

CZU: 616.12-008.46-036.22-037

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2024.1-78.23>

INSUFICIENȚA CARDIACĂ: DE LA DEFINIȚIE LA PROGNOSTIC – O ANALIZĂ INTEGRATĂ A DATELOR EPIDEMIOLOGICE, TABLOULUI CLINICO-PARACLINIC ȘI A PROGNOSTICULUI

Dmitri SAVCA¹,
Inessa JITARI²,
Georgeta MIHALACHE³,
Valeriu REVENCO³,
Irina CABAC-POGOREVICI³

¹CUSIM, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

²IMSP Institutul de Cardiologie, Secția Cardiochirurgie, Chișinău, Republica Moldova

³Disciplina de Cardiologie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „N. Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

e-mail: savcadmitri@yahoo.com, tel: 069837550

Rezumat.

În prezent, insuficiența cardiacă (IC) reprezintă o provocare majoră în domeniul medical, afectând un număr semnificativ de persoane la nivel global. Cu toate că cercetările anterioare au adus contribuții valoroase, ultimele descoperiri și abordări aduc în prim-plan noi perspective asupra acestei afecțiuni complexe. Din cele analizate se evidențiază o creștere a incidenței IC, în special în rândul persoanelor mai tinere, cu perspective de creștere semnificativă a numărului de internări în viitor. Factorii de risc pentru IC sunt legați de stilul de viață nesănătos și de condiții medicale precum fibrilația atrială, boală arterială coronariană și hipertensiunea arterială. Pentru diagnostic, investigațiile paraclinice, alcătuit din electrocardiogramă și ecocardiografie, sunt esențiale, iar dozarea peptidelor natriuretice plasmatice poate oferi indicii valoroase suplimentare. Prognosticul pacienților cu IC variază în funcție de tipul de IC, fiind influențat de factori ca vârsta, sexul și comorbidități.

Cuvinte cheie: insuficiență cardiacă, factori de risc, prognostic.

Summary. Heart failure: From Definition to Prognosis – An Integrated Analysis of Epidemiological Data, Clinical and Paraclinical Findings, and Prognosis.

Currently, heart failure (HF) represents a major challenge in the medical field, affecting a significant number of people globally. Although previous research has brought valuable contributions, recent discoveries and approaches bring new perspectives to this complex condition. Among the analyzed data, there is a notable increase in the incidence of HF, particularly among younger individuals, with a significant risk in hospitalizations in the future. Risk factors for HF are linked to unhealthy lifestyle and medical conditions such as atrial fibrillation, coronary artery disease, and hypertension. For diagnosis, paraclinical investigations, consisting of electrocardiography and echocardiography, are essential, while measuring plasma natriuretic peptides can provide valuable additional insights. The prognosis of HF patients varies depending on the type of HF, being influenced by factors such as age, gender, and comorbidities.

Keywords: heart failure, risk factors, prognosis.

Резюме. Сердечная недостаточность: от определения к прогнозу – интегрированный анализ эпидемиологических данных, клиническо-параклиническая картина и прогноз.

В настоящее время сердечная недостаточность (СН) представляет собой серьезную проблему в медицинской сфере, затрагивающую значительное количество людей по всему миру. Несмотря на то, что предыдущие исследования внесли ценный вклад, последние открытия и подходы приносят новые перспективы для этой сложной проблемы. Из анализируемых данных выявляется значительный рост заболеваемости СН, особенно среди более молодых людей, с прогнозируемым значительным увеличением числа госпитализаций в будущем. Факторы риска для СН связаны с нездоровым образом жизни и медицинскими состояниями, такими как фибрилляция предсердий, коронарная болезнь и артериальная гипертензия. Для диагностики необходимы параклинические исследования, состоящих из электрокардиографии и эхокардиографии, а измерение плазменных натрийуретических пептидов может дать ценные дополнительные сведения. Прогноз пациентов с СН варьирует в зависимости от типа СН и зависит от таких факторов, как возраст, пол и сопутствующие заболевания.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, факторы риска, прогноз.

Introducere.

În prezent, insuficiența cardiacă (IC) reprezintă o provocare majoră în domeniul medical, afectând un număr semnificativ de persoane la nivel global. Cu toate că cercetările anterioare au adus contribuții valoroase, ultimele descoperiri și abordări aduc în prim-plan noi perspective asupra acestei afecțiuni complexe. Această analiză integrată își propune să exploreze diverse aspecte ale insuficienței cardiace, pornind de la definiție și terminologie până la date epidemiologice și factori de prognostic. Ne propunem să oferim o imagine comprehensivă și actualizată asupra acestei afecțiuni.

