*, 33(4), 210–218.
23. Gevaert, A. B., Böhm, B., Hartmann, H., Goovaerts, I., Stoop, T., Van De Heyning, C. M., Beckers, P., Baldassarri, F., Mueller, S., Oberhoffer, R., Duvina, A., Haykowsky, M. J., Wisløff, U., Adams, V., Pieske, B., Halle, M., & Van Craenenbroeck, E. M. (2023). Effect of training on vascular function and repair in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC: Heart Failure*, 11(4), 454–464.
24. Gevaert, A. B., Kataria, R., Zannad, F., Sauer, A. J., Damman, K., Sharma, K., Shah, S. J., & Van Spall, H. G. (2022). Heart failure with preserved ejection fraction: recent concepts in diagnosis, mechanisms and management. *Heart*, 108(17), 1342–1350.
25. Groenewegen, A., Rutten, F. H., Mosterd, A., & Hoes, A. W. (2020). Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 22(8), 1342–1356.
26. Guazzi, M., Adams, V., Conraads, V. M., Halle, M., Mezzani, A., Vanhees, L., Arena, R., Fletcher, G. F., Forman, D. E., Kitzman, D. W., Lavie, C. J., & Myers, J. (2012). Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*, 126(18), 2261–2274.
27. Guazzi, M., Bandera, F., Ozemek, C., Systrom, D. M., & Arena, R. (2017). Cardiopulmonary exercise testing. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(13), 1618–1636.
28. Guazzi, M., Wilhelm, M., Halle, M., Van Craenenbroeck, E., Kemps, H., De Boer, R. A., Coats, A. J., Lund, L. H., Mancini, D., Borlaug, B. A., Filippatos, G., & Pieske, B. (2022). Exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction: an appraisal through diagnosis, pathophysiology and therapy – A clinical consensus statement of the Heart Failure Association and European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, 24(8), 1327–1345.
29. Hansen, D., Abreu, A., Ambrosetti, M., Cornelissen, V., Gevaert, A. B., Kemps, H., Laukkanen, J. A., Pedretti, R. F., Simonenko, M., Wilhelm, M., Davos, C. H., Doehner, W., Iliou, M., Kränkel, N., Völler, H., & Piepoli, M. F. (2021). Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology*, 29(1), 230–245.
30. Hayashino, Y., Jackson, J. L., Hirata, T., Fukumori, N., Nakamura, F., Fukuhara, S., Tsujii, S., & Ishii, H. (2014). Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism*, 63(3), 431–440.
31. Haykowsky, M. J., Brubaker, P. H., Stewart, K. P., Morgan, T. M., Eggebeen, J., & Kitzman, D. W. (2012). Effect of endurance training on the determinants of peak exercise oxygen consumption in elderly patients with stable compensated heart failure and preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(2), 120–128.
32. Hearon, C. M., Samels, M., Dias, K. A., MacNamara, J. P., Levine, B. D., & Sarma, S. (2022). Isolated knee extensor exercise training improves skeletal muscle vasodilation, blood flow, and functional capacity in patients with HFpEF. *Physiological Reports*, 10(15).
33. Hieda, M., Sarma, S., Hearon, C. M., MacNamara, J. P., Dias, K. A., Samels, M., Palmer, D., Livingston, S., Morris, M., & Levine, B. D. (2021). One-Year committed exercise training reverses abnormal left ventricular myocardial stiffness in patients with stage B heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 144(12), 934–946.

34. Houstis, N. E., Eisman, A. S., Pappagianopoulos, P. P., Wooster, L., Bailey, C. S., Wagner, P. D., & Lewis, G. D. (2018). Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Diagnosing and Ranking Its Causes Using Personalized O₂ Pathway Analysis. *Circulation*, 137(2), 148–161.
35. Howden, E. J., Sarma, S., Lawley, J. S., Opondo, M., Cornwell, W. K., Stoller, D., Urey, M. A., Adams-Huet, B., & Levine, B. D. (2018). Reversing the cardiac effects of sedentary aging in Middle Age—A randomized controlled Trial. *Circulation*, 137(15), 1549–1560.
36. Kitzman, D. W., Brubaker, P. H., Herrington, D. M., Morgan, T. M., Stewart, K. P., Hundley, W. G., Abdelhamed, A., & Haykowsky, M. J. (2013). Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(7), 584–592.
37. Kitzman, D. W., Brubaker, P. H., Morgan, T. M., Haykowsky, M. J., Hundley, G., Kraus, W. E., Eggebeen, J., & Nicklas, B. J. (2016). 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. *JAMA*, 315(1), 36.
38. Kitzman, D. W., Brubaker, P. H., Morgan, T. M., Stewart, K. P., & Little, W. C. (2010). Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation-heart Failure*, 3(6), 659–667.
39. Kitzman, D. W., Whellan, D. J., Duncan, P. W., Pastva, A. M., Mentz, R. J., Reeves, G. R., Nelson, M. B., Chen, H., Upadhy, B., Reed, S. D., Espeland, M. A., Hewston, L., & O'Connor, C. M. (2021). Physical rehabilitation for older patients hospitalized for heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 385(3), 203–216.
40. Kraigher-Krainer, E., Lyass, A., Massaro, J. M., Lee, D. S., Ho, J. E., Levy, D., Kannel, W. B., & Vasan, R. S. (2013). Association of physical activity and heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in the elderly: the Framingham Heart Study. *European Journal of Heart Failure*, 15(7), 742–746.
41. Lin, B., Siskin, M., Wang, B., & Natarajan, S. (2022). Does exercise training improve exercise tolerance, quality of life, and echocardiographic parameters in patients with heart failure with preserved ejection fraction? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Failure Reviews*, 28(4), 795–806.
42. MacInnis, M. J., & Gibala, M. J. (2016). Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *The Journal of Physiology*, 595(9), 2915–2930.
43. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumhach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G., Coats, A. J., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., . . . Skibelund, A. K. (2021, August 27). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal; Oxford University Press*, 42(36), 3599-3726.
44. Mezzani, A., Hamm, L. F., Jones, A. M., McBride, P. E., Moholdt, T., Stone, J. A., Urhausen, A., & Williams, M. A. (2012). Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *European Journal of Preventive Cardiology*, 20(3), 442–467.
45. Morawin, B., Tylutka, A., Chmielowiec, J., & Zembroń-Lacny, A. (2021). Circulating mediators of apoptosis and inflammation in aging; Physical exercise intervention. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(6), 3165.
46. Mueller, S., Winzer, E. B., Duvinage, A., Gevaert, A. B., Edelmann, F., Haller, B., Pieske-Kraigher, E., Beckers, P., Bobenko, A., Hommel, J., Van De Heyning, C. M., Esefeld, K., Von Korn, P., Christle, J. W., Haykowsky, M. J., Linke, A., Wisløff, U., Adams, V., Pieske, B., . . . Halle, M. (2021). Effect of High-Intensity interval training, moderate continuous training, or Guideline-Based Physical activity Advice on peak oxygen consumption in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA*, 325(6), 542.
47. Nayor, M., Houstis, N. E., Namasivayam, M., Rouvina, J., Hardin, C. C., Shah, R., Ho, J. E., Malhotra, R., & Lewis, G. D. (2020). Impaired exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC: Heart Failure*, 8(8), 605–617.
48. O'Connor, C. M., Whellan, D. J., Lee, K. L., Keteyian, S. J., Cooper, L. S., Ellis, S. J., Leifer, E., Kraus, W. E., Kitzman, D. W., Blumenthal, J. A., Rendall, D. S., Miller, N. H., Fleg, J. L., Schulman, K. A., McKelvie, R. S., Zannad, F., & Piña, I. L. (2009). Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure. *JAMA*, 301(14), 1439.
49. Pandey, A., Allen, N. B., Ayers, C., Reis, J. P., Moreira, H. T., Sidney, S., Rana, J. S., Jacobs, D. R., Jr, Chow, L. S., de Lemos, J. A., Carnethon, M., & Berry, J. D. (2017). Fitness in Young Adulthood and Long-Term Cardiac Structure and Function: The CARDIA Study. *JACC: Heart failure*, 5(5), 347–355.
50. Pandey, A., Berry, J. D., & Lavie, C. J. (2015). Cardiometabolic disease leading to heart failure: Better fat and fit than lean and lazy. *Current Heart Failure Reports*, 12(5), 302-308.
51. Pandey, A., Garg, S. K., Khunger, M., Darden, D., Ayers, C., Kumbhani, D. J., Mayo, H., De Lemos, J. A., & Berry, J. D. (2015). Dose–Response Relationship between physical activity and risk of heart failure. *Circulation*, 132(19), 1786–1794.
52. Pandey, A., LaMonte, M., Klein, L., Ayers, C., Psaty, B. M., Eaton, C. B., Allen, N. B., de Lemos, J. A., Carnethon, M., Greenland, P., & Berry, J. D. (2017). Relationship Between Physical Activity, Body Mass Index, and Risk of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(9), 1129–1142.
53. Pandey, A., Parashar, A., Kumbhani, D. J., Agarwal, S., Garg, J., Kitzman, D. W., Levine, B. D., Drazner, M. H., & Berry, J. D. (2015). Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation-heart Failure*, 8(1), 33–40.
54. Pandey, A., Patel, K. V., Vaduganathan, M., Sarma, S., Haykowsky, M. J., Berry, J. D., & Lavie, C. J. (2018). Physical activity, fitness, and obesity in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC: Heart Failure*, 6(12), 975–982.
55. Pandey, A., Patel, M., Gao, A., Willis, B. L., Das, S. R., Leonard, D., Drazner, M. H., de Lemos, J. A., DeFina, L., & Berry, J. D. (2015). Changes in mid-life fitness predicts heart failure risk at a later age independent of interval development of cardiac and noncardiac risk factors: the Cooper Center Longitudinal Study. *American heart journal*, 169(2), 290–297.e1.
56. Papathanasiou, J., Petrov, I., Tsekoura, D., Dionyssiotis, Y., De Sá Ferreira, A., Lopes, A. J., Ljoka, C., & Foti, C. (2022). Does group-based high-intensity aerobic interval training improve the inflammatory status in patients with chronic heart failure? *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 58(2).
57. Paulus, W. J. (2020). Unfolding discoveries in heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 382(7), 679–682.

