

박출률 보존 심부전 환자에서 운동 기반 심장재활: 기전, 근거, 그리고 운동처방

윤 서 연

연세대학교 의과대학 재활의학교실

Exercise-Based Cardiac Rehabilitation in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Mechanisms, Evidence, and Exercise Prescription

Seo Yeon Yoon, M.D., Ph.D.

Department and Research Institute of Rehabilitation Medicine, Yonsei University College of Medicine
Seoul 03722, Korea

Abstract

Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) accounts for approximately half of all heart failure cases and is increasing rapidly, yet effective pharmacological options remain limited. Because its hallmark symptom, exercise intolerance, is fundamentally functional in nature, exercise-based cardiac rehabilitation holds particular importance in HFpEF management. Rather than central cardiac limitations, peripheral factors such as skeletal muscle myopathy, reduced capillary density, and mitochondrial dysfunction, predominate, with peripheral adaptation accounting for the majority of exercise-induced improvement of peak oxygen uptake in HFpEF. Several randomized trials demonstrate that exercise training reproducibly improves peak oxygen uptake, physical function, and quality of life in HFpEF. Notably, HFpEF patients may respond to rehabilitation even more favorably than those with HFrEF. Exercise prescription in HFpEF differs from that in HFrEF, emphasizing the essential inclusion of resistance training, a multidomain approach addressing frailty and balance, careful monitoring of blood pressure responses, and individualization for comorbidities. Given that high-intensity interval training has not proven superior to moderate continuous training, gradual progression favoring duration and adherence is preferred, and caloric restriction combined with resistance training is recommended to preserve lean mass in obese HFpEF patients. In conclusion, exercise-based cardiac rehabilitation is an effective strategy targeting peripheral mechanisms in HFpEF. Under Korean National Health Insurance, which covers cardiac rehabilitation regardless of ejection fraction, broader clinical application alongside the accumulation of long-term outcome evidence is warranted.

Key Words

Heart failure with preserved ejection fraction, Cardiac rehabilitation, Exercise intolerance, Resistance training, Caloric restriction

서론

심부전은 좌심실 박출률(left ventricular ejection fraction, LVEF)을 기준으로 표현형을 구분한다. LVEF가 저하된(LVEF $\leq 40\%$) 박출률 감소 심부전(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF), LVEF가 보존(LVEF $\geq 50\%$)되어 있음에도 심부전의 증상과 징후가 나타나는 박출률 보존 심부전(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF), 그리고 그 사이에 해당하는(LVEF 41-49%) 박출률 경도 감소 심부전(heart failure with mildly reduced ejection fraction, HFmrEF)으로 나눈다[1]. HFrEF는 수축 기능의 저하를 핵심 기전으로 하는 반면, HFpEF는 좌심실 이완 기능 장애와 충만압 상승을 주된 병태생리로 한다. HFpEF는 전체 심부전 환자의 약 절반을 차지하며, 인구 고령화와 비만·당뇨병 등 대사성 동반 질환의 증가로 인해 빠르게 늘어나고 있는 표현형이다[2]. 또한 HFpEF 환자는 HFrEF 환자에 비해 고령이고 여성의 비율이 높으며, 비만·고혈압·당뇨병·심방세동 등 여러 질환을 동반하고 허약(frailty)한 경우가 많다는 점에서 HFrEF와 임상적으로 구별된다[3].

HFpEF의 임상적 난제는 효과적인 약물치료가 제한적이라는 점이다. HFrEF에서는 다수의 약제가 질환의 예후를 개선하는 것으로 확립된 데 반해, HFpEF에서 사망률 및 입원율을 뚜렷하게 개선하는 것으로 입증된 약물은 sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) 억제제가 거의 유일하다[4,5]. 뿐만 아니라, HFpEF 환자가 호소하는 핵심 증상인 호흡곤란, 피로, 운동 불내성(exercise intolerance)은 본질적으로 기능적(functional)인 문제로 약물만으로는 충분히 해소되기 어렵다[6].

