



UNIVERSITATEA
LUCIAN BLAGA
— DIN SIBIU —



Școala Doctorală de Medicină

Domeniul de doctorat: MEDICINĂ

Rezumat teză doctorat

**Evaluarea disfuncției diastolice folosind
ecocardiografia de efort în insuficiența
cardiacă cu fracție de ejeție păstrată-
o abordare diferită folosind noi parametri de
evaluare**

Doctorand:

Mădălina-Loredana URLUESCU

Coordonator:

Ioan MANIȚIU

SIBIU 2025

Justificarea cercetării

- Insuficiența cardiacă rămâne o povară majoră pentru sănătatea globală, caracterizată prin mecanisme fiziopatologice complexe care se extind dincolo de disfuncția sistolică ce include un spectru de anomalii diastolice și răspunsuri hemodinamice influențate de stres. În acest, evaluarea precisă și dinamică a funcției cardiace în timpul efortului este esențială atât pentru diagnostic, cât și pentru prognostic.
- Depistarea HFpEF rămâne adesea o provocare, disfuncția diastolică nefiind clar demonstrată ecografic, iar recoltarea BNP și NT-proBNP nefiind accesibilă tuturor (costuri ridicate, în special în cazul evaluării ambulatorii).
- În ciuda faptului că fezabilitatea parametrilor actuali pentru evaluarea disfuncției diastolice pare să fie crescută, există numeroase limitări, capcane și chiar o precizie redusă în comparație cu măsurătorile invazive.

Scopul tezei este de a căuta alți parametri în evaluarea insuficienței cardiace cu fracție de ejeție păstrată (HFpEF):

- Timpul de accelerare a arterei pulmonare (PAAT)
- Liniile B
- Determinarea rezervei contractile
- Determinarea raportului $50W E/e'$ pentru a vedea corelația cu alți parametri consacrați
- Determinarea volumului indexat al atriului stâng (LAVi) în perioada de vârf
- Cuparea ventriculo-arterială (VAC)
- Elastanța arterială (AE)
- Raport cuplarea ventriculo-arterială/elastanța arterială (VAC/AE)
- LVEDVi /E/e'

Ipoteze

- I. Raportul E/e' crește în timpul efortului atât în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție prezervată (HFpEF), cât și în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție redusă (HFrEF), prin urmare, parametrul cuantificat la 50W, fezabil la majoritatea pacienților (fiind adesea nemăsurabil în perioada de vârf datorită fuziunii undelor E și A), poate fi corelat cu alți parametri consacrați pentru disfuncția diastolică.
- II. Creșterea raportului E/e' la 50W și la vârf se corelează cu apariția sau creșterea numărului de linii B la stresul maxim, relevând congestia pulmonară.
- III. O creștere a presiunii sistolice în artera pulmonară (SPAP) în timpul efortului maxim (>30 mmHg) se corelează cu apariția/creșterea liniilor B.
- IV. O scădere a timpului de accelerare a arterei pulmonare (PAAT) în timpul repausului și exercițiilor fizice sub 110 milisecunde se corelează cu creșteri ale raportului E/e' și cu apariția/creșterea liniilor B. PAAT poate fi un parametru util atunci când nu se poate determina anvelopa pentru viteza regurgitării tricuspide.
- V. Rezerva contractilă a ventriculului stâng (LVCR) scade sub 2 la pacienții cu fracție de ejeție prezervată în timpul exercițiului fizic, dezvăluind o rigiditate crescută a ventriculului stâng.
- VI. Raportul stres/repaus $LVEDVi/E/e'$ scade la pacienții cu insuficiență cardiacă cu fracție de ejeție prezervată în timpul efortului, relevând alterarea complianței ventriculului stâng.
- VII. O creștere a volumului atrial stâng indexat ($LAVi$) în repaus și la vârf peste 34 ml/m² se corelează cu o creștere a liniilor B.
- VIII. O scădere a raportului VAC (cuplarea ventriculo -arterială) stres/repaus, precum și a raportului EA (elastanța arterială) se corelează la pacienții cu insuficiență cardiacă și fracție de ejeție prezervată sau redusă cu creșterea NT- proBNP. Acești parametri pot releva o creștere exagerată a rezistenței vasculare sistemice.

Materiale și metode

- studiu prospectiv de caz-control
- Am recrutat subiecții începând cu 25.10.2017 și până la 30.04.2025 . Studiul a inclus 205 subiecți: 66 în lotul de control, 69 de pacienți cu HFpEF cunoscută sau suspectată și 70 de pacienți cu HFrEF .
- După controlul calității efectuat anterior prin evaluarea ecocardiografiei de stres, având la bază cardiologi din trei laboratoare acreditate din două țări (Centrul de Cercetare Invazivă și Non-Invazivă pentru Patologie Cardio-Vasculară de la Adulți CVASIC din Sibiu, Cabinetul de Cardiologie OCTASAN-MED din Sibiu, ambele din România, și Spitalul Universitar Cisanello din Pisa, Italia) s-au măsurat setul de parametri conveniți de comun acord a priori.
- Acești pacienți au fost înscriși într-un program clinic de urmărire prin ecocardiografie transtoracică (TTE) în repaus, cu durata de 6 luni. Evenimentele incluse în analiză au fost: internarea nouă în spital pentru insuficiență cardiacă acută decompensată; deces (orice cauză). Monitorizarea ulterioară a fost obținută prin cel puțin două din cele patru surse folosite: revizuirea dosarului spitalicesc al pacientului, comunicarea personală a medicului cu pacientului și revizuirea fișei medicale a pacientului, un interviu telefonic cu pacientul, realizat de personal instruit și reevaluare ulterioară cu programare. Certificatele de deces au fost obținute în caz de nevoie.
- Grupul de control a inclus subiecți fără antecedente de patologie pulmonară, efectare coronariană, valvulară sau congenitală; fără simptome în repaus și în timpul efortului și cu ecocardiografie de efort negativă (inclusiv fără tulburări de contractilitate segmentare sau globale) și electrocardiografie normală.
- Al doilea grup a inclus pacienți cu următoarele criterii: pacienți cu HFpEF suspectată sau cunoscută, care prezentau dispnee, dificultăți de respirație sau fatigabilitate la efort la momentul examinării, fără o cauză care să explice simptomele ± semne de insuficiență cardiacă, niveluri crescute ale peptidelor natriuretice (BNP>35pg/ml, NT- proBNP >125pg/ml), FEVS ≥40%, clasa NYHA sub III și cel puțin un criteriu suplimentar pentru TTE de repaus, după cum urmează: hipertrofie a ventriculului stâng, mărire a atriului stâng, disfuncție