58. Pelliccia, A., Sharma, S., Gati, S., Bäck, M., Börjesson, M., Caselli, S., Collet, J., Corrado, D., Drezner, J. A., Halle, M., Hansen, D., Heidbüchel, H., Myers, J., Niebauer, J., Papadakis, M., Piepoli, M. F., Prescott, E., Roos-Hesselink, J. W., Stuart, G., . . . Wilhelm, M. (2020). 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *European Heart Journal*, 42(1), 17–96.
59. Pfeffer, M. A., Shah, A. M., & Borlaug, B. A. (2019). Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circulation Research*, 124(11), 1598–1617.
60. Sachdev, V., Sharma, K., Keteyian, S. J., Alcaín, C. F., Desvigne-Nickens, P., Fleg, J. L., Florea, V. G., Franklin, B. A., Guglin, M., Halle, M., Leifer, E., Panjath, G., Tinsley, E. A., Wong, R., & Kitzman, D. W. (2023). Supervised exercise training for chronic heart failure with preserved ejection fraction: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*, 147(16).
61. Sarma, S., MacNamara, J. P., Balmain, B. N., Hearo, C. M., Wakeham, D. J., Tomlinson, A. R., Hynan, L. S., Babb, T. G., & Levine, B. D. (2023). Challenging the hemodynamic hypothesis in heart failure with preserved ejection fraction: Is exercise capacity limited by elevated pulmonary capillary wedge pressure? *Circulation*, 147(5), 378–387.
62. Savarese, G. (2022). An update on global epidemiology in heart failure. *European Heart Journal*, 43(32), 3005–3007.
63. Schnohr, P., Marott, J. L., Jensen, J. S., & Jensen, G. (2011). Intensity versus duration of cycling, impact on all-cause and coronary heart disease mortality: the Copenhagen City Heart Study. *European Journal of Preventive Cardiology*, 19(1), 73–80.
64. Siddiqi, T. J., Rashid, A. M., Javaid, S. S., Siddiqi, A. K., Usman, M., Hervir, O., Kamimura, D., Lavie, C. J., Mentz, R. J., Butler, J., & Hall, M. E. (2023). High-Intensity interval training versus moderate continuous training in patients with heart Failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Current Problems in Cardiology*, 48(8), 101720.
65. Smart, N. A., Haluska, B., Jeffriess, L., & Leung, D. Y. (2012). Exercise training in heart failure with preserved systolic Function: a randomized controlled trial of the effects on cardiac function and functional capacity. *Congestive Heart Failure*, 18(6), 295–301.
66. Upadhyaya, B., Haykowsky, M. J., Eggebeen, J., & Kitzman, D. W. (2015). Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: more than a heart problem. *Journal of geriatric cardiology : JGC*, 12(3), 294–304.
67. Vasan, R. S., Xanthakis, V., Lyass, A., Andersson, C., Tsao, C. W., Cheng, S., Aragam, J., Benjamin, E. J., & Larson, M. G. (2018). Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction and heart Failure in the Framingham Study. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 11(1), 1–11.
68. Verhoeff, K., & Mitchell, J. R. (2017). Cardiopulmonary physiology: why the heart and lungs are inextricably linked. *Advances in Physiology Education*, 41(3), 348–353.
69. Winzer, E. B., Augstein, A., Schauer, A., Mueller, S., Fischer-Schaeppmann, T., Goto, K., Hommel, J., Van Craenenbroeck, E. M., Wisløff, U., Pieske, B., Halle, M., Linke, A., & Adams, V. (2022). Impact of different training modalities on molecular alterations in skeletal muscle of patients with heart failure with preserved ejection fraction: a substudy of the OptimEx trial. *Circulation-heart Failure*, 15(10).
70. Wolsk, E., Kaye, D. M., Komtebedde, J., Shah, S. J., Borlaug, B. A., Burkhoff, D., Kitzman, D. W., Lam, C. S., Van Veldhuisen, D. J., Ponikowski, P., Petrie, M. C., Hassager, C., Møller, J. E., & Gustafsson, F. (2019). Central and peripheral determinants of exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction. *JACC: Heart Failure*, 7(4), 321–332.
71. Zhuang, C., Luo, X., Wang, Q., Wang, W., Sun, R., Zhang, X., & Yu, J. (2021). The effect of exercise training and physiotherapy on diastolic function, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Kardiologia Polska*, 79(10), 1107–1115.

ФИЗИЧКА АКТИВНОСТ И СРЧАНА СЛАБОСТ СА ОЧУВАНОМ ЕЈЕКЦИОНОМ ФРАКЦИЈОМ ЛЕВЕ КОМОРЕ

Лидија Микић¹, Марија Бабић², Арсен Ристић^{2,3}, Наташа Марковић Николић^{1,3},
Станислав Стојиљковић⁴, Марија Мацура⁴, Дејана Поповић^{2,5}

¹Клиничко болнички центар Звездара, Србија

²Универзитетски клинички центар Србије, Србија

³Медицински факултет, Универзитет у Београду, Србија

⁴Факултет спорта и физичког васпитања, Универзитет у Београду, Србија

⁵Фармацеутски факултет, Универзитет у Београду, Србија

Сажетак

Срчана слабост са очуваном ејекционом фракцијом леве коморе (НФрЕФ) представља клинички синдром у коме је оштећена структура и функција срца, са крутошћу срчаног мишића и повећаним притисцима у дијастоли и у плућној циркулацији, који је по најновијим схватањима системска болест микроциркулације са хроничном инфламацијом и болешћу ћелијског метаболизма. Циљ овог рада био је да се на основу доступних истраживања одреди повезаност између физичке активности и НФрЕФ. Сумирањем литературних података показано је да седентарни начин живота представља фактор ризика за настанак НФрЕФ, а да континуирана физичка активност превенира настанак НФрЕФ, док код особа које су већ оболеле од НФрЕФ повећава функционални капацитет, као и квалитет живота, доминантно услед побољшања оксидативног метаболизма периферних мишића. Утицај на побољшање дијастолне функције срца особа са срчаном слабешћу још увек је предмет испитивања. Болесници са НФрЕФ најчешће имају веома смањену толеранцију напора, те је индиковано индивидуализовано прописивање физичке активности у складу са њиховим могућностима и толеранцијом напора, најбоље комбинација аеробног тренинга, вежби снаге, баланса и адекватне дијете. Златни стандард за процену аеробног капацитета је кардиопулмонални тест оптерећења, и он омогућава мерење параметара као што су потрошња кисеоника, максимална срчана фреквенца, и први и други анаеробни праг, који омогућавају дозирање интензитета физичког оптерећења.