이러한 배경을 고려해 볼 때, 운동 기반 심장재활(exercise-based cardiac rehabilitation)이 HFpEF 환자들에게 안전하게 시행될 수 있다면 기능 회복에 큰 도움이 될 수 있을 것이다. 운동은 어떤 약물도 직접 표적으로 삼지 못하는 골격근의 구조적·대사적 결함을 개선하고, 심폐 운동능력을 향상시키며, 허약·낙상·우울 등을 개선시킬 수 있다. 또한 비만, 당뇨병, 고혈압 등 HFpEF에 흔히 동반되는 위험인자를 함께 조절하는 통합적 중재라는 점에서, 운동치료는 약물치료가 해결하지 못하는 영역까지 포괄하는 치료 전략으로 평가된다. 본 종설에서는 HFpEF 환자의 운동 불내성 기전을 고찰하고, 주요 연구들의 근거를 정리하며, 실제 임상에서 적용 가능한 운동처방 전략을 제시하고자 한다.

본론

1) HFpEF 환자의 운동 불내성 기전

HFpEF 환자가 호소하는 운동 불내성은 단일 장기의 문제가 아니라, 산소를 운반하고 소비하는 경로 전반에 걸친 복합적 장애의 결과이다. 운동 시 최고산소소모량(peak oxygen consumption, peak VO_2)은 Fick 원리에 따라 심박출량(cardiac output)과 동정맥 산소 함량 차이(arteriovenous oxygen difference)의 곱으로 결정된다. 따라서 운동능력의 저하는 산소를 공급하는 중심성(central) 요인과, 공급된 산소를 골격근에서 추출·이용하는 말초성(peripheral) 요인 모두에서 비롯될 수 있다.

중심성 요인으로는 좌심실 이완 기능 장애로 인한 충만압 상승, 운동 시 심박수가 충분히 증가하지 못하는 변시성 부전(chronotropic incompetence), 일회박출량 예비능(stroke volume reserve)의 제한, 운동 유발성 폐고혈압 등이 관여한다. 이러한 요인들은 운동 시 심박출량을 충분히 증가시키지 못하게 하여 운동능력을 제한한다. 그러나 HFpEF에서 운동 불내성을 설명하는 데 있어 더 결정적인 것은 말초성 요인이다.

말초성 장애의 핵심은 골격근에서 일어나는 일련의 구조적·대사적 변화, 즉 골격 근병증(skeletal myopathy)이다. HFpEF 환자의 골격근에서는 산화적 대사에 유리한 제1형 근섬유(type I fiber)의 비율이 감소하고 해당 과정에 의존하는 제2형 근섬유(type II fiber)의 비율이 증가하는 섬유형 전환이 관찰된다[7]. 또한 근섬유 대비 모세혈관 밀도가 감소하여 산소의 확산 운반이 저하되고, 미토콘드리아의 함량과 산화적 인산화 능력이 떨어지며, 근육 내 지방 침윤이 증가하고 혈관 내피 기능 장애(endothelial dysfunction)가 동반되어, 골격근의 산소 추출 및 이용 능력을 총체적으로 저하시킨다[8].

이러한 말초성 기전은 운동처방의 방향을 결정하는 핵심 근거가 된다. 여러 운동 중재 연구에서 HFpEF 환자의 운동능력 향상은 주로 골격근의 산소 추출 능력 개선, 즉 말초성 적응을 통해 이루어지며 심장 기능 자체의 변화는 제한적인 것으로 보고되었다. 이는 HFpEF에서 운동의 표적이 심장 그 자체가 아니라 골격근과 혈관, 즉 말초임을 시사하므로 운동처방 또한 이 말초성 기전 회복을 목표로 설계되어야 하겠다[2].

2) HFpEF 환자에서 운동 기반 심장재활의 임상적 근거

HFpEF가 전체 심부전 환자의 절반을 차지함에도, 운동 중재에 관한 임상 근거는 HFrEF에 비해 현저히 부족한 실정이다. 2022년에 출판된 운동 훈련에 대한 임상시험을 종합한 메타분석 연구에서는, HFrEF를 대상으로 한 시험이 80여 건에 1만 명 이상의 참여자를 포함한 데 비해 HFpEF 시험은 10여 건, 수백 명의 참여자만이 포함되었다[2]. 2019년 Cochrane 리뷰 또한 여성, 고령자, 그리고 HFpEF 환자에 대한 연구가 제한적이라고 지적한 바 있다[9].