Insuficiența cardiacă – definiție și terminologie

Insuficiența cardiacă nu reprezintă în sine o patologie diagnostică separată, ci mai degrabă un sindrom clinic, fiind constituit din simptome, acompaniat de semne clinice, apărute ca consecință a modificărilor structurale și/sau funcționale, ceea ce rezultă în creșterea presiunii intracardiace și/sau unui debit cardiac inadecvat în repaus și/sau la efort fizic. Cel mai frecvent, IC se datorează disfuncției miocardice: sistolice, diastolice sau a ambelor. La baza clasificării IC stă fracția de ejecție a ventriculului stâng (FEVS) [1, 2]. Astfel încât, conform acestui criteriu deosebim 3 tipuri, care sunt în concordanță cu un raport recent privind Definiția Universală a Insuficienței Cardiace (tabelul 1) [1, 3].

Tabelul 1.

Clasificarea insuficienței cardiace conform FEVS

Tipuri	Criteriul
IC cu fracția de ejecție păstrată (IC-FEP)	FEVS $\geq 50\%$
IC cu fracția de ejecție ușor redusă (IC-FEUR)	FEVS 41-49%
IC cu fracția de ejecție redusă (IC-FER)	FEVS $\leq 40\%$

Evident că pacienții necesită să prezinte simptome și semne de IC, care pot să nu fie prezente în stadiile incipiente ale IC, în special în IC-FEP și la pacienții tratați optim. Pentru a stabili diagnosticul de IC-FEP sunt necesare dovezi obiective ale prezenței unor anomalii cardiace structurale și/sau funcționale în concordanță cu prezența disfuncției diastolice a ventriculului stâng (VS) /presiuni de umplere crescute ale VS, inclusiv creșterea nivelelor peptidelor natriuretice (PN) și cu cât este mai mare numărul de anomalii prezente la pacient, cu atât este mai mare probabilitatea IC-FEP. În cazul IC-FEUR identificarea altor dovezi de boală cardiacă structurală face ca acest diagnostic să fie mai probabil, pe când pentru IC-FER prezența acestor schimbări adiționale nu sunt necesare [1].

Insuficiența cardiacă – date epidemiologice

În linii generale incidența IC este în creștere și acest factor se datorează îmbătrânirii, iar dacă efectuăm ajustarea conform vârstei, tendința ei este spre scădere în țările dezvoltate și acest lucru probabil reflectă un management mai bun a patologiei date [1, 4, 5, 6]. Riscul pe parcursul vieții de a dezvolta IC la persoanele cu vârsta cuprinsă între 40 și 80 de ani este de aproximativ 20%, atât pentru bărbați, cât și pentru femei [7]. Număr total estimat de persoane bolnave de IC în întreaga lume este de aproximativ 64.3 milioane [8].

Incidența IC în diferite grupe de vârstă este prezentată în figura 1 [1, 9, 10, 11].

Studiile recente notează faptul că incidența IC la persoanele mai tinere în ultimele decade este în continuă creștere, în timp ce la persoanele mai în vârstă ea are tendința să scadă [12]. În Europa și SUA incidența IC la cei ≤ 64 este de 0,40 la 1000 de locuitori pe an în comparație cu 5,80 până la 7,30 la 1000 de locuitori pe an la cei cu vârsta ≥ 65 de ani [12, 13].

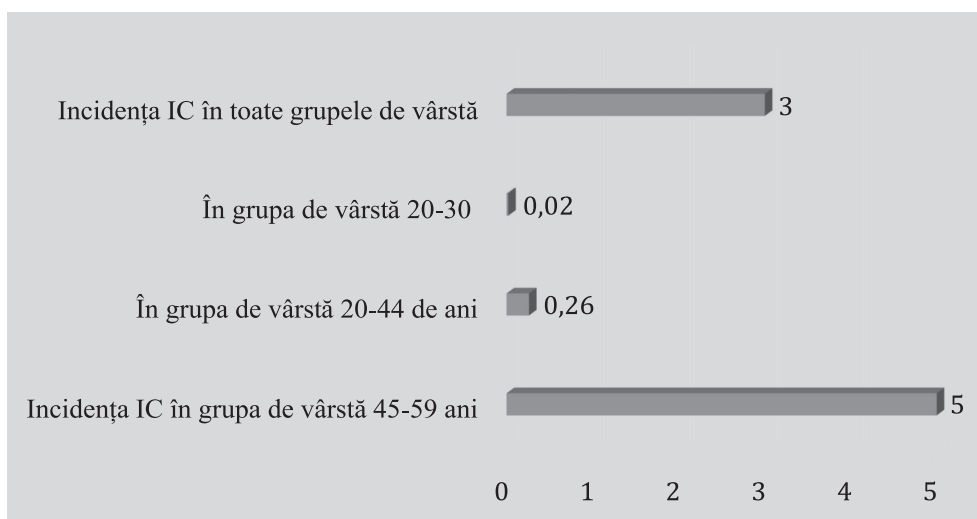
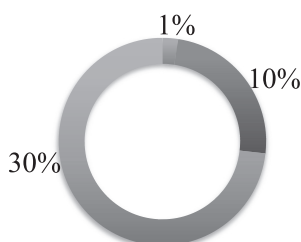


Figura 1. Incidența anuală a insuficienței cardiace la 1000 de persoane în Europa