Кључне речи: НФРЕФ / ФУНКЦИОНАЛНИ КАПАЦИТЕТ / КАРДИОПУЛМОНАЛНИ ТЕСТ ОПТЕРЕЋЕЊА / СЕДЕНТАРНИ НАЧИН ЖИВОТА / ФИЗИЧКА АКТИВНОСТ

Кореспонденција са ауторима: Лидија Микић, Е = mail: lidiyamikic5@icloud.com

Лидија Микић <https://orcid.org/0009-0000-2897-1798>

Марија Бабић <https://orcid.org/0009-0007-5803-6259>

Арсен Ристић <https://orcid.org/0000-0002-0713-1180>

Наташа Марковић Николић <https://orcid.org/0000-0002-3471-0946>

Станислав Стојиљковић <https://orcid.org/0009-0006-8083-6079>

Марија Мацура <https://orcid.org/0000-0003-0441-1133>

Дејана Поповић <https://orcid.org/0000-0002-6647-5872>

СРЧАНА СЛАБОСТ КАО КОМПЛЕКСАН КЛИНИЧКИ СИНДРОМ

Срчана слабост је комплексан клинички синдром настаје нарушавањем структуре и функције срца, манифестује се симптомима као што су замор и слаба толеранција напора, осећај недостатка даха, гушење при лежању на равном, отицање потколеница (McDonagh, 2021). Срце као централни орган циркулације има функцију да усисава крв са периферије, шаље је у плућа на оксигенацију и поново пумпа у све остале системе органа, омогућавајући адекватну дистрибуцију кисеоника и осталих неопходних материја у читавом организму (Verhoeff, 2017). Срчана слабост настаје када срце нема адекватну пумпну способност или када и даље има релативно очувану контрактилну снагу, али је нарушен процес пуњења крвљу у дијастоли (McDonagh, 2021, Pfeffer, 2019, Borlaug, 2010). Од срчане слабости болује више од 60 милиона људи широм света (Groenewegen, 2020). Некадашња подела на систолну и дијастолну срчану слабост замењена је поделом према ејекционој фракцији леве коморе срца (LV EF) која представља проценат крви који се испумпа у току једног срчаног циклуса у односу на волумен крви на крају дијастоле. Према овој подели постоји срчана слабост са сниженом LV EF <40% (HFrEF од енглеских речи heart failure with reduced EF), благо сниженом LV EF 40-49% (HFmrEF од енглеских речи heart failure with mildly reduced EF) и очуваном LV EF \geq 50%, (HFpEF од енглеских речи heart failure with preserved EF) (McDonagh, 2021, Pfeffer, 2019, Borlaug, 2010).

Дуго времена клиничари су препознавали и лечили само очигледно систолно попуштање срца (HFrEF), док је дијастолна срчана слабост (HFmrEF и HFpEF) била предмет дискусије (Pfeffer, 2019, Borlaug, 2010). Последњих година HFpEF не само да је препозната као посебан клинички ентитет, већ је у средишту интересовања кардиолога читавог света. Сматра се да је њена учесталост у порасту и да, ако је некад и била мање заступљена варијанта срчане слабости, сада је изједначена са HFrEF, а по последњим истраживањима процењује се да ће њена учесталост достићи и до 70% од укупне популације оболелих од срчане слабости (Vasan, 2018, Savarese, 2022), с обзиром на растућу преваленцу од око 1% у односу на HFrEF годишње (Borlaug, 2020).

ПАТОФИЗИОЛОГИЈА СРЧАНЕ СЛАБОСТИ СА ОЧУВАНОМ ЕЈЕКЦИОНОМ ФРАКЦИОМ (HFpEF)

Разумевање HFpEF мењало се како су истраживања на овом пољу напредовала. Далеки пут пређен је од поимања класичног једноставног модела дијастолне дисфункције срца као последице дугогодишње хипертензије која узрокује концентрично ремоделовање и хипертрофију срчаног мишића, до назнака да је HFpEF заправо болест микроваскулатуре и ћелијског метаболизма (Gevaert, 2022). Оно што је примећено, јесте да су болесници који болују од овог типа срчане слабости фенотипски слични и да су то чешће старије жене, гојазне, које имају артеријску хипертензију и поремећај ритма срца – атријалну фибрилацију (Pfeffer, 2019, Gevaert, 2022). Како је типичан HFpEF пацијент гојазна, задихана жена која слабо толерише напор (Gevaert, 2022), поставило се питање да ли је ово изолована болест срца или само срчана манифестација системске дисфункције коју карактеришу повећана телесна маса, системска инфламација и оштећена микроциркулација, иза чега се крије дугогодишња физичка неактивност и неадекватна исхрана (Gevaert, 2022, Pandey, 2018, Pandey&Berry 2015). Из наведеног произилази и хипотеза да се управо редовном физичком активношћу и здравом исхраном може превенирати овај вид срчане слабости, али да то могу бити и модалитети лечења, што ће бити детаљније размотрено у тексту који следи.

Патофизиолошки, оно што нарушава фазе активне и пасивне релаксације срчаног мишића у дијастоли је његова крутост која је условљена променама како екстрацелуларног матрикса, у којем се накупља колаген, тако и променама самих кардиомиоцита и њихових контрактилних протеина (Pfeffer, 2019, Borlaug, 2010, Borlaug, 2011). Нађена је веза између степена фосфорилације протеина титина и еластичности кардиомиоцита (Borlaug, 2010). Доказано је да код метаболичког синдрома постоји хронично повишен ниво проинфламаторних цитокина и оксидативног стреса (Paulus, 2020), који утичу

на повећану експресију одређених сигналних путева, фосфорилацију титина, накупљање колагена у интерцелуларном простору, што све води повећању крутости срчаног мишића (Borlaug, 2010, Paulus, 2020). Седентарни начин живота, старење и гојазност доводе до хроничне системске инфламације, а показано је да физичка активност смањује концентрацију проинфламаторних цитокина (Mogawin, 2021, Parathanasiou, 2022, Nayashino, 2014).

Тренутно, узимајући све у обзир, критеријуми запостављање дијагнозе HFpEF су присуство симптома срчане слабости (отежано дисање, смањена толеранција напора) и LV EF $\geq 50\%$ са повећаним притиском пуњења LV, што подразумева притисак у плућним капиларима (PCWP од енг. Pulmonary capillary wedge pressure) ≥ 15 mmHg у миру, односно ≥ 25 mmHg приликом вежбања (McDonagh, 2021, Borlaug, 2020).

СРЧАНА СЛАБОСТ - HFpEF И ТОЛЕРАНЦИЈА НАПОРА

Имајући у виду да је HFpEF заправо синдром и да се манифестује мултиорганском дисфункцијом, на смањену толеранцију напора ових особа утичу срчани, али и периферни механизми (Guazzi 2022, Varatto, 2022, Nayor, 2020). Притисак у левој комори (у даљем тексту ЛК) не мора да буде значајно висок у миру, али у напору долази до хемодинамске инсуфицијенције услед нарушене активне и пасивне релаксације срчаног мишића, хронотропне инкомпетенције и сниженог ударног волумена – притисак пуњења ЛК расте, он се ретроградно преноси на леву преткомору и плућну капиларну мрежу (Borlaug, 2010, Borlaug, 2011, Paulus, 2020, Guazzi 2022, Varatto, 2022, Nayor, 2020). На неадекватан одговор на напор утичу и чести преткоморски поремећаји ритма и изостанак функције леве преткоморе (Paulus, 2020, Guazzi, 2022, Nayor, 2020). Томе доприносе поремећаји вентилације и анемија који су често удружени са HFpEF (Guazzi, 2022, Nayor, 2020). У студији која је испитивала утицај различитих хемодинамских параметара на толеранцију напора, Wolsk и сарадници издвојили су три варијабле које су независно биле у корелацији са смањеном толеранцијом напора у HFpEF – PCWP, снижен ударни волумен ЛК и као посебна варијабла издвојен је и индекс телесне масе (Wolsk, 2019). Последњих година све више се сазнаје о смањеној перфузији и нарушеном оксидативном метаболизму периферних мишића болесника са HFpEF (Upadhye, 2015, Adams, 2016). У студији објављеној прошле године, Sarma и сарадници фармаколошки су снизили плућни капиларни притисак и изложили испитанике физичкој активности, али то није довело до боље толеранције напора (Sarma, 2023). Добро је познато да потрошња кисеоника зависи како од минутног волумена срца, тако и од периферне искористивости, односно дифузије кисеоника између периферне микроциркулације и мишића (Guazzi, 2022). Ово су испитивали Houstis и аутори, и детаљном анализом параметара кардиопулмоналног тестирања дошли до закључка да је доминантан разлог снижене толеранције напора поред смањеног ударног волумена ЛК заправо смањена периферна дифузија (Houstis, 2018). Поставља се питање – да ли је заправо HFpEF болест митохондрија и коју улогу у патофизиологији и лечењу HFpEF има физичка активност?