HFpEF에서 운동의 효과가 어디에서 비롯되는지를 규명한 대표적 연구는 Haykowsky 등의 연구(2012)이다[10]. 안정적인 HFpEF 환자 40명을 대상으로 4개월간 유산소운동을 시행한 결과 최고산소소모량이 대조군에 비해 유의하게 향상되었다(16.3 vs 13.1 mL/kg/min). 주목할 점은 이 향상의 약 84%가 동맥혈 산소 함량 차이의 증가, 즉 말초성 적응으로 설명되었으며 최대 심박출량은 유의하게 변하지 않았다는 것이다. 이 결과는 앞서 기술한 골격근 근병증이 단순한 병태생리적 현상이 아니라 실제로 운동에 의해 개선되는 표적임을 임상적으로 입증한 것으로, 이후 HFpEF 운동처방이 말초 골격근을 중심으로 설계되어야 한다는 근거의 출발점이 되었다.

2010년 초반부터 HFpEF 환자들을 대상으로 운동 기반 심장재활의 효과를 확인하는 연구들이 시작되었고, 여러 무작위 대조시험에서 운동 훈련은 HFpEF 환자의 최고산소소모량을 일관되게 향상시키는 것으로 나타났다[10-16]. 64명을 대상으로 한 초기 Ex-DHF 예비 연구(Edelmann 등, 2011)는 3개월간 유산소와 저항운동의 복합 훈련을 통해 최고산소소모량이 대조군 대비 뚜렷하게 향상되었음을(+ 2.6 vs - 0.7 mL/kg/min) 보고하였다[11]. 운동 강도의 영향을 검증한 OptimEx-Clin 연구(Mueller 등, 2021)에서는 180명의 환자를 고강도 인터벌 훈련(high intensity interval training, HIIT), 중강도 지속 훈련(moderate continuous training, MCT), 대조군으로 배정하였는데, HIIT와 MCT 두 군 모두 대조군에 비해서 통계적으로 유의미한 최고산소소모량의 호전 소견을 보였다[12]. 하지만, HIIT와 MCT군 사이에는 통계적 유의성이 관찰되지 않았다. 가장 최근의 대규모 시험인 Ex-DHF 연구(Edelmann 등, 2025)에서는 322명의 HFpEF 환자를 대상으로 12개월간 유산소운동과 근력운동을 포함한 복합 운동 훈련을 시행하여 최고산소소모량(+ 1.3 mL/kg/min)과 New York Heart Association (NYHA) 기능 분류가 개선된다고

보고하였으나, 사망·입원·운동능력·이완 기능 등을 통합한 modified Packer score에서는 통계적 유의성에 도달하지 못하였다($P = .17$)[13]. 즉, HFpEF 환자에서 운동 기반 심장재활의 운동능력과 증상의 개선 효과는 여러 시험에서 재현성 있게 확인되지만, 사망률이나 심혈관 입원과 같은 측면에서의 이득은 아직 충분히 입증되지 않은 상황이다.

HFpEF 환자가 동반하는 비만, 허약, 근감소 등의 증상은 운동 중재의 설계에 꼭 고려되어야 한다. 비만은 HFpEF 환자의 약 80%에서 동반되어 있다고 보고된다. 비만 HFpEF 환자 100명을 대상으로 한 Kitzman 등의 연구(2016)는 칼로리 제한과 운동을 각각 적용하는 2×2 요인 설계를 통해, 두 중재가 독립적으로, 그리고 함께 시행되었을 때 부가적(additive)으로 최고산소소모량을 향상시킨다고 제시하였다(병합군 + 2.5 mL/kg/min, 체중 - 10%)[14]. 나이가 최고산소소모량의 증가가 체지방량 및 대퇴부 근육 대 지방 비율의 변화와 유의한 상관관계를 보인다는 점에서 골격근 표적 가설을 뒷받침하였다. 저항운동의 추가 효과를 검증한 Brubaker 등의 연구(2023)에서는 88명의 비만 HFpEF 환자에게 칼로리 제한과 유산소운동을 공통으로 시행하고 실험군에 저항운동을 추가하였는데, 저항운동군에서 하지 근력과 근육의 질이 향상되었으나 최고산소소모량의 추가적 증가는 관찰되지 않았다[15]. 한편 급성 비대상성 심부전으로 입원한 고령·허약 환자 349명을 대상으로 한 REHAB-HF 연구(Kitzman 등, 2021)에서는 4 m 이상 걸을 수 있는 정도의 허약한 기능저하 환자들도 연구에 포함하여 입원 시점에서부터 근력, 균형, 이동성, 지구력의 네 영역을 포괄하는 다영역(multidomain) 재활을 시작하여 퇴원 후 12주까지 진행하였다[16]. 실험군에서 신체 기능(short physical performance battery, SPPB; 군 간 차이 + 1.5, $P < .001$), 6분보행검사, 보행 속도, 삶의 질 등이 유의하게 개선되었다고 보고하였다. 이러한 결과들은 HFpEF 운동처방이 단일 양식의 유산소운동을 넘어, 동반 질환과 기능 저하를 함께 고려하는 개별적이고 포괄적 접근이어야 함을 시사한다.