diastolică de gradul I la ecocardiografia de repaus. Au fost incluși și pacienții diagnosticați cu HFpEF în tratament, fără semne și simptome la momentul evaluării și fără ecocardiografie de stres efectuată în trecut. Criteriile de excludere au fost: boli pulmonare (scleroză sistemică, BPOC, astm, pneumonie, atelectazie, cancer pulmonar, leziuni pulmonare acute etc.); fibrilație atrială sau altă tahicardie cu creșterea frecvenței cardiace (>120 bpm), valvulopatie semnificativă (mai mare de gradul doi pentru regurgitare, stenoză severă), pacing al ventriculului drept, resincronizare cardiacă, calcificare inelară mitrală severă, reparare sau înlocuire a valvei mitrale, diagnostic de boală renală în stadiu terminal în cadrul programului de dializă, bloc de ramură stângă, hipertensiune pulmonară semnificativă, funcție ventriculară dreaptă afectată, cardiopatie congenitală, persoane sănătoase care locuiesc la altitudine mare; pacienți cu pansamente pentru plăgi mari și emfizem subcutanat și stare generală precară care nu a permis efectuarea ecocardiografiei de stres.

- Al treilea grup a inclus pacienți cu HFrEF ($FE < 40\%$) fără criterii de excludere specificate și cu clasa NYHA mai mică de III.
- După ecocardiografia de stres, a fost evaluată funcția regională a mișcării peretelui, pacienții cu RWMA (anomalii regionale ale mișcării peretelui) și cardiomiopatii ischemice confirmate din grupurile de control sau HFpEF au fost excluși.
- O atenție importantă a fost acordată tratamentului pacienților în momentul evaluării.
- Toți subiecții au efectuat: a) ecocardiografie transtoracică (TTE) de repaus și ecocardiografie de efort (ESE) utilizând ecografe precum General Electrics Vivid E9 XD Clear și Phillips Epiq 7, dotate cu imagistică Doppler tisulară și protocol de stres, precum și echipamente de stres dotate cu cicloergometre precum Schiller Erg 911, Ergoline 1200 Supine Ergometer sau Egoselect 1200 cu programe Schiller CS 200 sau BTL CardioPoint FLEXI ECG ; b) o probă venoasă pentru analiza BNP/NT- proBNP înainte de ecocardiografia de stres; c) dacă este posibil, test de efort cardiopulmonar (CPET), în poziție verticală, efectuat cu cel puțin trei

zile înainte de ESE în semisupinație, măsurând consumul maxim de oxigen (VO_2) normalizat în funcție de greutatea corporală ($mlO_2/kg/min$).

Parametrii urmăriți au fost:

- LVEDV (volumul telediastolic al ventriculului stâng prin metoda Simpson biplan sau, atunci când nu este fezabil, prin metoda apicală într-un singur plan sau, atunci când nu se pot obține vederi apicale, prin metoda Teichholz parasternală);
- LVESV (volumul telesistolic al ventriculului stâng);
- volumul-bătaie (SV)
- fracția de ejeție a ventriculului stâng (LVEF);
- indicele scorului de mișcare a peretelui (WMSI, de la 1 la 4 într-un model cu 17 segmente al ventriculului stâng);
- rezerva contractilă a ventriculului stâng (LVCR), raportul stres/repaus al forței VS, calculată utilizând raportul dintre tensiunea arterială sistolică determinate cu sfigmomanometru/volum telesistolic determinat prin metoda 2D);
- viteza standard a fluxului mitral derivată prin Doppler (unda E și A, raportul E/A, timpul de decelerare al undei E (TDE);
- Doppler tisular pulsant al inelului mitral (unda e'); raportul E/e' (estimarea presiunii de umplere a ventriculului stâng);
- volumul atrial stâng indexat (LAVi);
- Presiunea sistolică în artera pulmonară (SPAP) derivată din viteza maximă a jetului regurgitant Doppler tricuspidian, adăugând valoarea presiunii atriale estimate pe baza indicelui de colaps inspirator al venei cave inferioare (iVCI) și a timpului de accelerare a arterei pulmonare (PAAT), obligatorie dacă nu este evidențiată viteza jetului regurgitant tricuspidian . Adăugăm o presiune atrială dreaptă de 3 mmHg când diametrul VCI < 2,1 cm, colaps > 50% la inspire; 15 mmHg când diametrul VCI > 2,1 cm, colaps < 50% la inspir) și 8 pentru scenariile intermediare.

- Ecografia pulmonară pentru liniile B se efectuează în repaus și în timpul stresului, utilizând o sondă phased array de 2,5 până la 4 MHz cu scanare simplificată în 4 situsuri, fiecare situs fiind însoțit de un scor ce pleacă de la 0 = linii A normale fără linii B, până la 10 = plămân alb cu linii B coalescente, cu evaluare bilaterală a celui de-al III-lea spațiu intercostal, pe liniile anterioară și mediaxilară, în aceeași poziție de semisupinație, în repaus (înainte de efort) și la scurt timp după efort (la final, după imagistica TTE la efort maxim).
- Cuplarea ventriculo-arterială a fost obținută folosind formula simplificată: volumul sistolic indexat al ventriculului stâng (LVESVi) / volumul-bătăie indexat (SVi). Am considerat valoarea normală pentru VAC intervalul cuprins între 0,5-1,3.
- Elastanța arterială (AE) a fost obținută folosind formula simplificată: tensiunea arterială sistolică (TAS) x 0,9/volumul-bătăie indexat (SVi). Valoarea normală a elastanței arteriale a fost considerată intervalul cuprins între 1,2 și 1,6.

Discuție

Studiul nostru demonstrează o discriminare excelentă pentru E/e' la 50W (ASC: 0,95) cu sensibilitate/specificitate puternică, în concordanță cu ideea centrală conform căreia E/e' în timpul exercițiului fizic urmărește creșterea presiunii de umplere a VS și demască HFpEF (încărcare și fracție de ejeție a ventriculului stâng) care este neconcludentă în repaus. Studii multiple (și recenzii/ghiduri contemporane) raportează că determinarea E/e' în efort se corelează cu valorile PCWP determinate invaziv și îmbunătățește randamentul diagnostic față de indicii de repaus; ghidurile actuale recomandând, de asemenea, obținerea valorilor E și e' la frecvențe cardiace submaximale pentru a evita fuziunea E/A, fiind pe deplin justificat ceea ce realizează studiul nostru la treapta de 50W. Diferențele în ceea ce privește pragul optim (adesea >14 la o frecvență cardiacă mai mare) sunt așteptate deoarece cuantificările noastre sunt la o sarcină submaximală standardizată, unde frecvența cardiacă este mai mică, iar fuziunea undelor E și A mai puțin frecventă, permițând evaluarea cu o precizie ridicată (1).

