

C.Z.U.: 616.12-008.46-07-08

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2025.2-82.38>

## COMORBIDITĂȚI ASOCIATE INSUFICIENȚEI CARDIACE: IMPLICAȚII CLINICE ȘI TERAPEUTICE

Inessa JITARI, ORCID: 0009-0001-2452-0356<sup>1</sup>,  
Dmitri SAVCA, ORCID: 0009-0003-2636-4873<sup>2</sup>,  
Tatiana COTONEȚ, ORCID: 0000-0001-5546-4599<sup>2</sup>,  
Valentin AVRAM, ORCID: 0009-0003-1129-8295<sup>2</sup>,  
Valeriu REVENCO, ORCID: 0000-0002-9419-025X<sup>2</sup>,  
Irina CABAC-POGOREVICI, ORCID: 0000-0001-9813-6763<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>IMSP Institutul de Cardiologie, Chișinău, Republica Moldova

<sup>2</sup>Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “N. Testemițanu”,

Chișinău, Republica Moldova

e-mail [cojuhari.inessa@gmail.com](mailto:cojuhari.inessa@gmail.com)

### Rezumat.

Insuficiența cardiacă continuă să fie una dintre principalele cauze de internare și mortalitate în țările dezvoltate. Îmbătrânirea populației, determinată de schimbările demografice, va contribui inevitabil la creșterea numărului de cazuri. Asocierea frecventă cu diverse comorbidități agravează evoluția bolii și scade șansele de supraviețuire. Cele mai importante afecțiuni concomitente întâlnite la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeecție păstrată sunt hipertensiunea arterială, fibrilația atrială, diabetul zaharat de tip 2, boala renală cronică și cardiopatia ischemică. Managementul actual urmărește în special reducerea simptomelor și controlul acestor comorbidități. În prezent, cea mai eficientă strategie rămâne prevenția, prin identificarea și corectarea precoce a factorilor de risc.

**Cuvinte cheie:** insuficiență cardiacă, fenotip, comorbidități, tratament, prognostic.

### Summary. Comorbidities Associated with Heart Failure: Clinical and Therapeutic Implications.

Heart failure remains a leading cause of hospitalization and mortality in developed countries. Ongoing demographic shifts, especially population aging, are expected to increase its prevalence. The frequent coexistence of comorbidities further worsens the prognosis and survival outcomes. Among patients with heart failure with preserved ejection fraction, the most common comorbidities negatively influencing prognosis are arterial hypertension, atrial fibrillation, type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and coronary artery disease. Current therapeutic strategies are primarily aimed at symptom relief and the management of associated conditions. At present, the most effective approach is prevention, focusing on early recognition and reduction of risk factors.

**Keywords:** heart failure, phenotype, comorbidities, treatment, prognosis.

### Резюме. Сопутствующие заболевания при сердечной недостаточности: клинические и терапевтические аспекты.

Сердечная недостаточность является одной из ведущих причин госпитализаций и смертности в индустриально развитых странах. Ожидается, что демографические изменения, в частности старение населения, приведут к дальнейшему увеличению распространенности этого состояния. Одновременно с этим рост числа сопутствующих заболеваний у пациентов с сердечной недостаточностью способствует ухудшению прогноза выживаемости.

К основным коморбидным состояниям, ассоциированным с сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса, негативно влияющим на течение заболевания, относятся артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, сахарный диабет 2 типа, хроническая болезнь почек и ишемическая болезнь сердца.

Современные подходы к лечению направлены на облегчение симптомов и контроль сопутствующей патологии. В этом контексте профилактика, основанная на раннем выявлении и коррекции факторов риска, остается наиболее эффективной стратегией.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, фенотип, сопутствующие заболевания, лечение, прогноз.