Aproximativ 20% din cei internați pe motiv de IC sunt persoane adulte sub 65 de ani, iar majoritatea studiilor existente au pus accentul pe persoane vârstnice, iată de ce o înțelegere mai bună a caracteristicilor clinico-paraclinice, în special la asocierea unor comorbidități ar îmbunătăți prognosticul și calitatea vieții a acestor pacienți [12]. Pacienții cu IC prezintă multiple comorbidități, atât CV, cât non-CV, care accelerează progresia bolii, într-o măsură mai mare sau mai mică și agravează răspunsul la tratament [14]. Media comorbidităților prezente s-ar situa între 1,7-7,8 boli cronice per pacient [15]. Vârsta reprezintă factorul major ce determină existența multiplelor comorbidități, ce arbitrar este definită ca două sau mai multe patologii cronice la un individ [16]. Numărul lor au tendința să crească până la 89 de ani, după care se determină un declin [17].

Prevalența crește odată cu vârsta (figura 2) și este estimată la 1-2% în populația generală [4, 18, 19, 20, 21].



■ < 55 de ani ■ > 70 de ani ■ > 80 de ani

Figura 2. Prevalența IC în grupele de vârstă [14, 22, 23]

Puțin peste 50% din persoanele cu IC sunt femei [4, 24]. Distribuția procentuală conform FEVS este prezentată în tabelul 2 [22, 25, 26].

Tabelul 2.

Ponderea pacienților cu IC în conformitate cu FEVS

Tipuri	IC-FEP	IC-FEUR	IC-FER
Deservire			
Staționar	≈ 50%		≈ 50%
Ambulator (The ESC Long-Term Registry)	16%	24%	60%

Insuficiența cardiacă – etiologie și factori de risc

Etiologia IC variază de la țară la țară, astfel încât în cele dezvoltate cea mai frecventă cauză este considerată boala arterelor coronare (BAC) și hipertensiunea arterială (HTA) [18]. Dacă e să ne referim la IC-FEUR la capitolul etiologie ischemică, atunci ea mai mult este asemănătoare cu IC-FER (fiind cea mai frecventă cauză), decât cu IC-FEP (cea mai frecventă cauză este HTA) [25, 27, 28]. În linii generale etiologia IC poate fi divizată în 3 grupe principale:

a) condiții asociate patologiei miocardului: BAC, leziunile toxice, infiltrative și anomalitățile genetice;

b) condiții asociate supraîncărcării anormale: HTA, defecte valvulare și structurale la nivelul miocardului, stările cu debit cardiac crescut și supraîncărcarea cu volum;

c) aritmiile: tahi-bradiaritmiile [29].

Factorii de risc (FR) asociați mai frecvent cu IC pot fi divizați în:

➤ **Legăți cu un stil de viață nesănătos:** fumatul, alcoolul, sedentarismul și consumul de alimente bogate în grăsimi și sodiu [30, 31, 32];

➤ **Legăți cu prezența anumitor condiții medicale:** fibrilația atrială (FiA), BAC, diabetul zaharat (DZ), HTA, valvulopatii (VP), boală cronică de rinichi (BCR), antecedente de infarct miocardic acut (IMA) și antecedente familiale de cardiomiopatie (CMP) indusă de alcool [30, 31, 33].

Într-un studiu efectuat în Spania s-a ajuns la concluzia că nu există nici o diferență între factorii de risc care duc la exacerbarea IC și reinternări la persoanele peste 40 de ani [34].

Insuficiența cardiacă – simptome și semne

Simptomele și semnele desinestător nu au o acuratețe suficientă de a stabili diagnosticul de IC [35], deoarece sunt adesea nespecifice și dificil de identificat, în special la persoanele obeze, la vârstnici și la pacienții cu boală pulmonară cronică, dar IC este rar întâlnită la persoanele fără antecedente medicale relevante [36]. Cea mai des întâlnită manifestare a patologiei este considerată intoleranța la efort (tradusă că fatigabilitate precoce și/sau dispnee) (exerciții fizice), care are un impact asupra capacității pacienților de a face față activităților din viața de zi cu zi, afectându-le de asemenea și calitatea vieții (QoL - quality of life), fiind astfel un determinant puternic de prognostic în IC [37, 38]. Calitatea vieții redusă este asociată cu un rezultat mai prost (reinternări mai frecvente și rata de deces mai mare) [39].

O abordare utilizată pentru a descrie severitatea IC este cea bazată pe simptomatologie și activitate fizică, conform New York Heart Association (NYHA) (tabelul 3). Ce este important de a ține minte că, pacienții cu simptome ușoare pot avea în continuare un risc ridicat de spitalizare și deces [1, 40].

Insuficiența cardiacă cronică – diagnostic

Un algoritm de diagnostic general a IC cronice (ICC) este prezentat în continuare în figura 3.

Date paraclinice

A) Teste funcționale

Electrocardiograma (ECG) de repaus în 12 derivații poate evidenția anomalii cum ar fi FiA, undele Q, hipertrofia VS (HVS) și complexe QRS lărgite, care cresc probabilitatea unui diagnostic

Tabelul 3.