În cercetarea noastră, cuantificăm fezabilitatea și performanța la o sarcină de lucru fixă de 50 W (mai degrabă decât la vârf), ceea ce se potrivește bine cu practica ghidurilor

(măsurare în apropierea frecvenței cardiace de 100-110 bpm sau în timpul recuperării timpurii) și ajută la explicarea fezabilității comparativ cu perioada de vârf.

Am constatat că liniile B cuantificate în perioada de vârf conferă o specificitate ridicată (specificitate 100%), în timp ce un număr ≥ 3 crește sensibilitatea pentru screening, exact ca în modelul observat în registrele mari de ecocardiografie de stres, unde liniile B cresc o dată cu efortul fizic și transmit informații funcționale/prognostice. În studiul nostru, fenotipul liniilor B pare a fi puternic în HFrEF, dar mai puțin util pentru a discrimina HFpEF. Acest lucru este compatibil cu rapoartele conform cărora evaluările ecocardiografice de stres detectează congestia în timpul și pot avea un rol prognostic, în timp ce rolul diagnostic în HFpEF prezintă o acuratețe mai scăzută.

Trebuie să subliniem faptul că în HFpEF cresc adesea presiunile de umplere fără apariția imediată de lichid interstițial; momentul scanării (perioada de vârf vs. recuperarea timpurie), scanarea ecografică în 4 situsuri vs. cele extinse, IMC-ul și prezența tratamentului cu diuretice modulând sensibilitatea.

În cercetarea noastră, LAVi în repaus este un discriminator principal (ASC: 0,92), cu o valoare limită de $\approx 32-34$ mL/m², oferind o specificitate foarte ridicată, fiind în concordanță cu recomandările ASE/EACVI de cuantificare (normal ≤ 34 mL/m²) și cu meta-analizele care tratează LAVi ca un revelator al presiunii crescute din atriul stâng în statusul cronic. LAVi determinat în stres se poziționează către o sensibilitate mai mare, cu o specificitate modestă, corespunzând ideii care evidențiază complianța limitată a atriului stâng demascată de efort. Aceste aspecte susțin utilizarea LAVi în repaus pentru stabilirea diagnosticului și a LAVi de stres pentru detectarea formelor latente, demascate atunci când rezerva diastolică este limitată (2).

Prezentul studiu demonstrează că PAAT în repaus este un parametru de cuantificare solid (ASC: 0,83), dar cu PAAT în perioada de vârf mai puțin specific, fiind în rezonanță cu aspectele fiziologice cunoscute ce subliniază că: PAAT se scurtează pe măsură ce mPAP crește, dar se scurtează și odată cu tahicardia și dinamica alterată a fluxului prin tractul de ejeție al VD în perioada efortului de vârf, crescând artefactele și reducând acuratețea. Meta-analizele și studiile legate de cateterizare arată relații inverse între PAAT și mPAP /SPAP (3).

S-a evidențiat în lucrarea de față faptul că pragul LVCR: 2.0, care atinge o sensibilitate de ~93% și o specificitate de ~100%, reflectat și în literatura de specialitate privind ecocardiografia de stres, unde rezerva bazată pe forță (SBP/ESV) este un indice validat, index dependent de presarcină, cu o valoare prognostică și diagnostică puternică. În ceea ce privește VAC, am constatat că valorile de repaus/stres sunt importante în evaluarea insuficienței cardiace, dar raporturile (stres/repaus) au acuratețe mai redusă, fiind evidențiat, ca și în studiile anterioare, faptul că în HFpEF/ HfrEF cuplarea ventriculo-arterială este alterată în timpul efortului din cauza rezervei limitate de elasticitate telesistolică arterială(Ees) și a elanței arteriale (Ea) crescute .

Cercetarea noastră demonstrează așadar că VAC determinată în repaus sau stres are greutate diagnostică, în timp ce rapoartele stres/repaus cu acuratețe mai redusă la FC maximă. Acest aspect poate fi nuanțat în practică, dar nu a putut fi cuantificat comparativ în studii anterioare, din cauza lacunarismului (4).

Această teză demonstrează o discriminare modestă de sine stătătoare pentru elanța arterială (AE), bine aliniată cu recenziile care poziționează AE relaționată cu presarcina, fără a putea fi utilizată individual în diagnostic. AE încă contează din punct de vedere mecanic fiind „jumătatea arterială” a VAC dar datele noastre susțin interpretarea AE alături de LVCR/VAC, mai degrabă decât utilizarea lor individuală pentru clasificare (5).

LVEDVi /E/e' este un index inovator în cercetarea noastră. Deși nu am găsit studii anterioare care să utilizeze exact LVEDVi /E/e', componentele sale sunt ancorate în ghiduri. În observațiile noastre, valorile mai mici ale acestui raport se asociază cu mai multe linii B și cu SPAP, respectiv NT- proBNP mai mare dar și cu reducerea PAAT. Valorile acestuia sunt mai mici la subiecții cu HFrEF comparativ cu cei având HFpEF, evidențiind capacitanța diastolică.

Acest studiu demonstrează valoarea diagnostică a ecocardiografiei de stres în caracterizarea disfuncției diastolice și a congestiei pulmonare în insuficiența cardiacă, indiferent de statusul fracției de ejeție.

Creșterea semnificativă a E/e' în timpul exercițiului submaximal, atât în cazul HFpEF, cât și în cazul HFrEF , reflectă o relaxare deficitară a ventriculului stâng și

presiuni de umplere crescute în timpul efortului. Măsurarea la 50 W, spre deosebire de efortul maxim, a oferit o fezabilitate mai bună și o corelație mai puternică cu markerii clinici, susținând utilizarea sa în evaluarea de rutină.

Liniile B, reprezentând edemul pulmonar interstițial, au fost strâns legate de valori crescute ale E/e' și SPAP, ceea ce le face un marker fiabil și neinvaziv al congestiei dinamice.

PAAT se dovedește un indicator puternic al severității afectării hemodinamice. Un PAAT sub 70 msec a fost puternic asociat cu un E/e' sever crescut, o SPAP crescută, un LAVi mărit și un raport stres/repaus redus, indicând o stare de rigiditate ventriculară avansată și apariția congestiei pulmonare.

Rezerva contractilă, deși evaluată în mod tradițional la pacienții cu fracție de ejeție redusă, a arătat, de asemenea, o afectare semnificativă în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată. Acest lucru sugerează prezența unor caracteristici fiziopatologice comune în toate fenotipurile de insuficiență cardiacă, inclusiv adaptabilitatea miocardică afectată și congestia sistemică.