## Introducere.

La nivel mondial, se estimează că peste 60 de milioane de persoane suferă de insuficiență cardiacă (IC). Dincolo de impactul său epidemiologic, această afecțiune reprezintă o problemă majoră de sănătate individuală, fiind caracterizată prin morbiditate crescută și prin rate ridicate de mortalitate, care persistă chiar și în contextul progreselor terapeutice și al apariției unor medicamente eficiente în ultimii ani [1]. În țările occidentale, prevalența bolii este estimată la 1–2% din populație, cu o creștere marcată odată cu înaintarea în vârstă: sub 1% la persoanele mai tinere de 55 de ani și până la aproximativ 10% după 70 de ani [2]. Conform Ghidului Societății Europene de Cardiologie privind insuficiența cardiacă (2021), forma cu fracție de eiecție păstrată (ICFEp) este definită prin semne și simptome sugestive, fracția de eiecție ventriculară stângă  $\geq 50\%$  și dovezi obiective de alterări structurale sau funcționale cardiace, inclusiv disfuncție diastolică ori creșterea presiunilor de umplere, asociate cu niveluri crescute ale peptidelor natriuretice [3]. Datele din Studiul Framingham, un studiu de cohortă internațional, arată că, în ultimele trei decenii, prevalența ICFEp a crescut de la 41% la 56%, în timp ce proporția insuficienței cardiace cu fracție de eiecție redusă (ICFEr) a scăzut de la 44% la 31%, iar cea a insuficienței cardiace cu fracție de eiecție ușor redusă (ICFEur) de la 15% la 13% [4].

Societatea Europeană de Cardiologie a dezvoltat o serie de ghiduri pentru diagnosticarea și tratamentul insuficienței cardiace acute și cronice, subliniind importanța evaluării factorilor de risc cardiovasculari și a comorbidităților în ICFEp. Recomandarea sa este obligatorie pentru screeningul și tratamentul cauzelor cardiace sau non-cardiace ale ICFEp, împreună cu comorbiditățile diagnosticate concomitent. Tratamentul comorbidităților este important datorită inflamației endoteliale sistemice provocate de unele dintre acestea, inflamație care produce remodelare funcțională și apoi structurală a sistemului cardiovascular [3]. Pacienții cu ICFEp au o prevalență mai mare a comorbidităților comparativ cu cei cu ICFEr. Cele mai reprezentative comorbidități (care se potențează reciproc în agravarea ICFEp) sunt sindromul metabolic sau componentele sale (obezitatea, diabetul zaharat de tip II), tulburările sistemului respirator (tulburări de respirație în somn, boala pulmonară obstructivă cronică), anemia de diverse etiologii și boala cronică de rinichi [5]. Deoarece în prezent nu există metode specifice de tratament pentru comorbiditățile în ICFEp, ghidurile actuale recomandă tratamente bazate pe ghidurile specifice fiecărei comorbidități [6].

## Scop.

Studierea și analiza principalelor comorbidități asociate insuficienței cardiace cu fracție de eiecție păstrată și impactul acestora asupra evoluției clinice, prognosticului și strategiilor terapeutice actuale.

## Material și metode.

Pentru atingerea scopului propus, a fost realizată o revizuire narativă a literaturii de specialitate. Sursele de date au inclus motorul de căutare Google Scholar și bazele de date PubMed, Medline, Web of Science, Embase și Hinari. Căutarea a fost efectuată utilizând fraze-cheie specifice. Au fost analizate articole publicate în ultimii zece ani, cu prioritate pentru studii clinice, meta-analize și ghiduri internaționale.

## Rezultate și discuții.

### 1. Fibrilație atrială

Fibrilația atrială (FA) este cea mai frecvent întâlnită aritmie la nivel populațional, fiind prezentă la 2–4% dintre adulții din întreaga lume [7]. Asocierea sa cu insuficiența cardiacă (IC) determină o agravare considerabilă a prognosticului, cu rate de spitalizare mult crescute și un risc de mortalitate de două până la trei ori mai mare comparativ cu fiecare afecțiune luată separat [7,8]. Datele epidemiologice evidențiază o corelație semnificativă între FA și ICFEp: pe de o parte, FA reprezintă un predictor major al apariției ICFEp, iar pe de altă parte, majoritatea pacienților diagnosticați cu ICFEp dezvoltă ulterior această aritmie [9]. Ambele condiții se asociază cu o remodelare atrială stângă progresivă, influențată de factori de risc cardiovasculari comuni [10].

Studii clinice au demonstrat că incidența ICFEp este foarte mare la pacienții cu FA care prezintă dispnee de efort, chiar și atunci când fracția de eiecție este păstrată. De exemplu, Reddy și colaboratorii au arătat că până la 64% dintre acești pacienți prezentau ICFEp ocultă, confirmată prin cateterism drept de efort (presiune pulmonară  $\geq 25$  mmHg) [11]. În studiul STALL AF-HFpEF, care a inclus 54 de pacienți trimiși la ablație prin cateter, 65% au îndeplinit criteriile de diagnostic pentru ICFEp, iar procentul a crescut până la 92% în cazul pacienților cu FA persistentă. La un an de urmărire, aproape jumătate dintre cei supuși ablației au prezentat reducerea presiunilor pulmonare și o îmbunătățire vizibilă a calității vieții [12]. Aceste rezultate sugerează că ICFEp este frecvent subdiagnosticată la pacienții cu FA și dispnee de efort.