ФИЗИЧКА НЕАКТИВНОСТ КАО ФАКТОР РИЗИКА ЗА HFpEF

Великим опсервационим студијама показана је узрочно последична веза између седентарног начина живота и дијастолне дисфункције срца (Brinker, 2014, Pandey&Allen, 2017, Bhella, 2014). Brinker и аутори су у свом истраживању регрутовали 1678 мушкараца и 1247 жена и укључили их у велику епидемиолошку кохорту Истраживачког Института Купер у Даласу, САД, где им је у периоду од 1999. До 2011. Године урађен ехокардиографски преглед (Brinker, 2014). Испитанике су поделили у четири групе према нивоу физичке кондиције коју су мерили протоколом по Балкеу на покретној траци. Анализом корелације између ехокардиографских параметара – релативне дебљине зида ЛК, волумена леве преткоморе, енд-дијастолног дијаметра ЛК, LV EF, дијастолне брзине покрета митралног анулуса и новог физичке кондиције испитаника дошло се до закључка да су особе са мањом физичком кондицијом много чешће имале концентрично ремоделовање срца и ехокардиографске знаке

дијастолне дисфункције, што је имплицирало да те особе имају и већи ризик од развоја HFpEF касније у животу (Brinker, 2014). И заиста, Pandey и аутори су даљом анализом медицинских картона кохорте поменуте студије Института Купер дошли до закључка да су особе које су живеде седентарним начином живота у средњој животној доби, много чешће хоспитално лечене због срчаног попуштања касније у животу (Pandey&Patel, 2015). Аутори су прорачунали да повећање физичке активности за само једну метаболичку јединицу (MET од енг. Metabolic equivalent of task), за 17% смањује ризик од хоспитализације због срчане слабости у будућности. Оно што је значајно је да је физичка активност издвојена као независан фактор ризика без обзира на друге кардиоваскуларне коморбидитете, односно факторе ризика (Pandey&Patel, 2015). Слични резултати добијени су анализом кардиореспираторног функционалног капацитета и ехокардиографских параметара 2544 особе старости од 18 до 30 година које су биле укључене у Cardia студију (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) (Pandey&Allen, 2017). Кардиореспираторни функционални капацитет и кондиција испитаника процењивани су стандардним тестом оптерећења по модификованом Балкеовом протоку и пријављеним нивоом физичке активности. Понављањем ултразвучног прегледа срца након 20 година праћења дошло се до закључка да је низак ниво кардиореспираторног функционалног капацитета био удружен са повећаним притиском пуњења леве коморе, што је патогномично за HFpEF. Ове особе имале су чешће и нарушену контрактилност срчаног мишића. Ипак, низак ниво физичке кондиције био је независан фактор ризика за постојање дијастолне дисфункције, док је његов утицај на контрактилну способност срца био повезан са постојањем других кардиоваскуларних фактора ризика (Pandey&Allen, 2017). Bella и аутори су опсервирани 102 здраве особе старије животне доби и показали да старење и седентарни начин живота доводе до повећане крутости срчаног мишића, али да редовно вежбање барем 4-5 пута недељно утиче на повећану растегљивост, односно комплијантност срчаног мишића (Bhella, 2014). Метаанализом више од 10 различитих кохортних студија показано је да је превенција настанка срчане слабости дозно зависна од нивоа физичке активности (Pandey&Garg, 2015, Pandey&LaMonte, 2017), као и да је физичка неактивност изоловани фактор ризика за настанак HfrEF, али не и HFpEF (Kraigher-Krainer, 2013).

ФИЗИЧКА АКТИВНОСТ КАО ТЕРАПИЈСКИ МОДАЛИТЕТ

Код млађих особа које живе седентарним начином живота, физичка активност може довести до пожељне релаксације срчаног мишића (Howden, 2018). Níeda и аутори су показали да годину дана интензивног вежбања, код асимптоматских особа средње животне доби са постојећим знацима хипертрофије ЛК и дијастолне дисфункције срца, доводи до смањења крутости срчаног мишића и превенције настанка HFpEF (Níeda, 2021). Опште је позната и доказана корист редовне физичке активности у примарној превенцији кардиоваскуларних болести, али је све више пажње усмерено на секундарну превенцију, лечење и кардиоваскуларну рехабилитацију (Arnett, 2019, Pelliccia, 2020).

Донедавно, за лечење HFpEF није било фармаколошких опција. Према препорукама за лечење срчане слабости Европског удружења кардиолога (McDonagh, 2021), физичка активност је индикована за све болеснике са срчаном слабошћу у складу са њиховим могућностима, како би се унапредила кондиција, квалитет живота и смањио број хоспитализација због срчане слабости (класа препорука I, ниво доказа A). Кардиоваскуларну рехабилитацију и физичку активност треба размотрити и код особа са унапредовалом срчаном слабошћу, коморбидитетима и веома смањеном толеранцијом напора (класа препорука IIa, ниво доказа C) (McDonagh, 2021). HF-ACTION студија показала је да је дозирања индивидуализована физичка активност безбедна код особа са срчаном слабошћу (O'Connor, 2009). Рандомизоване клиничке студије које су спровођене уназад 2 деценије показале су недвосмислено да физичка активност повећава аеробни капацитет и барем делимично квалитет живота особа које болују од HFpEF (Alves, 2012, Angadi, 2012, Da Silveira, 2020, Edelmann, 2011, Fu, 2016, Gary, 2004, Naykowsky, 2012, Kitzman, 2010, Kitzman, 2013, Kitzman 2016, Smart, 2012). Оно што није најјасније је да ли, као