Aplicarea inovatoare a raporturilor LVEDVi /E/e' stres/repaus și VAC/AE a evidențiat importanța evaluării funcționale dinamice. Reducerile acestora au indicat o cuplare ventriculo -arterială deficitară și o rigiditate crescută, în special sub stres fiziologic, și s-au aliniat bine cu markerii NT-pro BNP și cu cei ai congestiei determinați ecografic.

Per total, aceste descoperiri sugerează că integrarea mai multor markeri ecocardiografici la stres submaximal îmbunătățește precizia diagnostică, în special în cazul HFpEF, unde măsurătorile tradiționale de repaus pot fi neconcludente.

1. Liniile B în timpul exercițiilor fizice: o fereastră neinvazivă asupra congestiei pulmonare la efort

Constatările noastre conform cărora liniile B cresc o dată cu exercițiile fizice în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată a ventriculului stâng dar și la cea cu fracție de ejeție redusă, se potrivesc cu studiile anterioare de ecografie de stres care

arată că liniile B induse de efort urmăresc congestia pulmonară extravasculară și identifică clase funcționale dar și valori prognostice mai slabe. Scali și colab. au demonstrat că liniile B induse de exerciții fizice marchează o vulnerabilitate mai mare la cei cu HFrEF , iar seriile multicentrice de ecografie de stres confirmă fezabilitatea și utilitatea clinică a profilării congestiei ultrasonografiei pulmonare în timpul exercițiilor fizice (6)(7)(8).

Din punct de vedere mecanic, în HFpEF, combinația dintre relaxarea întârziată a ventriculului stâng (VS), camerele rigide și funcția limitată a rezervorului atriului stâng (LA) promovează o creștere rapidă a presiunilor de umplere a cavităților stângi, determinând edemul interstițial pe care ecografia pulmonară îl detectează ca linii B. În HFrEF , rezerva contractilă redusă și presiunile crescute de umplere a VS la efort favorizează în mod similar congestia la efort, în concordanță cu creșterile noastre paralele ale E/e' și SPAP (9)(10).

2. Timpul de accelerare pulmonară se scurtează în timpul efortului: cuplare cu presiunile pulmonare

Am observat o scădere a PAAT în timpul exercițiilor fizice. În repaus, o PAAT mai scurtă se corelează cu o PAP mai mare și o mecanică vasculară pulmonară mai slabă. Review-urile și studiile actuale susțin PAAT ca un surogat accesibil al SPAP/ mPAP atunci când funcția VD este preservată (11)(12)(13).

Acest lucru se aliniază cu dovezile semnificative conform cărora exercițiile fizice demască răspunsurile hemodinamice pulmonare anormale și că estimările ecografice ale PAP în timpul exercițiilor fizice sunt în concordanță cu măsurile invazive la pacienții cu semnale TR adecvate (14).

3. Cuplarea ventriculo-arterială (VAC) se deteriorează sub presiune

Scăderea ușoară a VAC la stres/repaus indică o adaptare suboptimă a contractilității ventriculului stâng la sarcina arterială în timpul exercițiului fizic. Studiile invazive/ecografice anterioare privind insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție păstrată a ventriculului stâng arată creșteri atenuate ale contractilității ventriculului stâng și VAC

dinamic anormală la exercițiile fizice de vârf. În unele cohorte, Ea crește disproporționat, aplatizând îmbunătățirea așteptată a VAC legată de exercițiu. Datele noastre extind această afirmație arătând agravarea VAC atât în HFpEF, cât și în HFrEF în timpul exercițiilor fizice fiziologice, în concordanță cu limitele rezervei cardiovasculare globale (15).

Este important de menționat că, în cazul HFpEF, este descrisă și o cuplare deficitară între ventriculul stâng și aparatul pulmonar (Ees/ Ea mai scăzute), în special atunci când rezistența vasculară pulmonară crește; aceasta poate impacta ventriculul stâng/elastața arterială(16).

4. Indicii diastolici ai ventriculului stâng (E/e' la 50 W) și comportamentul SPAP

Utilizarea indicilor diastolici ancorați în testarea de stres este practică. Ghidurile și recenziile contemporane recomandă testarea de efort a E/e' pentru a semnala presiunile de umplere a ventriculului stâng crescute. Studiile arată, de asemenea, efecte medicamentoase ce impactează examinarea de stres (de exemplu, inhibitorii SGLT2 care scad E/e' la 50 W). Creșterea concomitentă a SPAP cu exercițiile fizice este frecventă în HFpEF/ HFrEF și se asociază cu instalarea simptomelor (17)(18)(19).

5. Interacțiunea atrio-ventriculară: volumul/funcția și rezerva atriului stâng

Am constatat modificări ale valorilor LAVi legate de stres și o rezervă atrială redusă. Studii mai recente arată că o „rezervă” limitată a atriului stâng în timpul exercițiului fizic în cazul HFpEF se corelează cu o capacitate redusă de efort, un nivel mai mare de NT-pro BNP și o alterare a cuplării ventricul drept-arteră pulmonară (RV-PA). Aceste descoperiri susțin conceptul că mecanica atriului stâng este parte integrantă a toleranței la efort și a genezei congestiei pulmonare la efort, observată sub forma liniilor B (20)(21).

Combinând semnalele: în timpul exercițiului fizic, rezerva lusitropă a ventriculului stâng este insuficientă, împingând E/e' să crească; elastața arterială și rezerva

contractilă limitată a VS afectând VAC. Implicit, vascularizația pulmonară se rigidizează, PAAT se scurtează, SPAP crește, demascând rezerva scăzută a atriului stâng ce nu poate amortiza creșterea bruscă a debitului cardiac la efort, permițând transudarea la nivel de interstițiu pulmonar detectabilă sub formă de linii B. Concordanța acestor modalități în HFpEF și HFrEF subliniază hemodinamica comună, în ciuda fenotipurilor diferite de FE în repaus.

6. Implicații clinice

- Combinarea ultrasonografiei pulmonare (liniile B), a E/e' determinat la efort, SPAP/PAAT și VAC oferă o semnătură robustă, neinvazivă, a fiziopatologiei HF la efort, fezabilă și utilizabilă într-o singură sesiune de ecografie de stres, exemplu regăsit și în alte studii (22).
- Liniile B la efort și rezervele afectate (cea contractilă a ventriculului stâng precum și cea atrială stângă) au valoare prognostică; rezultatele noastre aliniindu-se cu alte studii și sugerează utilitatea lor pentru conducerea terapiei diuretice/intensive și pentru detectarea fiziologiei hipertensiunii pulmonare la efort (23).
- Monitorizare terapeutică: indicii de efort (de exemplu, 50 WE/ e') și liniile B pot urmări răspunsul la terapiile care reduc presiunile de umplere sau îmbunătățesc funcțiile de rezervă (de exemplu, SGLT2i), susținând utilizarea lor ca și criterii de evaluare intermediare.