În ceea ce privește strategia terapeutică, abordările variază între controlul frecvenței și controlul ritmului. La pacienții cu ICFEp, controlul farmacologic al frecvenței se dovedește dificil, întrucât opțiunile terapeutice sunt reduse, iar numeroase antiaritmice sunt prost tolerate sau contraindicate. Studiul

AFFIRM a arătat că, în ICFEr, tratamentul bazat pe controlul frecvenței are rezultate similare cu cel de control al ritmului în privința mortalității și a riscului de accident vascular cerebral, dar rata evenimentelor tromboembolice a fost mai mare la grupul cu control al ritmului, în special din cauza întreruperii neadequate a anticoagularii orale [13]. Aceste constatări au stimulat cercetarea privind rolul ablației prin cateter în controlul ritmului. Dacă pentru pacienții cu ICFEr procedura s-a dovedit eficientă în îmbunătățirea prognosticului [14], în cazul ICFEp datele disponibile rămân limitate, iar impactul clinic al ablației nu este pe deplin clarificat.

Conform ghidurilor actuale ale Societății Europene de Cardiologie privind tratamentul insuficienței cardiace, ablația prin cateter pentru FA are recomandare clasa IIa, fără diferențe între pacienții cu fracție de ejeție păstrată și cei cu fracție redusă [15]. Totuși, sunt necesare studii clinice randomizate suplimentare pentru a evalua eficiența și siguranța acestei proceduri la pacienții cu FA și ICFEp.

## **2. Hipertensiunea arterială**

Hipertensiunea arterială constituie cea mai des întâlnită comorbiditate la pacienții cu ICFEp, fiind prezentă la circa trei sferturi dintre aceștia. Numeroase cercetări au analizat efectele controlului tensiunii arteriale asupra prognosticului pacienților hipertensivi cu ICFEp. În studiul TOPCAT, care a inclus 3417 pacienți, Tsujimoto și colaboratorii au demonstrat că valori reduse ale tensiunii arteriale sistolice se corelează independent cu o mortalitate crescută pe termen scurt și lung în această populație. În cazul hipertensiunii ușoare, menținerea tensiunii arteriale sistolice între 120–130 mmHg și a celei diastolice între 70–80 mmHg s-a asociat cu cea mai redusă rată a mortalității generale [16]. Tensiunea arterială crescută favorizează remodelarea și alterarea funcției miocardice prin suprasarcină hemodinamică și inflamație sistemică [17]. În plus, hipertensiunea activează sistemul renină–angiotensină–aldosteron și sistemul nervos simpatic, determinând creșterea nivelului de catecolamine, reducerea numărului de receptori beta, creșterea postsarcinii și, implicit, agravarea IC.

Conform datelor actuale, diureticele, spironolactona, inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei și blocanții receptorilor angiotensinei II, alături de măsuri non-farmacologice, reprezintă principalele opțiuni terapeutice pentru controlul tensiunii arteriale, fiind totodată și cea mai importantă strategie de prevenire și tratament în ICFEp [18]. O meta-analiză publicată în 2018, care a inclus 11 studii clinice randomizate, a arătat că terapia cu beta-blocante nu a redus semnificativ morbiditatea și

mortalitatea cardiovasculară la pacienții cu ICFEp și ritm sinusal [19]. În studiul ELANDD, administrarea de nebivolol nu a produs o ameliorare semnificativă a simptomelor. S-a arătat că consumul maxim de oxigen (VO<sub>2</sub> maxim) a scăzut ușor în grupul care a primit nebivolol și a crescut în grupul placebo, fără a atinge semnificația statistică. Tensiunea arterială de repaus și de vârf, precum și tensiunea arterială sistolică, au scăzut semnificativ față de valorile inițiale în grupul cu nebivolol, fără schimbări în grupul placebo [20]. Prin urmare, terapia cu beta-blocante nu poate fi recomandată la pacienții cu ICFEp decât dacă există alte motive pentru această terapie, cum ar fi boala coronariană.