код особа без срчане слабости, и код особа са HFpEF физичка активности може индуковати реверзно ремоделовање и побољшање дијастолне функције срца. У појединачним студијама, спроведеним на мањем броју испитаника, било је запажено побољшање морфо-функционалних карактеристика срца (Edelmann, 2011, Fu, 2016, Angadi, 2012, Da Silveira, 2020). Edelmann и сарадници су показали да је након 6 месеци контролисаног вежбања 3 пута недељно, које је подразумевало 35 минута вожње бицикла и 35 минута тренинга снаге, дошло до побољшања ехокардиографских параметара дијастолне функције – притиска пуњења LV [рана брзина пуњења ЛК у дијастолу (E)/рана ануларна митрална брзина пуњења ЛК (e')] и индексираних волумена леве преткоморе (LAVI) (Edelmann, 2011). И друге студије које су анализирале утицај различитих модалитета и интензитета вежбања на дијастолну функцију, такође су показале њихов позитиван утицај (Fu, 2016, Angadi, 2012, Da Silveira, 2020). Метаанализом ових студија, ипак, за сада није нађено статистички значајно побољшање параметара дијастолне функције (Pandey&Parashar, 2015, Fukuta, 2019, Lin, 2022). С обзиром да физичка активност доводи до побољшања функционалног и аеробног капацитета особа које болују од HFpEF, а без значајног утицаја на срчану функцију, намеће се претпоставка да постоје други механизми преко којих вежбање испољава своју корист. Naukowsky и аутори су показали да је у њиховој студији од 40 учесника (од тога 18 контрола), највећи утицај (84%) на побољшање аеробног капацитета или вршне потрошње кисеоника (peak VO₂) имала побољшана искористљивост, односно дифузија кисеоника на периферији (a-vO₂diff – arteriovenous oxygen content difference) (Naukowsky, 2012). Физичка активност доводи до молекуларних и ћелијских промена у периферним мишићима, повећава се њихов оксидативни потенцијал (Adams, 2016, Winzer, 2022). Показано је да одређени модалитети вежбања (НИТ - high intensity interval training) код болесника са HFpEF повећавају енергетски метаболизам мишића (Bozkurt, 2021). Прва велика мултицентрична студија која је поредила различите модалитете вежбања код особа са HFpEF, OptimEx- Clin, завршена је 2018. Године (Mueller, 2021). Студија је спроведена у 5 центара у Немачкој, Белгији и Норвешкој и обухватила је 120 жена и 60 мушкараца са стабилном HFpEF просечне старости 70 година и БМИ 30 кг/м², NYHA II. Учесници су били рандомизовани у три групе: 1) 58 је било у програму НИТ – 3 пута недељно по 38 минута (4 минута интензивне активности са 3 минута паузе између); 2) 58 је било у програму континуираног аеробног тренинга умереног интензитета (МСТ од енг. moderate continuous aerobic training) – 5 пута недељно 40 минута; и 3) 60 испитаника су биле контроле којима је саветована физичка активност према актуелним препорукама. После три месеца вежбања под надзором истраживача, студија је настављена још 9 месеци без директног надзора. Након 3 месеца дошло је до побољшања аеробног капацитета код болесника који су спроводили НИТ и МС (VO₂ се повећала за 1.0 мЛ/кг/мин након НИТ и 1.6 мЛ/кг/мин након МСТ, а у контролној групи само за 0.6 мЛ/кг/мин). Није уочена статистички значајна разлика између различитих модалитета вежбања, иако је у претходно спровођеним мањим рандомизованим клиничким испитивањима НИТ показао супериорност (Angadi, 2012, Da Silveira, 2020, Siddiqi, 2023). Наиме, познато је да је код здравих особа превенција кардиоваскуларног ризика већа што је интензитет вежбања већи (Schnohr, 2011). Показано је да интервално вежбање високог интензитета у мишићима доводи до повећаног накупљања метаболита, јона и слободних радикала који покрећу сигналне ћелијске путеве, који утичу на експресију специфичних генских локуса, што све повећава оксидативни капацитет митохондрија и искористљивост кисеоника (Hansen, 2021, MacInnis, 2016). Утицај вежбања на периферну циркулацију и ендотелну функцију је предмет будућих истраживања. Секундарном анализом OptimEx студије, Gevaert и аутори указали су на то да, иако су показатељи атеријске крутости поремећени код особа са HFpEF, ендотелна функција није значајно нарушена. Њиховом анализом једногодишњи програм вежбања (НИТ и МСТ) није довео до побољшања периферне атеријске и ендотелне функције (Gevaert, 2023).

КАРДИОПУЛМОНАЛНИ ТЕСТ И HFpEF

Златни стандард за процену физичке кондиције – укупног функционалног капацитета организма је кардиопулмонални тест оптерећења (Guazzi, 2017). У овом тесту испитаници се излажу прогресивном напору на покретној траци или бициклу, уз истовремену анализу крвног притиска, елетрокардиограма (ЕКГ), концентрације гасова у издахнутом ваздуху мерених преко маске на лицу, а детектује се и појава евентуалних симптома. (Guazzi, 2012, Guazzi, 2017). Кардиопулмоналним тестом процењује се функција срца и плућа, као и периферне мускулатуре. Најзначајнији параметер који служи са процену физичке кондиције, односно функционалног капацитета је peak VO₂. Према Фиковом принципу, VO₂ зависи како од минутног волумена срца, тако и од периферне искористљивости кисеоника ($VO_2 = Q \times [CaO_2 - CvO_2]$) (Guazzi, 2012, Guazzi, 2017). За сваку особу постоји предвиђена максимална VO₂, (pred VO₂ max) која се рачуна на основу година и пола, а кардиопулмоналним тестом мери се који је проценат предвиђене максималне VO₂ постигнут. Уколико је при максималном кардиопулмоналном тесту постигнута peak VO₂ мања од 80% pred VO₂ max или мања од 15-20 мЛ/кг/мин сматра се да је аеробни капацитет снижен (Guazzi, 2012, Guazzi, 2017). Особе које болују од HFrEF имају веома снижену толеранцију напора, њихова просечна peak VO₂ је око 15 мЛ/кг/мин, што значи да им је за дневне активности попут облачења одеће потребно око 60% укупне снаге, за спор ход око 70%, те да су они често функционално зависни од других особа (Nayor, 2020). На основу осталих параметара који се процењују може се стећи увид у то да ли је узрок замарања централног или периферног порекла, да ли га узрокује доминантно дисфункција срца или плућа, или је пак проблем у периферној искористљивости кисеоника (Guazzi, 2012, Guazzi, 2017).

ПРОПИСИВАЊЕ ВЕЖБАЊА КАО ТЕРАПИЈА ЗА ОСОБЕ СА HFrEF

Прескрипција вежбања особама које болују од срчане слабости мора се спроводити са великим опрезом и на начин који подразумева адекватну евалуацију постојећег кардиореспираторног статуса (Hansen, 2021, Sachdev, 2023, Mezzani, 2012). Иницијална евалуација кардиореспираторног статуса и кондиције особе спроводи се кардиопулмоналним стрес тестом (Guazzi, 2022, Hansen, 2021, Mezzani, 2012). Алтернативно, са много мањом прецизношћу, за процену кондиције може се користити обичан тест физичким оптерећењем, без мерења концентрације гасова у издахнутом ваздуху (Fletcher, 2013). Рачунањем параметара као што су peak VO₂, максимална срчана фреквенца, први и други вентилаторни праг (VT1 и VT2), кардиопулмонални тест омогућава адекватно дозирање и планирање програма вежбања (Binder, 2008, Cavigli, 2020, D'Ascenzi, 2022). Максимална срчана фреквенца (HR max је параметар на основу кога се традиционално прописивала физичка активност, ипак, кардиопулмонални тест омогућава још прецизнију процену како постојећег функционалног капацитета, тако и оног који би требало достигнути. Штавише, интензитет вежбања се одређује процентом peak VO₂ који би током вежбања требало постићи, а у томе помажу и VT1 и VT2. VT1 или први лактатни праг, представља моменат када је организам исцрпео постојеће аеробне капацитете и када ћелије прелазе на анаеробни метаболизам, у којем се молекул глукозе редукује до лактата, а потом због снижавања рН крви долази до повећања минутне вентилације (VE). При кардиопулмоналном тесту оптерећења, VT1 може се препознати као пораст нагиба криве односа VE и продукције угљендиоксида (VCO₂). То се дешава на око 50-60% peak VO₂. Када се исцрпе компензаторни вентилаторни пуферски механизми, долази до поновног пораста лактата у крви и пада рН, и тај моменат представља VT2. Он се обично дешава на 70-80% максималног аеробног капацитета (Binder, 2008, Cavigli, 2020, D'Ascenzi, 2022). На основу ових параметара може се прописати вежбање жељеног интензитета:

- 1) лака физичка активност подразумева ону при којој није достигнут VT1, што значи интензитета мањег од 40% peak VO₂ или 55% HR max;
- 2) умерен интензитет физичке активности је на 40-69% peak VO₂ или 55-74% HR max;
- 3) интензивна физичка активност на 70-85% peak VO₂ и 75-90% HR max;
- 4) веома интензивна физичка активност подразумева да је достигнут и VT2, тј. Интензитета већег од 85% peak VO₂ и 90% HR max (Pelliccia, 2020).

Иако се HR max лакше процењује, адекватније је дозирање физичке активности коришћењем VO₂, VT₁ и VT₂, зато што је HR max под утицајем фармаколошке терапије која се користи за лечење коморбидитета HFpEF (D'Ascenzi, 2022).