Atât în HFpEF, cât și în HFrEF , exercițiile fizice precipită o cascadă strâns legată, crescând presiunile de umplere ale ventriculului stâng (VS), afectând cuplarea ventriculo -arterială, rigidizând circulația pulmonară și epuizând rezerva atriului stâng, culminând cu edemul interstițial pulmonar, vizibil ecografic. Observația noastră privind creșterea liniilor B, reducerea PAAT, creșterea SPAP și E/e' la 50W, LAVI de stres mai mare, reducerea rezervei contractile a ventriculului stâng și o scădere a VAC oferă un portret multimodal, al decompensării de efort, care reflectă și extinde dovezile contemporane, argumentând pentru încorporarea de rutină a ultrasonografiei pulmonare și a parametrilor de cuplare în ecocardiografia de stres diastolic pentru a fenotipa și urmări pacienții cu insuficiență cardiacă.

7. Recomandări clinice

Pe baza rezultatelor studiului, se pot face următoarele recomandări pentru practica clinică în evaluarea pacienților cu insuficiență cardiacă, indiferent de fracția de ejeție:

1. Utilizarea ecocardiografiei de stres submaximal (la 50W) este recomandată pentru evaluarea presiunilor de umplere ale ventriculului stâng, deoarece raportul E/e' măsurat la acest prag de efort are o fezabilitate mai mare și prezintă o corelație semnificativă cu markerii congestiei pulmonare (liniile B), presiunea pulmonară (SPAP) și NT-pro BNP. Măsurarea la 50W este preferată față de efortul de vârf, unde fuziunea undelor E și A limitează cuantificarea precisă.
2. Includerea sistematică a liniilor B în protocolul de ecocardiografie de stres poate oferi informații valoroase despre debutul sau agravarea congestiei pulmonare. Un număr crescut de linii B în timpul exercițiilor fizice se corelează cu o rezervă contractilă redusă, un raport E/e' crescut și o SPAP mai mare, servind ca marker sensibil al disfuncției diastolice.
3. Timpul de accelerare a arterei pulmonare (PAAT) trebuie evaluat atât în repaus, cât și în timpul exercițiilor fizice. Un PAAT sub 110 milisecunde și în special sub 70 milisecunde este un indicator indirect al hipertensiunii pulmonare și al severității disfuncției diastolice. Integrarea PAAT în analiza generală permite o evaluare mai rafinată a stării hemodinamice.
4. Rezerva contractilă (LVCR) ar trebui considerată un parametru de stratificare funcțională, chiar și la pacienții cu fracție de ejeție prezervată. O valoare a LVCR sub 2 este asociată cu disfuncție avansată și markeri de congestie, fiind deosebit de utilă pentru identificarea pacienților cu HFpEF subdiagnosticată.
5. Raporturile stres/repaus pentru VAC și AE, pot completa evaluarea, oferind informații despre cuplajul ventriculo -arterial și capacitatea de adaptare a sistemului cardiovascular la stres. Valori reduse ale acestor raporturi sunt asociate cu disfuncție diastolică, congestie și biomarkeri crescuți, recomandându-le ca potențiali indici suplimentari în evaluarea integrativă a pacientului.

6. Combinarea datelor ecocardiografice funcționale cu biomarkeri (cum ar fi NT-pro BNP) poate îmbunătăți acuratețea diagnostică pentru disfuncția diastolică și congestia subclinică. Integrarea acestor informații într-un model de evaluare multimodală poate ghida mai bine deciziile terapeutice și urmărirea pacientului.

Limitele studiului

În primul rând, dimensiunea relativ mică a eșantionului, în special în cadrul subgrupului HFpEF și HFrEF, limitează puterea statistică a comparațiilor intergrup și generalizarea concluziilor. Deși diferențele identificate sunt semnificative, acestea ar beneficia de validare într-o cohortă mai mare și mai heterogenă.

În al doilea rând, designul observațional și transversal nu permite stabilirea unor relații cauzale între parametrii analizați și starea clinică a pacientului. Corelațiile identificate reflectă asocieri, dar nu pot exclude influența factorilor de confuzie, cum ar fi medicația, comorbiditățile sau nivelul de condiție fizică.

O altă limitare importantă se referă la fezabilitatea măsurătorilor ecocardiografice în timpul exercițiilor fizice, în special la efort maxim, unde fuziunea undelor E și A a împiedicat cuantificarea E/e' la aproape jumătate dintre pacienți. În plus, calitatea imaginii poate fi afectată de mișcarea respiratorie și poziția corpului în timpul testului, ceea ce poate introduce variabilitate în interpretare.

Mai mult, având în vedere lipsa metodelor de validare invazive, cum ar fi cateterismul cardiac, pentru măsurarea directă a presiunilor de umplere și a limitelor presiunii arterei pulmonare, validarea directă a validității exercițiului pentru fiecare PAAT este plauzibilă din punct de vedere mecanic și susținută de date în repaus, însă valorile limită pentru PAAT la efort validate invaziv rămân subevaluate, bazându-ne pe estimări indirecte.

În cele din urmă, interpretarea liniilor B, deși standardizată, poate fi influențată de factori extrinseci, cum ar fi starea de hidratare, prezența artefactelor ecografice sau

afecțiuni pulmonare concomitente. Acești factori pot afecta cuantificarea precisă a gradului de congestie pulmonară.

Concluzii

Rezultatele acestui studiu confirmă valoarea ecocardiografiei de efort în identificarea disfuncției diastolice și a semnelor precoce de congestie pulmonară la pacienții cu insuficiență cardiacă, atât cu fracție de ejeție prezervată (HFpEF), cât și cu fracție de ejeție redusă (HFrEF). Parametri precum E/e' , sPAP, PAAT, volumul atrial stâng indexat (LAVi), liniile B și raporturile funcționale ventriculo-arteriale s-au dovedit a fi corelați semnificativ cu performanța cardiacă în timpul efortului.

O constatare majoră a fost creșterea semnificativă a raportului E/e' în timpul exercițiilor fizice la 50W la ambele grupuri de pacienți, indicând o presiune de umplere a ventriculului stâng crescută și o toleranță redusă la stresul hemodinamic. În plus, cuantificarea acestui parametru la 50W s-a dovedit mai fezabilă decât la efortul maxim, unde fuziunea undelor E și A a limitat interpretarea în aproape jumătate din cazuri. Această constatare susține utilizarea unui prag de efort intermediar (50W) pentru evaluarea funcției diastolice în practica clinică.