주목할 만한 점은 HFpEF 환자가 HFrEF 환자에 비해 운동 재활에 오히려 더 잘 반응할 수 있다는 근거이다. REHAB-HF 연구의 사전 정의된 하위군 분석(Mentz 등, 2021)에 따르면, HFpEF 환자는 HFrEF 환자에 비해 여성의 비율이 높았고 비만, 동반 질환의 비율이 높았음에도 불구하고 3개월 시점의 신체 기능 개선 폭이 더 큰 경향성으로 나타났으며(SPPB + 1.9 vs + 1.1), 사망률 측면에서도 HFpEF 환자에서 더 큰 효

과의 경향성이 관찰되었다[17]. 이는 가장 치료하기 어려운 표현형으로 여겨지는 HFpEF가 역설적으로 운동 재활의 이득을 가장 크게 받는 집단일 가능성을 제시했다는 점에서 의미가 있다.

3) HFpEF 환자에서의 운동처방

HFpEF의 운동처방은 HFrEF의 운동처방과 목표로 하는 호전 기전이 다르다. HFrEF에서는 운동이 좌심실 역재형성(reverse remodeling)을 포함한 심장 기능의 개선에 기여할 수 있는 반면, HFpEF에서는 심초음파 지표가 대체로 변하지 않으며 운동의 표적이 골격근과 혈관, 즉 말초에 집중된다. 이러한 차이로 인해 HFpEF에서는 몇 가지 처방 원칙이 특히 강조된다. 첫째, 저항운동이 선택이 아니라 필수적 구성 요소가 된다. 둘째, 환자가 고령이고 허약한 경우가 많으므로 환자의 기능을 고려하여 균형과 유연성 훈련 등을 포함한 다영역 접근이 중요하다. 셋째, HFpEF 환자는 운동 시 혈압이 과도하게 상승할 수 있어 혈압 반응을 더 면밀히 감시해야 한다[20]. 넷째, 고강도 인터벌 훈련은 중강도 지속 훈련에 대한 우월성이 입증되지 않았으므로, 강도보다 지속성과 안전성에 무게를 두는 것이 적절하다[3,12].

유산소운동은 FITT-VP 원칙(빈도 Frequency, 강도 Intensity, 시간 Time, 형태 Type, 용량 Volume, 점진성 Progression)에 따라 처방하며, 환자의 현재 운동능력을 고려하여 저강도로 시작하여 천천히 강도를 올리는 것이 핵심이다. 빈도는 주 3-5회, 강도는 심박수 예비량(heart rate reserve HRR) 또는 최고산소소모량의 40-80% 또는 운동자각도(rating of perceived exertion RPE) 11-14를 기준으로 한다는 점에서는 다른 심장질환 환자에서의 유산소운동 처방과 크게 다르지 않다[21]. 다만, HFpEF 환자들은 지구력이 저하되어 있는 경우가 더 빈번하기 때문에 운동 시간은 처음 10분 내외에서 시작하여 점차 20-45분까지 늘리도록 하며, 형태는 걷기, 자전거, 트레드밀, 수영 등 환자가 선호하는 방식을 선택하면 되겠다. 진행에 있어서는 강도보다 지속 시간을 먼저 늘리는 것이 권장된다. 현재까지의 근거로는 고강도 운동이 중강도 운동보다 우월하지 않은 상황이므로, 환자의 기능을 고려하여 참여율을 높일 수 있도록 점진적으로 늘려나가야 하겠다. 운동 효과는 8-12주마다 6분 보행검사, 운동자각도, 최고산소소모량 등을 통해 재평가한다. 베타차단제를 복용하거나 심방세동이 동반된 환자에서는 심박수 기반 처방이 부

정확하므로 운동자각도를 기준으로 강도를 설정하는 것이 적절하다[3].