## **3. Boala arterelor coronariene**

Boala arterelor coronariene (BAC) reprezintă una dintre cele mai frecvente afecțiuni asociate la pacienții cu ICFEp, fiind prezentă la mai mult de jumătate dintre aceștia [21]. Impactul prognostic al acestei comorbidități diferă însă în mod semnificativ între ICFEp și ICFEr. În cazul pacienților cu ICFEp, atât riscul de deces cardiovascular, cât și incidența morții subite sunt considerabil mai ridicate comparativ cu pacienții cu ICFEr și boală coronariană concomitentă [22]. Stenoza arterelor coronare conduce la o diminuare a rezervei de flux coronarian și, implicit, la o scădere a aportului de oxigen către miocard. Această situație favorizează instalarea unei insuficiențe diastolice, prin afectarea relaxării ventriculului stâng. În plus, remodelarea structurală a inimii – caracterizată prin hipertrofie compensatorie, cicatrizare și alterarea procesului de relaxare – apare ca o consecință a infarctului miocardic anterior și contribuie la agravarea tabloului clinic. Datele observaționale provenite de la pacienții cu ICFEp și BAC arată că revascularizarea completă este asociată cu o conservare mai bună a funcției sistolice a ventriculului stâng, dar și cu un prognostic mai favorabil pe termen lung [23]. Pe baza acestor constatări, ghidurile internaționale recomandă tratarea pacienților cu IC cronică și boală coronariană conform aceluiași principii terapeutice aplicate pacienților cu BAC fără insuficiență cardiacă. În mod particular, prevenirea și controlul ischemiei miocardice, precum și reducerea riscului de evenimente coronariene acute, constituie obiective terapeutice esențiale [24].

## **4. Disfuncția renală**

Disfuncția renală este, de asemenea, frecventă la pacienții cu ICFEp. Peste 20-30% dintre acești pacienți prezintă afectare cronică a rinichilor. IC și problemele renale se influențează reciproc, astfel că riscul cardiovascular și mortalitatea cresc pe măsură ce funcția rinichilor scade [25]. Fluxul de sânge prin rinichi și eliminarea sodiului sunt reduse

din cauza presiunii crescute în venele centrale, care apare în urma hipertensiunii pulmonare și a funcției reduse a ventriculului drept. La rândul său, afectarea rinichilor poate favoriza apariția ICfEp prin creșterea inflamației în organism și afectarea funcției vaselor de sânge, în parte datorită unor substanțe produse de rinichi, cum sunt factorii de creștere ai fibroblastelor sau toxinele uremice [26]. Prezența simultană a IC și a problemelor renale la același pacient ridică multiple provocări clinice, deoarece numeroase medicamente utilizate în IC pot agrava funcția rinichilor sau pot fi contraindicate. Experiența clinică arată că funcția rinichilor poate fluctua ușor la pacienții cu IC cronică, însă creșterea creatininei serice peste 30% față de valoarea inițială este rară. În cazul unei agravări acute a funcției renale, ghidurile recomandă reducerea dozei sau întreruperea inhibitorilor sistemului renină-angiotensină-aldosteron și a diureticelor dacă există deshidratare. Este importantă monitorizarea atentă a echilibrului de săruri și a funcției rinichilor. Tratamentul de bază cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei, blocați ai receptorilor angiotensinei, beta-blocați și antagoniști ai receptorilor mineralocorticoizi este recomandat, ținând cont de contraindicații și ajustând cu grijă doza [27].

### 5. Diabetul zaharat de tip II

Diabetul zaharat de tip 2 (DZ2) reprezintă un factor de risc important la pacienții cu ICfEp și contribuie semnificativ la apariția disfuncției diastolice. Aproximativ o treime dintre pacienții cu ICfEp prezintă și diabet zaharat [25]. De asemenea, DZ2 este recunoscut ca o afecțiune asociată cu un risc crescut de spitalizare și mortalitate [6]. Diabetul determină schimbări funcționale, structurale și biochimice la nivelul mușchiului cardiac, care pot favoriza disfuncția diastolică și insuficiența cardiacă, chiar și în absența altor factori de risc cardiovasculari [28]. Controlul glicemic intensificat, așa cum a fost demonstrat în numeroase studii, nu a avut un efect pozitiv asupra mortalității cardiovasculare sau spitalizărilor pentru insuficiență cardiacă, ci a crescut susceptibilitatea la hipoglicemie [29].