Corelațiile dintre E/e' și numărul de linii B, valorile crescute ale sPAP și PAAT redus au evidențiat relația dintre presiunile de umplere crescute și semnele ecocardiografice de congestie interstițială. Liniile B, utilizate ca marker neinvaziv al congestiei pulmonare, au fost semnificativ asociate cu toți parametrii afectării hemodinamice, reflectând concordanța dintre disfuncția diastolică, hipertensiunea pulmonară și acumularea de lichid interstițial.

În plus, s-a demonstrat că o reducere a PAAT sub 110 milisecunde, în special sub 70 de milisecunde, este asociată cu o stare hemodinamică mai severă, inclusiv valori crescute ale E/e' , LAVi și numărul de linii B. Această relație susține utilizarea PAAT nu doar ca parametru izolat pentru estimarea SPAP, ci și ca indicator indirect al rigidității ventriculare și al gradului de congestie.

Rezerva contractilă a ventriculului stâng (LVCR) s-a dovedit a fi un indicator esențial al capacității ventriculului stâng de a se adapta la stres, prezentând o corelație negativă cu E/e' , SPAP și numărul de linii B și o corelație pozitivă cu PAAT. Interesant este că valori scăzute ale LVCR au fost observate nu numai la pacienții cu fracție de ejeție redusă, ci și la cei cu fracție de ejeție prezervată, evidențiind prezența unui substrat disfuncțional comun caracterizat prin rigiditate miocardică și toleranță redusă la efort. În plus, s-a constatat că LVCR este un predictor independent pentru $E/e' > 14$, subliniind valoarea sa prognostică.

LVEDVi stres/repaus / E/e' și VAC/AE s-au dovedit a fi markeri funcționali sensibili. Scăderea acestora a fost asociată cu niveluri crescute de NT-proBNP, congestie pulmonară (linii B), dilatație atrială stângă și hipertensiune pulmonară. Aceste raporturi oferă o viziune integrativă asupra disfuncției ventriculare și a interacțiunii ventriculo-arteriale alterate, contribuind la stratificarea riscului și la o mai bună înțelegere a mecanismelor fiziopatologice în insuficiența cardiacă.

Prin urmare, datele susțin utilizarea pe scară mai largă a ecocardiografiei de stres folosind ciclo-ergometrul în poziție de semi-supinație nu doar pentru evaluarea ischemiei, ci și ca instrument valoros în cuantificarea disfuncției diastolice și a capacității de rezervă cardiopulmonară. Această abordare oferă o perspectivă dinamică, mai apropiată de condițiile reale de stres fiziologic, permițând o caracterizare mai nuanțată a pacienților cu insuficiență cardiacă.

- Ecocardiografia de efort la treapta de 50W este o metodă fezabilă și informativă pentru evaluarea disfuncției diastolice și a congestiei pulmonare precoce.
- Raportul E/e' este un marker robust al presiunii de umplere a ventriculului stâng și crește semnificativ odată cu stresul atât în HFpEF, cât și în HFrEF.
- Liniile B oferă un indicator valoros, neinvaziv, al congestiei pulmonare dinamice și se corelează cu mai mulți markeri hemodinamici de stres.
- PAAT este un surogat eficient pentru presiunea pulmonară și severitatea congestiei, în special când aceasta scade sub 70 msec.

- Rezerva contractilă este un indicator semnificativ al adaptabilității miocardice, valorile sub 2 fiind asociate cu markeri ai disfuncției avansate în performanța cardiovasculară și ai disfuncției diastolice la efort.

Aceste descoperiri susțin utilizarea clinică a ecocardiografiei chiar și la efort submaximal nu doar pentru evaluarea ischemică, ci și pentru detectarea disfuncției diastolice și ghidarea managementului insuficienței cardiace.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE TEZEI

Formarea unui cadru unificat, centrat pe exerciții fizice, pentru determinarea congestiei hemodinamice, a fost implementat într-un singur protocol: această teză reunește, în cadrul aceleiași sesiuni de ecocardiografie de stres în poziție de semi-supinație, markeri complementari care surprind aspecte legate de presiunea de umplere a ventriculului stâng până la consecințele pulmonare prin parametri precum: liniile B (repaus/stres), LAVi (repaus/stres), PAAT (repaus/vârf), VAC (repaus/stres), rezerva contractilă a VS (LVCR) și un nou indice stres-repaus $LVEDVi / E/e'$, toate fiind achiziționate și analizate într-un flux de lucru standardizat.

Praguri de diagnostic pragmatice și specifice, bazate pe analiza ROC, pentru utilizare imediată la patul pacientului: lucrarea definește praguri acționabile, la nivel de studiu, cu profiluri de diagnostic complete: repaus LAVi $\geq 32,5$ ml/m² (specificități 95,5%, LR+ 16,8, precizie 82,4%), LAVi de stres $\geq 34,25$ ml/m² (sensibilitate 83,5%, precizie 82,0%), linii B vârf ≥ 9 (specificități 100% pentru orice HF), PAAT de repaus $\leq 104,5$ ms (ASC 0,828; precizie 80,8%), PAAT maxim $\leq 86,5$ msec (sensibilitate 73,5%), LVCR: 2,0 (ASC 0,957; specificități 100%; precizie 95,1%) și valori prag validate pentru VAC (repaus/stres). Aceste praguri permit cuantificarea complexă și urmărirea prognostică a subiecților cu insuficiență cardiacă.

Observarea unui comportament diagnostic specific fenotipului demonstrat comparativ (HFpEF vs HFrEF): arătând o creștere importantă a liniilor B în HFrEF (ASC în repaus 0,862; ASC în vârf 0,870; precizie 82–86%), dar insuficient relevantă în HFpEF

(ASC 0,351–0,401; LR+ ≈ 1), cuantificând o divergență importantă clinic, adesea presupusă, dar rareori documentată comparativ în cadrul aceluiași protocol.

Clarificarea momentelor în care stresul ajută și când nu pentru surogații de presiune pulmonară: contrar intuiției comune, importanța cuantificării PAAT în repaus a depășit PAAT de vârf pentru detectarea IC (ASC 0,828 vs 0,636), o constatare utilă din punct de vedere operațional pentru laboratoarele care se confruntă cu pierderea semnalului legată de tahicardie la efort maxim.