저항운동은 HFpEF의 골격근 근병증을 직접 표적으로 한다는 점에서 핵심적으로 처방되어야 하는 운동이다. HFpEF 환자에서는 허약(frailty)의 유병률이 매우 높아 보고에 따르면 50% 이상에서 90%에 이르며, 근감소증 또한 흔히 동반된다[18,19]. 특히 칼로리 제한을 병행하는 비만 환자에서 제지방량을 보존하기 위해 저항운동이 필수적이다. 또한 저항운동은 일상생활 수행 능력을 향상시키고 낙상 위험을 줄이며, 앞서 기술한 Brubaker 연구에서 근력과 근육의 질을 개선하는 효과가 입증된 바 있다. 근력운동은 한 주에 연속되지 않은 2-3일 시행하며, 운동당 1-3세트, 10-15회 반복을 기본으로 하고, 강도는 1회 최대 반복 무게(repetition maximum, RM)의 30-70% 범위에서 낮게 시작해 점진적으로 올린다. 상하지 주요 근육군을 모두 포함하되 하지 운동에 더 비중을 두어야 하겠다. 호흡 시 주의할 점은 발살바 수기(Valsalva maneuver)를 피하고 힘을 주는 동작에서 숨을 내쉬도록 해야 한다는 점이다[15].

고령·허약 HFpEF 환자에서는 유산소와 저항운동만으로 충분하지 않으며, 균형과 이동성 훈련을 포괄하는 다영역 접근이 요구된다. REHAB-HF 연구는 근력, 균형, 이동성, 지구력의 네 영역을 각각 단계적으로 진행시키는 12주 구조화 프로그램을 통해, 신체 기능뿐 아니라 6분 보행거리, 삶의 질, 낙상, 우울이 함께 개선됨을 보였다[16]. 이는 일반적으로 유산소운동을 처방하여 최대 산소 섭취량의 호전을 목표로 하기 힘든 허약한 HFpEF 대상자들에 대한 운동처방의 핵심으로, 운동 종류만큼이나 환자의 기능을 고려한 프로그램의 구조와 단계적 진행이 중요함을 시사한다.

HFpEF는 단독으로 존재하는 경우가 드물기 때문에, 동반 질환은 운동처방의 일부로 통합되어야 한다. 비만 환자에서는 칼로리 제한을 병행하되 체중 감소 중 제지방량 보존을 위해 저항운동을 함께 적용해야 한다. 허약과 근감소가 있는 환자에서는 저강도 저항운동을 우선하여 이동 능력을 개선해야 하고, 최고산소소모량 측정이 어려운 경우가 많기 때문에 6분 보행검사나 신체 기능(SPPB)과 보행 속도를 추적하며 운동 강도를 조절하고 운동의 효과를 확인해야 한다. 심방세동 환자에서는 심박수 기반 운동처방이 어려우므로 운동자각도를 사용해 볼 수 있겠다. 당뇨병이나 만성 신질환을 동반한 경우 운동 전후 혈당과 발 상태를 점검하고, 자율신경병증에 따른 혈압·심박수 반응의 이상과 이뇨제 변경에 따른 체액 상

태 변화에 유의한다.

결론

HFpEF는 심부전의 절반을 차지하고 빠르게 증가하고 있지만 효과적인 약물치료가 제한적인 표현형으로, 골격근 등 말초를 표적으로 하는 운동 기반 심장재활이 최고산소소모량, 신체 기능, 삶의 질을 개선한다고 보고되었다. 특히 HFpEF가 HFrEF보다 환자의 기능을 고려한 맞춤형 운동처방에 더 좋은 효과를 볼 수 있다는 점에서 운동처방이 중요한 환자군이 되겠다. 이러한 근거에 기반할 때, HFpEF의 운동처방은 HFrEF와 구별되는 원칙은 저항운동의 필수적 포함, 환자의 기능을 고려한 다영역 접근, 유산소운동 중 혈압 반응의 면밀한 감시, 동반 질환을 고려한 개별화 운동처방으로 정리할 수 있다. 다만 운동이 사망률이나 심혈관 입원율을 개선하는지는 아직 충분히 입증되지 않아 향후 연구가 더 필요하다.