Clasificarea funcțională New York Heart Association pe baza severității simptomelor și a activității fizice

Clasa	Criteriul
Clasa I	Nici o limitare a activității fizice. Activitatea fizică obișnuită nu provoacă dispnee, oboseală sau palpitații excesive.
Clasa II	Ușoară limitare a activității fizice. Confortabil în repaus, dar activitatea fizică obișnuită determină dispnee, oboseală sau palpitații.
Clasa III	Limitare marcată a activității fizice. Confortabil în repaus, dar activitatea mai redusă decât cea obișnuită determină dispnee, oboseală sau palpitații.
Clasa IV	Incapabil să desfășoare orice activitate fizică fără apariția vreo unui disconfort. Pot fi prezente simptome în repaus. Disconfortul se accentuează la efectuarea oricărei activități fizice.

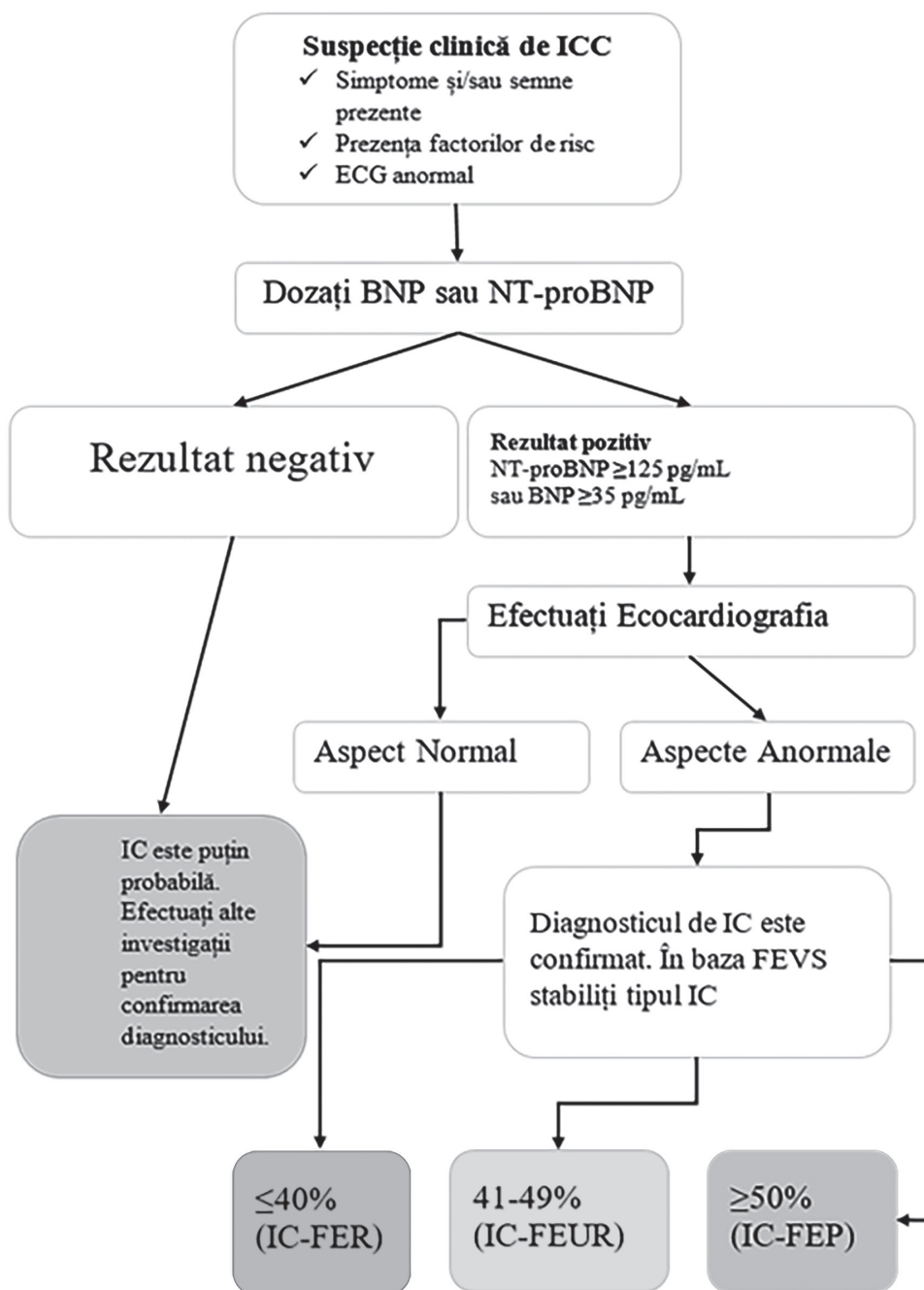


Figura 3. Schema generală de diagnostic a insuficienței cardiace cronice

clinic de IC. Un ECG normal face ca diagnosticul de IC să fie puțin probabil [1].