Прескрипција вежбања подразумева да се одреде интензитет, трајање вежбања, број сесија у току недеље, тип вежби (Hansen, 2021, Mezzani, 2012). Према препорукама Европског удружења кардиолога за спортску кардиологију и физичку активност особа оболелих од кардиоваскуларних болести из 2020. Године, за особе са хроничном срчаном слабошћу препоручује се 3-5 пута недељно аеробна физичка активност интензитета 40-80% peak VO₂, трајања 20-60 минута, континуирано или у интервалима, у комбинацији са свакодневним тренинзима баланса и тренинзима снаге 2-3 пута недељно (10-15 понављања 8-10 различитих вежби интензитета 40-60% максималне вољне контракције), са прогресивним повећањем волумена активности на редовним контролама ординирајућег лекара сваких 3-6 месеци. За болеснике са HfрEF препоручује се почети са 10 минута аеробног тренинга и 10 минута вежби снаге, да би се у следећих месец дана достигло барем 30-45 минута физичке активности три или више пута у току недеље. Саветује се и промена начина живота и осталих фактора ризика (класа препоруке I, ниво доказа Ц) (Pelliccia, 2020). За сада нема поузданих података о томе да ли је НПТ супериорнији у односу на МСТ (Mueller, 2021, Siddiqi, 2023), код особа са HfрEF, али оно што је неминовно јесте да је увођење редовне физичке активности у складу са њиховим могућностима апсолутно индиковано (McDonagh, 2021, Pelliccia, 2020, Sachdev, 2023). Комбиновање аеробног тренинга, вежби снаге и дијете даје најбоље резултате (Kitzman, 2016, Brubaker, 2022). Вежбе снаге су од великог значаја за болеснике са HFpEF и могу им побољшати функционалност и квалитет живота – у мањим студијама показано је да изоловано вежбање периферних мишића, екстензија колена, побојшава проток крви у м. квадрицепсу и функционални капацитет особе (Esposito, 2011, Hearon, 2022). Добре резултате дају и нове методе као што су вежбе респираторне мускулатуре и електрична стимулација мишића (Zhuang, 2021). Kitzman и аутори истакли су важност промптног започињања рехабилитације, још току хоспитализације након акутних епизода срчане слабости, са фокусом на покретност, успостављање равнотеже, ход и вежбе снаге (Kitzman, 2021).

ЗАКЉУЧАК

Недовољна физичка активност представља фактор ризика за настанак HFpEF, преко комплексних патофизиолошких механизма са којима су удружени гојазност, хронична инфламација и нарушена микроциркулација.

Континурана програмирана и слободна физичка активност пражног интензитета и обима превенира настанак HFpEF, код особа које су већ оболеле од HFpEF повећава функционални капацитет, као и квалитет живота, доминантно услед побољшања оксидативног метаболизма периферних мишића. Утицај на побољшање дијастолне функције срца још увек је предмет испитивања.

Болесницима са HFpEF индиковано је индивидуализовано прописивање физичке активности у складу са њиховим могућностима и толеранцијом напора.-препоручује се комбинација аеробног тренинга, вежби снаге, вежби баланса и адекватне дијете.

ЛИТЕРАТУРА/LITERATURE

1. Adams, V., Reich, B., Uhlemann, M., & Niebauer, J. (2017). Molecular effects of exercise training in patients with cardiovascular disease: focus on skeletal muscle, endothelium, and myocardium. *American Journal of Physiology-heart and Circulatory Physiology*, 313(1), H72–H88.
2. Alves, A. J., Ribeiro, F., Goldhammer, E., Rivlin, Y., Rosenschein, U., Viana, J. L., Duarte, J. A., Sagiv, M., & Oliveira, J. (2012). Exercise training improves diastolic function in heart failure patients. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 44(5), 776–785.
3. Angadi, S. S., Mookadam, F., Lee, C. D., Tucker, W. J., Haykowsky, M. J., & Gaesser, G. A. (2015). High-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study. *Journal of Applied Physiology*, 119(6), 753–758.
4. Arnett, D. K., Blumenthal, R. S., Albert, M. A., Buroker, A. B., Goldberger, Z. D., Hahn, E. J., Himmelfarb, C. D., Khera, A., Lloyd-Jones, D. M., McEvoy, J. W., Michos, E. D., Miedema, M. D., Muñoz, D., Smith, S. C., Virani, S. S., Williams, K. A., Yeboah, J., & Ziaeian, B. (2019). 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*, 140(11).
5. Baratto, C., Caravita, S., Soranna, D., Dewachter, C., Bondue, A., Antonella, Z., Badano, L. P., Parati, G., & Vachiéry, J. (2022). Exercise haemodynamics in heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Esc Heart Failure*, 9(5), 3079–3091.
6. Bhella, P. S., Hastings, J. L., Fujimoto, N., Shibata, S., Carrick-Ranson, G., Palmer, M. D., Boyd, K. N., Adams-Huet, B., & Levine, B. D. (2014). Impact of lifelong exercise "dose" on left ventricular compliance and distensibility. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(12), 1257–1266.
7. Binder, R. K., Wonisch, M., Corrà, U., Cohen-Solal, A., Vanhees, L., Saner, H., & Schmid, J. P. (2008). Methodological approach to the first and second lactate threshold in incremental cardiopulmonary exercise testing. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*, 15(6), 726–734.
8. Borlaug, B. A. (2020). Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology*, 17(9), 559–573.
9. Borlaug, B. A., Jaber, W., Ommen, S. R., Lam, C. S., Redfield, M. M., & Nishimura, R. A. (2011). Diastolic relaxation and compliance reserve during dynamic exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Heart*, 97(12), 964–969.
10. Borlaug, B. A., & Paulus, W. J. (2010). Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *European Heart Journal*, 32(6), 670–679.
11. Bozkurt, B., Fonarow, G. C., Goldberg, L. R., Guglin, M., Josephson, R., Forman, D. E., Lin, G., Lindenfeld, J., O'Connor, C., Panjra, G., Piña, I. L., Shah, T., Sinha, S. S., Wolfel, E. E., & Section, T. M. (2021). Cardiac rehabilitation for patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 77(11), 1454–1469.
12. Brinker, S. K., Pandey, A., Ayers, C. R., Barlow, C. E., DeFina, L. F., Willis, B. L., Radford, N. B., Farzaneh-Far, R., de Lemos, J. A., Drazner, M. H., & Berry, J. D. (2014). Association of cardiorespiratory fitness with left ventricular remodeling and diastolic function: the Cooper Center Longitudinal Study. *JACC. Heart failure*, 2(3), 238–246.
13. Brubaker, P. H., Nicklas, B. J., Houston, D. K., Hundley, W. G., Chen, H., Molina, M., Lyles, W. M., Nelson, B., Upadhy, B., Newland, R., & Kitzman, D. W. (2022). A Randomized, Controlled Trial of Resistance Training Added to Caloric Restriction Plus Aerobic Exercise Training in Obese Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Circulation-heart Failure*, 16(2), e010161.
14. Cavigli, L., Olivotto, I., Fattiolli, F., Mochi, N., Favilli, S., Mondillo, S., Bonifazi, M., & D'Ascenzi, F. (2020). Prescribing, dosing and titrating exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy for prevention of comorbidities: Ready for prime time. *European Journal of Preventive Cardiology*, 28(10), 1093–1099.
15. D'Ascenzi, F., Cavigli, L., Pagliaro, A., Focardi, M., Valente, S., Cameli, M., Mandoli, G. E., Mueller, S., Dendale, P., Piepoli, M. F., Wilhelm, M., Halle, M., Bonifazi, M., & Hansen, D. (2022). Clinician approach to cardiopulmonary exercise testing for exercise prescription in patients at risk of and with cardiovascular disease. *British Journal of Sports Medicine*, 56(20), 1180–1187.
16. Da Silva, A. D., De Lima, J. B., Da Silva Piardi, D., Macedo, D. D. S., Zanini, M., Nery, R. M., Laukkanen, J. A., & Stein, R. (2020). High-intensity interval training is effective and superior to moderate continuous training in patients with heart failure with preserved ejection fraction: A randomized clinical trial. *European Journal of Preventive Cardiology*, 27(16), 1733–1743.
17. Edelmann, F., Gelbrich, G., Düngen, H., Fröhling, S., Wachter, R., Stahrenberg, R., Binder, L., Töpper, A., Lashki, D. J., Schwarz, S., Herrmann-Lingen, C., Löffler, M., Hasenfuß, G., Halle, M., & Pieske, B. (2011). Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(17), 1780–1791.
18. Esposito, F., Reese, V., Shabetai, R., Wagner, P. D., & Richardson, R. S. (2011). Isolated quadriceps training increases maximal exercise capacity in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(13), 1353–1362.
19. Fletcher, G. F., Ades, P. A., Kligfield, P., Arena, R., Balady, G. J., Bittner, V. A., Coke, L. A., Fleg, J. L., Forman, D. E., Gerber, T. C., Gulati, M., Madan, K., Rhodes, J., Thompson, P. D., Williams, M. A., & American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention (2013). Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 128(8), 873–934.
20. Fu, T., Yang, N., Wang, C., Cherg, W., Chou, S., Pan, T., & Wang, J. (2016). Aerobic Interval Training Elicits Different Hemodynamic Adaptations Between Heart Failure Patients with Preserved and Reduced Ejection Fraction. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 95(1), 15–27.
21. Fukuta, H., Goto, T., Wakami, K., Kamiya, T., & Ohte, N. (2019). Effects of exercise training on cardiac function, exercise capacity, and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Failure Reviews*, 24(4), 535–547.