미국은 급여 기준상 HFpEF 환자가 구조화된 심장재활에서 사실상 배제되는 반면 한국의 국민건강보험은 박출률에 관계없이 심부전 환자의 심장재활을 인정하여 입원 단계부터 포괄적 재활이 가능하다. HFpEF 환자가 운동 재활의 효과를 크게 얻을 수 있는 집단임을 고려하면, 국내에서는 이러한 제도적 강점을 살려 HFpEF 환자에 대한 운동 재활을 보다 적극적으로 적용하는 동시에 장기 임상 결과에 대한 근거를 축적해 나가야 하겠다.

REFERENCES

1. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamed M, Adamopoulos S, Albert N, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail* 2021;27:387-413.
2. Pearson MJ, Mungovan SF, Smart NA. Effect of exercise training on peak oxygen consumption in heart failure with preserved and reduced ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med Open* 2022;8:75.
3. Kitzman DW, Haykowsky MJ, Mentz RJ, Brubaker PH, Nelson MB, Pastva AM, et al. Exercise intolerance in older adults with heart failure with preserved ejection fraction: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2021;78:1166-87.
4. Anker SD, Butler J, Filippatos G, Ferreira JP, Bocchi E, Böhm M, et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451-61.
5. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, de Boer RA, DeMets D, Hernandez AF, et al. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089-98.
6. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2022;79:e263-421.
7. Kitzman DW, Nicklas B, Kraus WE, Lyles MF, Eggebeen J, Morgan TM, et al. Skeletal muscle abnormalities and exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;306:H1364-70.
8. Haykowsky MJ, Kouba EJ, Brubaker PH, Nicklas BJ, Eggebeen J, Kitzman DW. Skeletal muscle composition and its relation to exercise intolerance in older patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2014;113:1211-6.
9. Long L, Mordi IR, Bridges C, Sagar VA, Davies EJ, Coats AJ, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;1:CD003331.
10. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Stewart KP, Morgan TM, Eggebeen J, Kitzman DW. Effect of endurance training on the determinants of peak exercise oxygen consumption in elderly patients with stable compensated heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll*

- Cardiol 2012;60:120-8.
11. Edelmann F, Gelbrich G, Dungen HD, Fröhling S, Wachter R, Stahrenberg R, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1780-91.
12. Mueller S, Winzer EB, Duvinage A, Gevaert AB, Edelmann F, Haller B, et al. 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: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:542-51.
13. Edelmann F, Wachter R, Duvinage A, Mueller S, Fujimoto N, Nolte K, et al. Combined endurance and resistance exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized controlled trial. *Nat Med* 2025;31:306-14.
14. Kitzman DW, Brubaker P, Morgan T, Haykowsky M, Hundley G, Kraus WE, et al. Effect of caloric restriction or aerobic exercise training on peak oxygen consumption and quality of life in obese older patients with heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016;315:36-46.
15. Brubaker PH, Nicklas BJ, Houston DK, Hundley WG, Chen H, Molina AJA, et al. A randomized, controlled trial of resistance training added to caloric restriction plus aerobic exercise training in obese heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2023;16:e010161.
16. Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P, Pastva AM, Mentz RJ, Reeves GR, et al. Physical rehabilitation for older patients hospitalized for heart failure. *N Engl J Med* 2021;385:203-16.
17. Mentz RJ, Whellan DJ, Reeves GR, Pastva AM, Duncan P, Upadhyay B, et al. Rehabilitation intervention in older patients with acute heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2021;9:747-57.
18. Konishi M, Kagiya N, Kamiya K, Saito H, Saito K, Ogasahara Y, et al. Impact of sarcopenia on prognosis in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:1022-9.
19. Pandey A, Kitzman D, Reeves G. Frailty is intertwined with heart failure: mechanisms, prevalence, prognosis, assessment, and management. *JACC Heart Fail* 2019;7:1001-11.
20. Borlaug BA, Olson TP, Lam CSP, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, et al. Global cardiovascular reserve dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:845-54.
21. Hansen D, Abreu A, Ambrosetti M, Cornelissen V, Gevaert A, Kemps H, et al. 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. *Eur J Prev Cardiol* 2022;29:230-45.