Ecocardiografia (EcoCG) transtoracică este recomandată ca investigație cheie pentru evaluarea funcției cardiace. Permite aprecierea FEVS, dimensiunilor cavităților cardiace, HVS excentrică sau concentrică, anomaliilor de mișcare ale peretelui regional (care pot sugera BAC subiacentă, sindromul Takotsubo sau miocardită), funcția ventriculului drept (VD), hipertensiunea pulmonară (HTP), funcția valvulară, markerii funcției diastolice, etc [41, 42]. În caz de IC-FEP se atestă dimensiunile cavităților nemodificate sau reduse, volumul telediastolic și telesistolic normale sau reduse, în timp ce grosimea peretelui și masa sunt de obicei crescute și raportul masă/cavitate este crescut substanțial. În contrast în IC cu FE <50% se determină dimensiunile cavităților, masa peretelui, volumul telediastolic și telesistolic crescute, în timp ce grosimea peretelui și raportul masă/cavitate este nemodificat sau redus [17, 28]. Datorită diferențelor fiziologice legate de sex, remodelarea miocardului asociat stresului hemodinamic este sub formă de hipertrofie concentrică la femei, în timp ce la bărbați modelul predominant este de remodelare excentrică [29].

B) Evaluări de laborator

Oricând avem o suspiciune clinică de IC, este recomandabil de efectuat dozarea concentrațiilor plasmatică ale PN. Concentrațiile crescute susțin un diagnostic de IC, sunt utile pentru prognostic și pot ghida investigațiile cardiace ulterioare [43]. Numai că, PN pot crește în diferite patologii cardiovasculare (CV) și non-cardiovasculare (non-CV), iată de ce, s-a ridicat întrebarea de a determina care este limita de cut-off, sub care în condiții non-acute probabilitatea de a avea IC ar fi extrem de scăzută, diagnosticul de IC ar fi improbabil. Astfel încât, în urma mai multor studii efectuate, s-a ajuns la concluzia că, limitele superioare ale normalului presupune o concentrație plasmatică pentru peptidul natriuretic de tip B (BNP) <35 pg/mL, a peptidului natriuretic de tip pro-B N-terminal (NT-proBNP) <125 pg/mL sau a regiunii medii a peptidului natriuretic pro-atrial (MR-proANP) <40 pmol/L [1, 44, 45]. La persoanele cu FiA sunt recomandate alte valori a PN, astfel încât BNP >105 pg/mL, iar NT-proBNP >365 pg/mL. NT-proBNP este considerat indicatorul de aur a stresului cardiomiocitar, astfel încât dozarea seriata al lui ar permite să apreciem utilitatea măsurilor de management întreprinse [46]. Este important să ținem minte că valorile plasmatică a PN pot fi disproporțional scăzute la persoanele obeze, de asemenea pot fi diminuate la cei cu IC dreaptă sau edem pulmonar acut [1].

Se recomandă efectuarea analizelor de bază pentru aprecierea funcției hepatice, renale, metabolice, endocrine, hematologice, etc sau specifice, cu scop de diagnostic diferențial, ghidare în terapia medicamentoasă și aprecierea prognosticului la pacienți.

C) Evaluări imagistice

Efectuarea radiografiei toracice se recomandă la toți subiecții cu IC pentru a exclude alte cauze posibile de dispnee (de exemplu, afecțiunile pulmonare). De asemenea, această investigație ne poate oferi dovezi suplimentare ale prezenței IC (cum ar fi, prezența congestiei pulmonare sau a cardiomegaliei) [1].

În cadrul ICC se recomandă la necesitate efectuarea și altor teste diagnostice funcționale și imagistice, care ar permite stabilirea etiologiei specifice. Acest lucru este destul de important căci ar permite tratament direcționat nu doar pe IC, dar cât și pe cauza specifică ce a dus la instalarea bolii.

Evoluția naturală al bolii și prognosticul persoanelor cu insuficiență cardiacă

Prognosticul pacienților se consideră că ar varia de la un tip de IC la alta, astfel încât cei cu IC-FEP l-ar avea cel mai bun, urmat de cei cu IC-FEUR și la final de nișă se plasează cei cu IC-FER. Evident că dacă e să-l comparăm cu anii precedenți este cu mult mai bun, dar totuși se menține încă la un nivel scăzut [1, 26]. Un rol important o are dinamica FE. Dacă ea rămâne statică în timp sau trece la o treaptă superioară, atunci acest lucru se asociază cu un prognostic mai bun și viceversa, dacă ea regresează atunci acest lucru semnifică un prognostic mai rezervat [47, 48, 49]. Pentru fiecare creștere absolută cu 5% a FE, pacienții au o șansă de 4,9 ori mai mare de a supraviețui. Rezultate similare au fost descrise și pentru modificarea volumelor VS [50]. Conform studiului efectuat de către Yizhou Feng et al, care a constatat în înrolarea pacienților din două țări, China și Suedia, s-a ajuns la concluzia că datele clinico-paraclinice și de tratament diferă între eşantioanele studiate, în timp ce prognosticul (mortalitatea la 6 luni) și factorii (NT-proBNP elevat și RFGc diminuat) care îl determină sunt similari [51].