22. Gary, R., Sueta, C. A., Dougherty, M. C., Rosenberg, B., Cheek, D. J., Preisser, J. S., Neelon, V. J., & McMurray, R. G. (2004). Home-based exercise improves functional performance and quality of life in women with diastolic heart failure. *Heart & Lung*, 33(4), 210–218.
23. Gevaert, A. B., Böhm, B., Hartmann, H., Goovaerts, I., Stoop, T., Van De Heyning, C. M., Beckers, P., Baldassarri, F., Mueller, S., Oberhoffer, R., Duvinage, A., Haykowsky, M. J., Wisløff, U., Adams, V., Pieske, B., Halle, M., & Van Craenenbroeck, E. M. (2023). Effect of training on vascular function and repair in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC: Heart Failure*, 11(4), 454–464.
24. Gevaert, A. B., Kataria, R., Zannad, F., Sauer, A. J., Damman, K., Sharma, K., Shah, S. J., & Van Spall, H. G. (2022). Heart failure with preserved ejection fraction: recent concepts in diagnosis, mechanisms and management. *Heart*, 108(17), 1342–1350.
25. Groenewegen, A., Rutten, F. H., Mosterd, A., & Hoes, A. W. (2020). Epidemiology of heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 22(8), 1342–1356.
26. Guazzi, M., Adams, V., Conraads, V. M., Halle, M., Mezzani, A., Vanhees, L., Arena, R., Fletcher, G. F., Forman, D. E., Kitzman, D. W., Lavie, C. J., & Myers, J. (2012). Clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation*, 126(18), 2261–2274.
27. Guazzi, M., Bandera, F., Ozemek, C., Systrom, D. M., & Arena, R. (2017). Cardiopulmonary exercise testing. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(13), 1618–1636.
28. Guazzi, M., Wilhelm, M., Halle, M., Van Craenenbroeck, E., Kemps, H., De Boer, R. A., Coats, A. J., Lund, L. H., Mancini, D., Borlaug, B. A., Filippatos, G., & Pieske, B. (2022). Exercise testing in heart failure with preserved ejection fraction: an appraisal through diagnosis, pathophysiology and therapy – A clinical consensus statement of the Heart Failure Association and European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *European Journal of Heart Failure*, 24(8), 1327–1345.
29. Hansen, D., Abreu, A., Ambrosetti, M., Cornelissen, V., Gevaert, A. B., Kemps, H., Laukkanen, J. A., Pedretti, R. F., Simonenko, M., Wilhelm, M., Davos, C. H., Doehner, W., Iliou, M., Kränkel, N., Völler, H., & Piepoli, M. F. (2021). Exercise intensity assessment and prescription in cardiovascular rehabilitation and beyond: why and how: a position statement from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology. *European Journal of Preventive Cardiology*, 29(1), 230–245.
30. Hayashino, Y., Jackson, J. L., Hirata, T., Fukumori, N., Nakamura, F., Fukuhara, S., Tsujii, S., & Ishii, H. (2014). Effects of exercise on C-reactive protein, inflammatory cytokine and adipokine in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism*, 63(3), 431–440.
31. Haykowsky, M. J., Brubaker, P. H., Stewart, K. P., Morgan, T. M., Eggebeen, J., & Kitzman, D. W. (2012). Effect of endurance training on the determinants of peak exercise oxygen consumption in elderly patients with stable compensated heart failure and preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(2), 120–128.
32. Hearon, C. M., Samels, M., Dias, K. A., MacNamara, J. P., Levine, B. D., & Sarma, S. (2022). Isolated knee extensor exercise training improves skeletal muscle vasodilation, blood flow, and functional capacity in patients with HFpEF. *Physiological Reports*, 10(15).
33. Hieda, M., Sarma, S., Hearon, C. M., MacNamara, J. P., Dias, K. A., Samels, M., Palmer, D., Livingston, S., Morris, M., & Levine, B. D. (2021). One-Year committed exercise training reverses abnormal left ventricular myocardial stiffness in patients with stage B heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*, 144(12), 934–946.
34. Houstis, N. E., Eisman, A. S., Pappagianopoulos, P. P., Wooster, L., Bailey, C. S., Wagner, P. D., & Lewis, G. D. (2018). Exercise Intolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Diagnosing and Ranking Its Causes Using Personalized O₂ Pathway Analysis. *Circulation*, 137(2), 148–161.
35. Howden, E. J., Sarma, S., Lawley, J. S., Opondo, M., Cornwell, W. K., Stoller, D., Urey, M. A., Adams-Huet, B., & Levine, B. D. (2018). Reversing the cardiac effects of sedentary aging in Middle Age—A randomized controlled Trial. *Circulation*, 137(15), 1549–1560.
36. Kitzman, D. W., Brubaker, P. H., Herrington, D. M., Morgan, T. M., Stewart, K. P., Hundley, W. G., Abdelhamed, A., & Haykowsky, M. J. (2013). Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Journal of the American College of Cardiology*, 62(7), 584–592.
37. Kitzman, D. W., Brubaker, P. H., Morgan, T. M., Haykowsky, M. J., Hundley, G., Kraus, W. E., Eggebeen, J., & Nicklas, B. J. (2016). 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. *JAMA*, 315(1), 36.
38. Kitzman, D. W., Brubaker, P. H., Morgan, T. M., Stewart, K. P., & Little, W. C. (2010). Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation-heart Failure*, 3(6), 659–667.
39. Kitzman, D. W., Whellan, D. J., Duncan, P. W., Pastva, A. M., Mentz, R. J., Reeves, G. R., Nelson, M. B., Chen, H., Upadhy, B., Reed, S. D., Espeland, M. A., Hewston, L., & O'Connor, C. M. (2021). Physical rehabilitation for older patients hospitalized for heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 385(3), 203–216.
40. Kraigher-Krainer, E., Lyass, A., Massaro, J. M., Lee, D. S., Ho, J. E., Levy, D., Kannel, W. B., & Vasan, R. S. (2013). Association of physical activity and heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in the elderly: the Framingham Heart Study. *European Journal of Heart Failure*, 15(7), 742–746.
41. Lin, B., Siskin, M., Wang, B., & Natarajan, S. (2022). Does exercise training improve exercise tolerance, quality of life, and echocardiographic parameters in patients with heart failure with preserved ejection fraction? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Failure Reviews*, 28(4), 795–806.
42. MacInnis, M. J., & Gibala, M. J. (2016). Physiological adaptations to interval training and the role of exercise intensity. *The Journal of Physiology*, 595(9), 2915–2930.
43. McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumhach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Čelutkienė, J., Chioncel, O., Cleland, J. G., Coats, A. J., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., . . . Skibelund, A. K. (2021, August 27). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal; Oxford University Press*, 42(36), 3599–3726.