Ghidul actual de tratament pentru diabetul zaharat de tip 2 recomandă menținerea nivelului HbA1c în jurul valorii de 7%, iar obiectivul tratamentului în ceea ce privește HbA1c ar trebui ajustat în funcție de factori precum vârsta, comorbidități, riscul de hipoglicemie și durata diabetului. Inhibitorii cotransportorului de glucoză dependent de sodiu (SGLT2) sunt actualmente considerați o opțiune de tratament pentru îmbunătățirea prognosticului la pacienții cu insuficiență cardiacă, indiferent dacă aceștia au sau nu diabet zaharat de tip 2. Studiul

EMPEROR-Preserved, un studiu multicentric, dublu- orb, de fază III, a inclus 5988 de pacienți cu ICfEp simptomatică (fracția de ejeție a ventriculului stâng peste 40%), cu sau fără DZ2, din 23 de țări. Participanții au fost repartizați aleatoriu în proporție de 1:1 pentru a primi fie 10 mg de empagliflozin zilnic, fie un placebo, pe lângă tratamentele standard. După o perioadă mediană de urmărire de 26,2 luni, 13,8% dintre pacienții tratați cu empagliflozin și 17,1% dintre cei tratați cu placebo au prezentat un eveniment al rezultatului primar, corespunzând unui raport de risc de 0,79 ( $p < 0,001$ ). Acest efect a fost observat în toate subgrupele, inclusiv la pacienții cu și fără DZ2, precum și la pacienții cu fracția de ejeție a ventriculului sub 50%, între 50–60% sau peste 60%. Rezultatele studiului arată că empagliflozinul a scăzut riscul de deces de cauză cardiovasculară sau de spitalizare pentru IC atât la pacienții cu diabet, cât și la cei fără diabet, comparativ cu placebo [30]. Un alt studiu multicentric, internațional, dublu- orb, de fază III, studiul DELIVER, evaluează eficacitatea dapagliflozinului la pacienții cu ICfEp comparativ cu placebo. Primele rezultate din studiul DELIVER au arătat că dapagliflozinul a realizat o reducere semnificativă statistic a punctului final compozit primar de deces cardiovascular sau agravarea insuficienței cardiace [31, 32].

### Concluzii.

ICfEp reprezintă în continuare o provocare clinică majoră, având un tablou simptomatic heterogen și lipsa unei terapii standardizate bazate pe dovezi solide. În prezent, în afara recomandărilor terapeutice adresate comorbidităților, nu există intervenții specifice validate pentru tratamentul acestora în contextul ICfEp. Optimizarea îngrijirii, printr-o abordare integrată atât în regim de spitalizare, cât și ambulatoriu, devine esențială pentru reducerea riscului de spitalizări repetate. Strategia terapeutică actuală se concentrează pe ameliorarea simptomatologiei și managementul comorbidităților asociate. În acest context, prevenția primară prin controlul precoce al factorilor de risc rămâne cea mai eficientă abordare. Sunt necesare studii suplimentare pentru a elucida mecanismele fiziopatologice implicate și pentru dezvoltarea unor tratamente țintite care să îmbunătățească prognosticul acestor pacienți.

### Bibliografie.

1. Savarese G, Becher PM, Lund LH, Seferovic P, Rosano GMC, Coats AJS. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology. *Cardiovasc Res.* 2023, published online ahead of print 12th February 2022; 118: 3272–3287.
2. Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart.* 2007, 93(9):1137–1146.