Datorită creșterii populației, îmbătrânirii acesteia și a prevalenței în creștere a comorbidităților, se așteaptă ca numărul absolut de internări în spital pentru IC să crească considerabil în viitor, poate cu până la 50% în următorii 25 de ani [6]. După diagnosticul inițial, pacienții cu IC sunt internați în medie o dată pe an [52]. Este interesant că majoritatea (63%) dintre spitalizări au fost legate de cauze non-CV [53]. Într-un studiu asupra incidențelor IC realizat între 1998 și 2017 în Marea Britanie, ratele ajustate în funcție de vârstă ale primelor spitalizări au crescut cu

28% atât pentru toate cauzele, cât și pentru internarea determinată de IC și cu 42% pentru internări de cauză non-CV. Aceste creșteri au fost mai mari la femei, probabil legate de numărul mai mari de comorbidități prezente la ele [1].

Predictori puternici de spitalizare sunt considerați următorii factori [54]:

- ✓ Diabetul zaharat;
- ✓ Fibrilația atrială;
- ✓ Indicele de masă corporală mai mare;
- ✓ Hemoglobina glicozilată mai mare;
- ✓ Rata estimată de filtrare glomerulară mai mică.

Ratele de mortalitate sunt mai mari în studiile observaționale decât în studiile clinice [1]. Un studiu care a combinat datele din Framingham Heart Study (FHS) și cohortele din Cardiovascular Health Study (CHS) au raportat o rată a mortalității de 67% în decurs de 5 ani după diagnosticul IC [55].

Predictori puternici de mortalitate sunt considerați următorii factori [29]: Vârsta; Sexul; Diabetul zaharat; IMC; Clasa Funcțională NYHA; Tensiunea arterială; Funcția renală; Nivelul de Na; Nivelul de NT-proBNP și FEVS.

În studiile de cohortă efectuate s-a ajuns la concluzia că rata de supraviețuire la un an de zile este de 80-90% la persoanele cu IC și de 97% la cei fără IC, în timp ce la 5 ani rata supraviețuirii este de 50-60% la cei cu IC și de 85% în populația generală [56]. În general, se consideră că IC-FEP conferă o supraviețuire mai bună decât IC-FER, dar majoritatea studiilor observaționale arată că această diferență este neglijabilă [53, 55]. În schimb, meta-analiza MAGGIC, cuprinzând un lot mare, a concluzionat că riscul de mortalitate ajustat pentru pacienții cu IC-FEP a fost considerabil mai mic decât cel al pacienților cu IC-FER [1]. În pofida faptului că primesc un tratament mai puțin bazat pe dovezi, femeile au prezentat o supraviețuire mai bună decât bărbații [57]. Chiar mai mult, femeile care prezintă mai puține comorbidități în comparație cu bărbații, au un risc practic similar de mortalitate cu doamnele din populația generală [58].

Concluzii.

Insuficiența cardiacă reprezintă un sindrom clinic complex și totodată o provocare majoră în domeniul medical, afectând un număr semnificativ de persoane la nivel global. Etiologia și factorii de risc asociați insuficienței cardiace sunt variate. Evaluarea acestei afecțiuni implică o gamă largă de teste funcționale, paraclinice și imagistice, cu scopul de a stabili diagnosticul, de a ghida tratamentul prescris și de a aprecia prognosticul. Prognosticul pacienților variază în funcție de tipul de insuficiență cardiacă și de factorii

individuali, însă o dinamică favorabilă a fracției de ejeție a ventriculului stâng și tratamentul adecvat pot influența pozitiv evoluția bolii. Cu toate acestea, incidența și impactul insuficienței cardiace rămâne o preocupare majoră pentru sistemul de sănătate, necesitând eforturi continue pentru îmbunătățirea managementului și a rezultatelor clinice.

Bibliografie.

1. M Adamo, R S Gardner, H Burru et.al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Developed by the Task Force of the European Society of Cardiology. ESC 2021.
2. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, et al; ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2023 Oct 1;44(37):3627-3639..
3. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, Abdelhamid CM, Adamopoulos S, 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: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021;23:352-380.
4. Conrad N, Judge A, Tran J, Mohseni H, Hedgecott D, et.al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018;391:572-580.
5. Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE, Barber R, Nguyen G, et.al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015;372:1333-1341.
6. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Card Fail Rev* 2017;3:7-11.
7. Ziaecian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13: 368-78.
8. Bragazzi, N.L.; Zhong, W.; Shu, J.; Much, A.A.; Lotan, D.; Grupper, A.; Younis, A.; Dai, H. Burden of heart failure and underlying causes in 195 countries and territories from 1990 to 2017. *Eur. J. Prev. Cardiol*. 2021, 28, 1682-1690. [CrossRef] [PubMed].
9. Meyer S, Brouwers FP, Voors AA, Hillege HL, de Boer RA, Gansevoort RT et.al. Sex differences in new-onset heart failure. *Clin Res Cardiol* 2015;104:342-350.
10. Brouwers FP, de Boer RA, van der Harst P, Voors AA et.al. Incidence and epidemiology of new-onset heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a community-based cohort: 11-year follow-up of PREVEND. *Eur Heart J* 2013;34:1424-1431.
11. Tseng CH. Clinical features of heart failure hospitalization in younger and elderly patients in Taiwan. *Eur J Clin Invest* 2011 Jun; 41(6):597-604.
12. Wong, Chih Mun. Heart failure in young adults. MD thesis. A thesis submitted for the degree of Doctor of