44. Mezzani, A., Hamm, L. F., Jones, A. M., McBride, P. E., Moholdt, T., Stone, J. A., Urhausen, A., & Williams, M. A. (2012). Aerobic exercise intensity assessment and prescription in cardiac rehabilitation: a joint position statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Canadian Association of Cardiac Rehabilitation. *European Journal of Preventive Cardiology*, 20(3), 442–467.
45. Morawin, B., Tylutka, A., Chmielowiec, J., & Zembroń-Łacny, A. (2021). Circulating mediators of apoptosis and inflammation in aging; Physical exercise intervention. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(6), 3165.
46. Mueller, S., Winzer, E. B., Duvinage, A., Gevaert, A. B., Edelmann, F., Haller, B., Pieske-Kraigher, E., Beckers, P., Bobenko, A., Hommel, J., Van De Heyning, C. M., Esefeld, K., Von Korn, P., Christle, J. W., Haykowsky, M. J., Linke, A., Wisløff, U., Adams, V., Pieske, B., . . . Halle, M. (2021). Effect of High-Intensity interval training, moderate continuous training, or Guideline-Based Physical activity Advice on peak oxygen consumption in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *JAMA*, 325(6), 542.
47. Nayor, M., Houstis, N. E., Namasivayam, M., Rouvina, J., Hardin, C. C., Shah, R., Ho, J. E., Malhotra, R., & Lewis, G. D. (2020). Impaired exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC: Heart Failure*, 8(8), 605–617.
48. O'Connor, C. M., Whellan, D. J., Lee, K. L., Keteyian, S. J., Cooper, L. S., Ellis, S. J., Leifer, E., Kraus, W. E., Kitzman, D. W., Blumenthal, J. A., Rendall, D. S., Miller, N. H., Fleg, J. L., Schulman, K. A., McKelvie, R. S., Zannad, F., & Piña, I. L. (2009). Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure. *JAMA*, 301(14), 1439.
49. Pandey, A., Allen, N. B., Ayers, C., Reis, J. P., Moreira, H. T., Sidney, S., Rana, J. S., Jacobs, D. R., Jr, Chow, L. S., de Lemos, J. A., Carnethon, M., & Berry, J. D. (2017). Fitness in Young Adulthood and Long-Term Cardiac Structure and Function: The CARDIA Study. *JACC: Heart failure*, 5(5), 347–355.
50. Pandey, A., Berry, J. D., & Lavie, C. J. (2015). Cardiometabolic disease leading to heart failure: Better fat and fit than lean and lazy. *Current Heart Failure Reports*, 12(5), 302–308.
51. Pandey, A., Garg, S. K., Khunger, M., Darden, D., Ayers, C., Kumbhani, D. J., Mayo, H., De Lemos, J. A., & Berry, J. D. (2015). Dose–Response Relationship between physical activity and risk of heart failure. *Circulation*, 132(19), 1786–1794.
52. Pandey, A., LaMonte, M., Klein, L., Ayers, C., Psaty, B. M., Eaton, C. B., Allen, N. B., de Lemos, J. A., Carnethon, M., Greenland, P., & Berry, J. D. (2017). Relationship Between Physical Activity, Body Mass Index, and Risk of Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 69(9), 1129–1142.
53. Pandey, A., Parashar, A., Kumbhani, D. J., Agarwal, S., Garg, J., Kitzman, D. W., Levine, B. D., Drazner, M. H., & Berry, J. D. (2015). Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circulation-heart Failure*, 8(1), 33–40.
54. Pandey, A., Patel, K. V., Vaduganathan, M., Sarma, S., Haykowsky, M. J., Berry, J. D., & Lavie, C. J. (2018). Physical activity, fitness, and obesity in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC: Heart Failure*, 6(12), 975–982.
55. Pandey, A., Patel, M., Gao, A., Willis, B. L., Das, S. R., Leonard, D., Drazner, M. H., de Lemos, J. A., DeFina, L., & Berry, J. D. (2015). Changes in mid-life fitness predicts heart failure risk at a later age independent of interval development of cardiac and noncardiac risk factors: the Cooper Center Longitudinal Study. *American heart journal*, 169(2), 290–297.e1.
56. Papatheanasiou, J., Petrov, I., Tsekoura, D., Dionyssiotis, Y., De Sá Ferreira, A., Lopes, A. J., Ljoka, C., & Foti, C. (2022). Does group-based high-intensity aerobic interval training improve the inflammatory status in patients with chronic heart failure? *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*, 58(2).
57. Paulus, W. J. (2020). Unfolding discoveries in heart failure. *The New England Journal of Medicine*, 382(7), 679–682.
58. Pelliccia, A., Sharma, S., Gati, S., Bäck, M., Börjesson, M., Caselli, S., Collet, J., Corrado, D., Drezner, J. A., Halle, M., Hansen, D., Heidbüchel, H., Myers, J., Niebauer, J., Papadakis, M., Piepoli, M. F., Prescott, E., Roos-Hesselink, J. W., Stuart, G., . . . Wilhelm, M. (2020). 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *European Heart Journal*, 42(1), 17–96.
59. Pfeffer, M. A., Shah, A. M., & Borlaug, B. A. (2019). Heart Failure With Preserved Ejection Fraction In Perspective. *Circulation Research*, 124(11), 1598–1617.
60. Sachdev, V., Sharma, K., Keteyian, S. J., Alcaín, C. F., Desvigne-Nickens, P., Fleg, J. L., Florea, V. G., Franklin, B. A., Guglin, M., Halle, M., Leifer, E., Panjath, G., Tinsley, E. A., Wong, R., & Kitzman, D. W. (2023). Supervised exercise training for chronic heart failure with preserved ejection fraction: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation*, 147(16).
61. Sarma, S., MacNamara, J. P., Balmain, B. N., Hearo, C. M., Wakeham, D. J., Tomlinson, A. R., Hynan, L. S., Babb, T. G., & Levine, B. D. (2023). Challenging the hemodynamic hypothesis in heart failure with preserved ejection fraction: Is exercise capacity limited by elevated pulmonary capillary wedge pressure? *Circulation*, 147(5), 378–387.
62. Savarese, G. (2022). An update on global epidemiology in heart failure. *European Heart Journal*, 43(32), 3005–3007.
63. Schnohr, P., Marott, J. L., Jensen, J. S., & Jensen, G. (2011). Intensity versus duration of cycling, impact on all-cause and coronary heart disease mortality: the Copenhagen City Heart Study. *European Journal of Preventive Cardiology*, 19(1), 73–80.
64. Siddiqi, T. J., Rashid, A. M., Javaid, S. S., Siddiqi, A. K., Usman, M., Hervir, O., Kamimura, D., Lavie, C. J., Mentz, R. J., Butler, J., & Hall, M. E. (2023). High-Intensity interval training versus moderate continuous training in patients with heart Failure with preserved ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Current Problems in Cardiology*, 48(8), 101720.
65. Smart, N. A., Haluska, B., Jeffriess, L., & Leung, D. Y. (2012). Exercise training in heart failure with preserved systolic Function: a randomized controlled trial of the effects on cardiac function and functional capacity. *Congestive Heart Failure*, 18(6), 295–301.
66. Upadhyaya, B., Haykowsky, M. J., Eggebeen, J., & Kitzman, D. W. (2015). Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: more than a heart problem. *Journal of geriatric cardiology : JGC*, 12(3), 294–304.

67. Vasan, R. S., Xanthakis, V., Lyass, A., Andersson, C., Tsao, C. W., Cheng, S., Aragam, J., Benjamin, E. J., & Larson, M. G. (2018). Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction and heart Failure in the Framingham Study. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 11(1), 1–11.
68. Verhoeff, K., & Mitchell, J. R. (2017). Cardiopulmonary physiology: why the heart and lungs are inextricably linked. *Advances in Physiology Education*, 41(3), 348–353.
69. Winzer, E. B., Augstein, A., Schauer, A., Mueller, S., Fischer-Schaepmann, T., Goto, K., Hommel, J., Van Craenenbroeck, E. M., Wisløff, U., Pieske, B., Halle, M., Linke, A., & Adams, V. (2022). Impact of different training modalities on molecular alterations in skeletal muscle of patients with heart failure with preserved ejection fraction: a substudy of the OptimEx trial. *Circulation-heart Failure*, 15(10).
70. Wolsk, E., Kaye, D. M., Komtebedde, J., Shah, S. J., Borlaug, B. A., Burkhoff, D., Kitzman, D. W., Lam, C. S., Van Veldhuisen, D. J., Ponikowski, P., Petrie, M. C., Hassager, C., Møller, J. E., & Gustafsson, F. (2019). Central and peripheral determinants of exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction. *JACC: Heart Failure*, 7(4), 321–332.
71. Zhuang, C., Luo, X., Wang, Q., Wang, W., Sun, R., Zhang, X., & Yu, J. (2021). The effect of exercise training and physiotherapy on diastolic function, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Kardiologia Polska*, 79(10), 1107–1115.