3. McDonagh, T.A.; Metra, M.; Adamo, M.; Baumbach, A.; Böhm, M.; Burri, H.; Čelutkienė, J.; Chioncel, O.; Cleland, J.G.F.; Coats, A.J.S.; et al. ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *Eur. Heart J.* 2021, 42, 3599–3726.
4. Vasan RS et al. Epidemiology of left ventricular systolic dysfunction and heart failure in the Framingham study: an echocardiographic study over 3 decades. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018, 11(1):1–11.
5. Zafir, B.; Lund, L.H.; Laroche, C.; Ruschitzka, F.; Crespo-Leiro, M.G.; Coats, A.J.S.; Anker, S.D.; Filippatos, G.; Seferovic, P.M.; Maggioni, A.P.; et al. Prognostic Implications of Atrial Fibrillation in Heart Failure with Reduced, Mid-Range, and Preserved Ejection Fraction: A Report from 14 964 Patients in the European Society of Cardiology Heart Failure Long-Term Registry. *Eur. Heart J.* 2018, 39, 4277–4284.
6. McDonagh TA et al. 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Failure.* 2022, 24(1):4–131.
7. Tatjana S Potpara, Gregory YH Lip, Nikolaos Dagres, Harry JMG Crijns, Giuseppe Boriani, Paulus Kirchhof, Elena Arbelo, Irina Savelieva, Radoslaw Lenarczyk, Laurent Fauchier, Aldo P Maggioni, Chris P Gale, EORP-AF III Investigators Group. Cohort profile: the ESC EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation III (AF III) Registry. *European Heart Journal. Quality of Care and Clinical Outcomes.* 2021, 7 (3), pp. 229-237.
8. Javed S et al. Catheter ablation for atrial fibrillation in heart failure: untying the Gordian knot. *J Geriatr Cardiology.* 2021, 18(4):297–306.
9. Zakeri R et al. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation.* 2013, 128(10):1085–1093.
10. Kotecha D et al. Heart failure with preserved ejection fraction and atrial fibrillation: vicious twins. *J Am Coll Cardiol.* 2016, 68(20):2217–2228.
11. Reddy YNV et al. High prevalence of occult heart failure with preserved ejection fraction among patients with atrial fibrillation and dyspnea. *Circulation.* 2018, 137(5):534–535.
12. Sugumar H et al. A prospective Study using invasive haemodynamic measurements following catheter ablation for AF and early HFpEF: STALL AF-HFpEF. *Eur J Heart Fail.* 2021, 23(5):785–796.
13. Corley SD et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management (AFFIRM) study. *Circulation.* 2004, 109(12):1509–1513.
14. Kirchhof Petal. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2020, 383(14):1305–1316.
15. McDonagh TA et al. Corrigendum to: 2021 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: developed by the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology(ESC) with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2022, 42(48):4901.
16. Tsujimoto T, Kajio H. Low diastolic blood pressure and adverse outcomes in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol.* 2018, 263:69–74.
17. Borlaug BA et al. Effects of sildenafil on ventricular and vascular function in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail.* 2015, 8(3):533–541.
18. Paulus WJ, van Ballegoij JJ. Treatment of heart failure with normal ejection fraction: an inconvenient truth! *J Am Coll Cardiol.* 2020, 55(6):526–537.
19. Cleland JGF et al. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J.* 2018, 39(1):26–35.
20. Conraads VM et al. Effects of the longterm administration of nebivolol on the clinical symptoms, exercise capacity, and left ventricular function of patients with diastolic dysfunction: results of the ELANDD study. *Eur J Heart Fail.* 2012, 14(2):219–225.
21. Owan TE et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2016, 355(3):251–259.
22. Rusinaru Detal. Coronaryartery disease and 10-year outcome after hospital admission for heart failure with preserved and with reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2014, 16(9):967–976.
23. Irina Cabac-Pogorevici, Balazs Muk, Yasmin Rustamova. Ischaemic cardiomyopathy. Pathophysiological insights, diagnostic management and the roles of revascularisation and device treatment. Gaps and dilemmas in the era of advanced technology. *European Journal of Heart Failure.* 2020:22, 789–799.
24. Ponikowski P et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Rev Esp Cardiol(Engl Ed).* 2016, 69(12):1167.
25. Pfeffer MA, Shah AM, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction in perspective. *Circ Res.* 2019, 124(11):1598–1617.
26. Shah SJ et al. Phenotype-specific treatment of heart failure with preserved ejection fraction: a multiorgan roadmap. *Circulation.* 2016, 134(1):73–90.
27. Andrea Deichl, Rolf Wachter, Frank Edelmann. Comorbidities in heart failure with preserved ejection fraction. *Herz.* 2022, 47:301–307.
28. Van Heerebeek L, Somsen A, Paulus WJ. The failing diabetic heart: focus on diastolic left ventricular dysfunction. *Curr Diab Rep.* 2009, 9(1):79–86.
29. Boussageon R et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011, 343:d4169.

30. Anker SD et al. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2021, 385(16):1451–1461.
31. Arzt M et al. Prevalence and predictors of sleep-disordered breathing in patients with stable chronic heart failure: the Schla HF registry. *JACC Heart Failure.* 2016, 4(2):116–125
32. AstraZeneca FARXIGA met primary endpoint in DELIVER Phase III trial, reducing risk of cardiovascular death or worsening heart failure in patients with preserved ejection fraction. 2022. <https://www.astrazeneca-us.com/content/az-us/media/press-releases/2022/farxiga-met-primary-endpoint-in-deliver-phase-iii-trial.html>. Accessed 5 May 2022.