- Medicine at the University of Glasgow. 2015. <http://theses.gla.ac.uk/7336/>.
13. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001 Feb;22(3):228-36.
 14. J Comín-Colet, TM Lorenzo, A González-Domínguez, J Oliva and SJ Merino. Impact of non-cardiovascular comorbidities on the quality of life of patients with chronic heart failure: a scoping review. *Health and Quality of Life Outcomes* volume 18, Article number: 329 (2020).
 15. Gimeno-Miguel A, Gracia Gutiérrez A, Poblador-Plou B, et al. Multimorbidity patterns in patients with heart failure: an observational Spanish study based on electronic health records. *BMJ Open* 2019;9:e033174. doi:10.1136/bmjopen-2019-033174.
 16. Chu Zheng, Linai Han, Jing Tian, Jing Li et al. Hierarchical management of chronic heart failure: a perspective based on the latent structure of comorbidities. Published online in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/ehf2.13708. *ESC Heart Failure* (2021).
 17. A Holmström. The Clinical Relevance and Potential Mechanism of Biomarkers in Elderly Heart Failure Patients. Department of Clinical and Molecular Medicine Institute of Medicine Sahlgrenska Academy at University of Gothenburg. ISBN 978-91-628-8659-2 Printed in Gothenburg, Sweden 2013 Ineko.
 18. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018;392:1789-1858.
 19. Roger VL. Epidemiology of heart failure. *Circ Res* 2013;113:646- 659.
 20. Smeets M, Vaes B, Mamouris P, Van Den Akker M, Van Pottelbergh G et al. Burden of heart failure in Flemish general practices: a registry-based study in the Intego database. *BMJ Open* 2019;9:e022972.
 21. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e139-e596.
 22. Van Riet EE, Hoes AW, Wagenaar KP, Limburg A, Landman MA, Rutten FH. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review. *Eur J Heart Fail* 2016;18:242-252.
 23. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2018;137:e67-e492.
 24. Shah RU, Klein L, Lloyd-Jones DM. Heart failure in women: epidemiology, biology and treatment. *Womens Health (Lond)* 2009;5:517-527.
 25. Koh AS, Tay WT, Teng THK et al. A comprehensive population-based characterization of heart failure with mid-range ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1624-1634.
 26. Chioncel O, Lainscak M, Seferovic PM, Anker SD et al. Epidemiology and one-year outcomes in patients with chronic heart failure and preserved, mid-range and reduced ejection fraction: an analysis of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1574-1585.
 27. Vedin O, Lam CSP, Koh AS, Benson L, Teng THK, Tay WT et al. Significance of ischemic heart disease in patients with heart failure and preserved, midrange, and reduced ejection fraction: a nation-wide cohort study. *Circ Heart Fail* 2017;10:e003875.
 28. Chatterjee K, Massie B. Systolic and diastolic heart failure: differences and similarities. *J Card Fail* 2007;13:569-76.
 29. M Styliadis. Clinical characteristics, echocardiographic indices of heart failure and mortality in a general population. The Arctic University of Norway: Faculty of Health Sciences Department of Community Medicine. A dissertation for the degree of Philosophiae Doctor - March 2020.
 30. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart disease and stroke statistics—2019 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56–528.
 31. Centers for Disease Control and Prevention. Heart Failure. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division for Heart Disease and Stroke Prevention. Last Reviewed: January 5, 2023.
 32. Cabac-Pogorevici I, Jitari I, Savca D, Revenco V. Boala ficatului grasmatabolic asociată patologiei cardiovasculare – conexiune cu dublă cauzalitate. Al V-lea Congres Național de Gastroenterologie și Hepatologie din Republica Moldova Chișinău, 23-24 noiembrie 2023. Pag 25-32.
 33. Cabac-Pogorevici I, Mihalache G, Ochișor V, Cojuhari I, Revenco V. Hemodinamica intrarenală în hipertensiunea arterială și insuficiența cardiacă cu fracția de ejeție păstrată. Congresul „Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” Chișinău, Moldova, 21-23 octombrie 2020. Pag 191-191.
 34. Formiga F, Chivite D, Manito N, Casas S, Llopis F, Pujol R. Hospitalization due to acute heart failure. Role of the precipitating factors. *Int J Cardiol* 2007 Aug 21;120(2):237-41.
 35. Kelder JC, Cramer MJ, van Wijngaarden J, van Tooren R, Mosterd A, et al. The diagnostic value of physical examination and additional testing in primary