LVCR este un parametru de luat în seamă. LVCR: 2.0 a oferit o sensibilitate de 92,8% și o specificitate de 100% (ASC 0,957), în timp ce s-a grupat cu parametri hemodinamici adversi ($E/e' > 14$, SPAP > 40 mmHg, PAAT < 110 msec, linii B > 5). Acest lucru ridică LVCR de la o curiozitate fiziologică la un parametru de confirmare important în laboratorul de stres.

VAC absolut (repaus sau stres) este valoros dar raportul VAC stres/repaus nu are o acuratețe suficient de mare în evaluare. Am demonstrat o discriminare excelentă pentru VAC repaus/stres (AUC 0,862/0,843; PPV: 94%), dar performanțe slabe pentru raportul VAC stres/repaus (AUC 0,537; specificații: 48%), orientând practica viitoare către valori absolute, mai degrabă decât pe rapoartele acestora.

Un indice integrativ nou de „capacitate diastolică” cu validitate externă se dovedește a fi LVEDVi /E/e' (stres vs. repaus). Deși este un clasificator modest în sine (ASC 0,612), acesta se comportă exact așa cum prezice fiziologia, valorile mai mici se asociază cu mai multe linii B, SPAP mai mare, NT-proBNP mai mare, PAAT mai scurt, prezicând independent linii B > 5 și diferențiind HFrEF vs. HFpEF ($0,74 \pm 0,18$ vs. $0,82 \pm 0,21$, $p = 0,021$). Aceasta oferă o evaluare compactă, axată pe mecanism, pentru triaj și fenotipare.

O strategie clinică practică cu două praguri, formalizată din date, prin urmare, pe baza profilurilor noastre de diagnostic, propunem:

- Regulă de intrare: linii B de vârf ≥ 9 sau LAVi în rest $\geq 32,5$ ml/m² (specificitate foarte mare, PPV ridicat).
- Triaj echilibrat: PAAT în repaus $\leq 104,5$ msec (precizie bună, corelații coerente), cu LVCR/VAC ca factori de confirmare și LVEDVi /E/e' pentru a profila capacitatea diastolică.

9) Matricile de corelație din cercetarea noastră conectează: PAAT cu SPAP (negativ), liniile B cu SPAP (pozitiv), LAVi cu E/e' (pozitiv), LVCR cu toți surogații de congestie/presiune (invers), susținând calea mecanistică pe care protocolul intenționează să o măsoare și validând designul multimodal.

Bibliografie

¹Tomonari Harada, Masaru Obokata, Kazuki Kagami, Hidemi Sorimachi, Toshimitsu Kato, Noriaki Takama, Naoki Wada, Hideki Ishii. Utilitatea raportului E/e' în timpul exercițiilor fizice de intensitate redusă pentru diagnosticarea insuficienței cardiace cu fracție de ejeție prezervată, JACC: Imagistică cardiovasculară, Volumul 16, Numărul 2. 2023, paginile 145-155, ISSN 1936-878X, <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2022.10.024>.

²² Harkness A, Ring L, Augustine DX, Oxborough D, Robinson S, Sharma V; Comitetul de Educație al Societății Britanice de Ecocardiografie. Intervale de referință normale pentru dimensiunile și funcția cardiacă pentru utilizare în practica ecocardiografică: un ghid al Societății Britanice de Ecocardiografie. Echo Res Pract . 24 februarie 2020;7(1):G 1-G18. doi : 10.1530/ERP-19-0050. Erată în: Echo Res Pract . 20 martie 2020;7(1):X1. doi : 10.1530/ERP-19-0050. PMID: 32105051; PMCID: PMC7040881.

³Jang AY, Shin MS. Metode de screening ecocardiografic pentru hipertensiunea pulmonară: o analiză practică. J Cardiovasc Imaging. Ianuarie 2020;28(1):1-9. <https://doi.org/10.4250/jcvi.2019.0104>

⁴Chirinos JA, Sweitzer N. Cuplarea ventriculo-arterială în insuficiența cardiacă cronică. Card Fail Rev. 2017 Apr;3(1):12-18. doi : 10.15420/cfr.2017:4:2. PMID: 28785470; PMCID: PMC5494149.

⁵ Ikonomidis , I., Aboyans , V., Blacher, J., Brodmann, M., Brutsaert, DL, Chirinos, JA, De Carlo, M., Delgado, V., Lancellotti, P., Lekakis , J., Mohty , D., Nihoyannopoulos , P., Parissis , J , D., Rusnitchit, J., D. P., Stabile, E., Tousoulis , D., Vinereanu , D.,

Vlachopoulos, C., Vlastos, D., Xaplanteris, P., Zimlichman, R. and Metra, M. (2019), The role of ventricular–arterial coupling in cardiac disease and heart failure: assessment, clinical implications, intervention and therapeutic implications. Un document de consens al Grupului de lucru pentru aortă și boli vasculare periferice al Societății Europene de Cardiologie, al Asociației Europene de Imagistică Cardiovasculară și al Asociației Insuficienței Cardiace. *Eur J Heart Fail*, 21: 402-424. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1436>

⁶Wiley, B, Luoma, C, Olgun Kucuk, H. și alții. Ecografia pulmonară în timpul stresului. Ecocardiografia ajută la evaluarea severității bolilor valvulare cardiace. *J Am Coll Cardiol Image*. 13 martie 2020 (3) 866–872.

<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.06.026>

⁷Iacopo Fabiani, Nicola Riccardo Pugliese, Gian Giacomo Galeotti, Andreina D'Agostino, Matteo Mazzola, Roberto Pedrinelli, Frank L. Dini. Valoarea adăugată a ecocardiografiei de stres la pacienții cu insuficiență cardiacă, *The American Journal of Cardiology*, Volumul 123, Numărul 9, 2019, Paginile 1470-1477, ISSN 0002-9149, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2019.02.008>.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002914919301845>)

⁸Pálinkás ED, Re F, Peteiro J, Tesic M, Pálinkás A, Torres MAR, Dikic AD, Beleslin B, Van De Heyning CM, D'Alfonso MG, Mori F, Ciampi Q, de Castro Silva Pretto JL, Simova I, Nagy V, Boda K, Sepp R, Olivotto I, Pellicho E. Cardiomiopatie hipertrofică. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2022 Dec;38(12):2593-2604. doi : 10.1007/s10554-022-02620-0. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36322266; PMCID: PMC9708780.

⁹Yuasa N, Harada T, Kagami K, Ishii H, Obokata M. Rolul ecocardiografiei de stres pentru evaluarea insuficienței cardiace cu fracție de ejeție prezervată în era pandemiei de insuficiență cardiacă. *J Med Ultrason* (2001). Iulie 2024;51(3):437-445. doi : 10.1007/s10396-024-01468-2. Epub 26 iunie 2024. Erată în: *J Med Ultrason* (2001). Iulie 2025;52(3):355. doi : 10.1007/s10396-025-01529-0. PMID: 38926301; PMCID: PMC11923037.