- care patients with suspected heart failure. *Circulation* 2011;124:2865-2873.
36. Nathalie Conrad. Heart failure epidemiology: Evidence on incidence, management and outcomes. Hertford College, University of Oxford. A thesis submitted for the degree of *Doctor of Philosophy* Trinity Term 2019.
 37. Edelmann, F., Stahrenberg, R., Polzin, F., Kockskamper, A., et al. Impaired physical quality of life in patients with diastolic dysfunction associates more strongly with neurohumoral activation than with echocardiographic parameters: quality of life in diastolic dysfunction. *Am Heart J*, 161(4), 2011. 797-804.
 38. Upadhyia, B., Haykowsky, M. J., Eggebeen, J., & Kitzman, D. W. Exercise intolerance in heart failure with preserved ejection fraction: more than a heart problem. *J Geriatr Cardiol*, 12(3), 2015. 294-304.
 39. Rodriguez-Artalejo, F., Guallar-Castillon, P., Pascual, C. R., et al. Health-related quality of life as a predictor of hospital readmission and death among patients with heart failure. *Arch Intern Med*, 165(11), 2005. 1274-1279.
 40. Solomon SD, Claggett B, Packer M, Desai A, Zile MR, Swedberg K, Rouleau J, Shi V, Lefkowitz M, McMurray JJV. Efficacy of sacubitril/ valsartan relative to a prior decompensation: the PARADIGM-HF trial. *JACC Heart Fail* 2016;4:816-822.
 41. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:1301-1310.
 42. Lancellotti P, Galderisi M, Edvardsen T, Donal E, Goliash G, et al. Echo-Doppler estimation of left ventricular filling pressure: results of the multicentre EACVI Euro-Filling study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017;18:961-968.
 43. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, Al-Mohammad A, Cowie MR, McMurray JJ, Mant J, NICE Guideline Development Group for Acute Heart Failure. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic metaanalysis in the acute care setting. *BMJ* 2015;350:h910.
 44. Gohar A, Rutten FH, den Ruijter H, Kelder JC, von Haehling S, Anker SD, Mockel M, Hoes AW. Mid-regional pro-atrial natriuretic peptide for the early detection of non-acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019;21:1219-1227.
 45. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, Grobbee DE, Hoes AW. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail* 2011;17:729-734.
 46. Anand, I. S., Rector, T. S., Cleland, J. G., Kuskowski, M., McKelvie, R. S., Persson, H., McMurray, J. J., Zile, M. R., Komajda, M., Massie, B. M., & Carson, P. E. Prognostic value of baseline plasma amino-terminal pro-brain natriuretic peptide and its interactions with irbesartan treatment effects in patients with heart failure and preserved ejection fraction: findings from the I-PRESERVE trial. *Circ Heart Fail*, 4(5), (2011). 569-577.
 47. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, Miura M, CHART-2 Investigators, et al. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1258-1269.
 48. Rastogi A, Novak E, Platts AE, Mann DL. Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a midrange ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1597-1605.
 49. Lupon J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, de Antonio M, et al. Dynamic trajectories of left ventricular ejection fraction in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:591-601.
 50. A Grivenco. Remodelarea cordului și evoluția insuficienței cardiace cronice după vascularizarea coronariană. Consiliul Național pentru Acreditare și Atestare. Teză de doctor în medicină. Chișinău, Moldova, 11 mai 2017.
 51. Y Feng, Xiaojing Chen, M Schaufelberger, Qing Zhang and M Fu. Patient-level comparison of heart failure patients in clinical phenotype and prognosis from China and Sweden. *BMC Cardiovascular Disorders* (2022) 22:91 <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02540-w>.
 52. Barasa A, Schaufelberger M, Lappas G, Swedberg K, Dellborg M, Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J* 2014;35:25-32.
 53. Gerber Y, Weston SA, Redfield MM, Chamberlain AM, Manemann SM, Jiang R, Killian JM, Roger VL. A contemporary appraisal of the heart failure epidemic in Olmsted County, Minnesota, 2000 to 2010. *JAMA Intern Med* 2015;175:996-1004.
 54. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007;93:1137-1146.
 55. Tsao CW, Lyass A, Enserro D, Larson MG, Ho JE, Kizer JR, Gottdiener JS, Psaty BM, Vasan RS. Temporal trends in the incidence of and mortality associated with heart failure with preserved and reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2018;6:678-685.
 56. Jones NR, Hobbs FR, Taylor CJ. Prognosis following a diagnosis of heart failure and the role of primary care: a review of the literature. *BJGP Open*. 2017;1(3):bjgpopen17X101013.
 57. Motiejunaite J, Akiyama E, Cohen-Solal A, Maggioni AP, Mueller C, et al. The association of long-term outcome and biological sex in patients with acute heart failure from different geographic regions. *Eur Heart J* 2020;41:1357-1364.
 58. Drozd M, et al. Association of heart failure and its comorbidities with loss of life expectancy. *Heart* 2021;107:1417-1421. doi:10.1136/heartjnl-2020-317833.