¹⁰ Verwerft Jan, Verbrugge Frederik H., Claessen Guido, Herbots Lieven, Dendale Paul, Gevaert, Andreas B. Rezerva sistolică la efort și hipertensiunea pulmonară la efort îmbunătățesc diagnosticul insuficienței cardiace cu fracție de ejeție prezervată. *JOURNAL=Frontiers in Cardiovascular Medicine*, VOLUM=Volumul 9 – 2022, URL

=<https://www.frontiersin.org/journals/cardiovascular-medicine/articles/10.3389/fcvm.2022.814601>, DOI=10.3389/fcvm.2022.814601, ISSN=2297-055X

¹¹ Dammassa , V., Corradi, F., Colombo, CNJ și colab. Precizia timpului de accelerare a arterei pulmonare pentru estimarea presiunii sistolice în artera pulmonară la pacienții în stare critică. *Ultrasound J* 14, 26 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13089-022-00276-4>

¹²Parasuraman S, Walker S, Loudon BL, Gollop ND, Wilson AM, Lowery C, Frenneaux MP. Evaluarea presiunii arteriale pulmonare prin ecocardiografie - O analiză cuprinzătoare. *Int J Cardiol Heart Vasc* . 4 iulie 2016;12:45-51 . doi : 10.1016/j.ijcha.2016.05.011. PMID: 28616542; PMCID: PMC5454185.

¹³Marra AM, Benjamin N, Ferrara F, Vriz O, D'Alto M, D'Andrea A, Stanziola AA, Gargani L, Cittadini A, Grünig E, Bossone E. Intervale de referință și factori determinanți ai timpului de accelerare a tractului de ejeție al ventriculului drept la adulți sănătoși prin ecocardiografie bidimensională. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2017 Feb;33(2):219-226. doi : 10.1007/s10554-016-0991-0. Epub 2016 Oct 6. PMID: 27714602.

¹⁴van Riel AC, Opatowsky AR, Santos M, Rivero JM, Dhimitri A, Mulder BJ, Bouma BJ, Landzberg MJ, Waxman AB, Systrom DM, Shah AM. Precizia ecocardiografiei în estimarea presiunilor arterelor pulmonare în timpul exercițiilor fizice: o comparație simultană invazivă-neinvazivă. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2017 Apr;10(4):e 005711. doi : 10.1161/CIRCIMAGING.116.005711. PMID: 28360262; PMCID: PMC5408510.

¹⁵Borlaug BA, Olson TP, Lam CS, Flood KS, Lerman A, Johnson BD, Redfield MM. Disfuncția rezervei cardiovasculare globale în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție prezervată. *J Am Coll Cardiol* . 7 septembrie 2010;56(11):845-54. doi : 10.1016/j.jacc.2010.03.077. PMID: 20813282; PMCID: PMC2950645.

¹⁶Inderjit Singh, Farbod N. Rahaghi, Robert Naeije, Rudolf KF Oliveira, David M. Systrom, Aaron B. Waxman,

Decuplarea ventriculo-arterială dreaptă în timpul exercițiului fizic în insuficiența cardiacă cu fracție de ejeție prezervată: rolul disfuncției vasculare pulmonare, *Chest* , Volumul 156, Numărul 5, 2019, Paginile 933-943, ISSN 0012-3692, <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.04.109>.

(<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369219310578>)

¹⁷Harada T, Kagami K, Kato T, Ishii H, Obokata M. Ecocardiografia de stres în evaluarea diagnostică a insuficienței cardiace cu fracție de ejeție prezervată. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022 17 martie;9(3):87. doi : 10.3390/jcdd9030087. PMID: 35323635; PMCID: PMC8950754.

¹⁸Shim CY, Seo J, Cho I, Lee CJ, Cho IJ, Lhagvasuren P, Kang SM, Ha JW, Han G, Jang Y, Hong GR. Studiu randomizat, controlat pentru evaluarea efectului dapagliflozinului asupra funcției diastolice a ventriculului stâng la pacienții cu diabet zaharat de tip 2: Studiul IDIA. *Circulation.* 2 februarie 2021;143(5):510-512. doi : 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.051992. Publicat în format electronic pe 13 noiembrie 2020. PMID: 33186508.

¹⁹Škafar, M., Ambrožič, J., Toplišek, J. și Cvijić, M. (2023). Rolul ecocardiografiei de stres la efort în hipertensiunea pulmonară. *Viața*, 13(6), 1385. <https://doi.org/10.3390/life13061385>

²⁰Wierzbowska-Drabik K, Kasprzak JD, Haberka M, Peteiro J, Re F, D'Alfonso MG, Mori F, Palinkas ED, Agoston G, Varga A, Djordjevic- Dikic A, Tesic M, Zagatina A, Rodriguez-Zanella H, Simova I, Merli E, Morrone A, D, Camhofer, D'Andrea AC, Reisen Prota C, Citro R, Celutkienė J, Boshchenko A, Ciampi Q, Picano E. Modificări ale volumului atrial stâng în timpul ecocardiografiei de stres la efort în insuficiența cardiacă și cardiomiopatia hipertrofică. *Hellenic J Cardiol.* 2022 Sept- Oct;67:9 -18. doi : 10.1016/j.hjc.2022.01.003. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35123008.

²¹Morello M, Lindner JR. Deformarea atrială stângă în timpul exercițiului fizic: o fereastră către cuplarea atrioventriculară în insuficiența cardiacă. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2024 aug.;17(8):e 017160. doi : 10.1161/CIRCIMAGING.124.017160. Epub 20 aug. 2024. PMID: 39163372; PMCID: PMC12208656.

²²Pálinkás ED, Re F, Peteiro J, Tesic M, Pálinkás A, Torres MAR, Dikic AD, Beleslin B, Van De Heyning CM, D'Alfonso MG, Mori F, Ciampi Q, de Castro Silva Pretto JL, Simova I, Nagy V, Boda K, Sepp R, Olivotto I, Pellicho E. Cardiomiopatie hipertrofică. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2022 Dec;38(12):2593-2604. doi : 10.1007/s10554-022-02620-0. Epub 2022 Nov 2. PMID: 36322266; PMCID: PMC9708780.

²³Wiley, B, Luoma, C, Olgun Kucuk, H. și alții. Ecografia pulmonară în timpul stresului. Ecocardiografia ajută la evaluarea severității bolilor valvulare cardiace. J Am Coll Cardiol Image . 13 martie 2020 (3) 866–872.

<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.06.026>