



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„CAROL DAVILA” din BUCUREȘTI



UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE

„CAROL DAVILA”, BUCUREȘTI

ȘCOALA DOCTORALĂ

DOMENIUL MEDICINĂ

**IMPACTUL COMORBIDITĂȚILOR NON- CARDIACE ASUPRA
EVOLUȚIEI PACIENȚILOR CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CU
FRAȚIA DE EJEȚIE A VENTRICULUI STÂNG SCAZUTĂ
COMPARATIV CU PACIENȚII CU INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ CU
FRAȚIA DE EJEȚIE A VENTRICULUI STÂNG PASTRATĂ**

CONDUCĂTOR DE DOCTORAT:

PROF. UNIV. DR. CRINA JULIETA SINESCU

STUDENT-DOCTORAND:

CEZARA ANDREEA SOYSALER

2024



LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE	4
LISTA CU ABREVIERI ȘI SIMBOLURI	6
INTRODUCERE	8
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	10
1. EPIDEMIOLOGIA INSUFICIENȚEI CARDIACE	11
1.1 NOȚIUNI INTRODUCTIVE ȘI CLASIFICARE	11
1.2 INCIDENȚA ȘI PREVALENȚA LA NIVEL GLOBAL	12
1.3 FACTORI DE RISC	13
1.3.1 BOLI CARDIOVASCULARE	13
1.3.2 FACTORI DE RISC METABOLICI (DIABET, OBEZITATE).....	14
1.3.3 FACTORI PRO-INFLAMATORI.....	15
1.3.4 STATUSUL SOCIO-ECONOMIC ȘI EDUCAȚIA	16
1.4 PROGNOSTICUL INSUFICIENȚEI CARDIACE	17
2. ROLUL ÎNVĂȚĂRII AUTOMATE (MACHINE LEARNING) ÎN CARDIOLOGIE	19
2.1 NOȚIUNI INTRODUCTIVE	19
2.2 CONCEPTE DE ÎNVĂȚARE AUTOMATĂ FOLOSITE ÎN CARDIOLOGIE	20
2.2.1 ALGORITMI BAZAȚI PE REGULI CARE ÎNVAȚĂ MODELE EXTRASE DIN DATE.....	20
2.2.2 ALGORITMI CARE ÎNVAȚĂ MODELE DIN EXEMPLE ETICHETATE: ÎNVĂȚARE SUPERVIZATĂ	21
2.2.3 ALGORITMI CARE ÎNVAȚĂ MODELE FĂRĂ EXEMPLE ETICHETATE: ÎNVĂȚARE NESUPERVIZATĂ	22
2.3 POSIBILE DIFICULTĂȚI, ERORI ALE ALGORITMILOR DE ÎNVĂȚARE AUTOMATĂ ȘI POTENȚIALE REZOLVĂRI	24
2.3.1 ALGORITMI SUPRAAJUSTAȚI CARE NU APLICĂ REGULI GENERALIZABILE	24



2.3.2 ACURATEȚEA, INTERPRETABILITATEA SAU DESCRIPTIBILITATEA FACILĂ A ALGORITMILOR DE ÎNVĂȚARE AUTOMATĂ.....	25
2.3.3 REANTRENAREA ALGORITMILOR DE ÎNVĂȚARE AUTOMATA PRIN INCLUDEREA DE DATE SUPLIMENTARE SAU CREȘTEREA VARIABILITĂȚII DATELOR.....	26
2.4 APLICAȚII ALE ÎNVĂȚĂRII AUTOMATE ÎN CARDIOLOGIE	27
2.4.1 APLICAȚII ALE ÎNVĂȚĂRII AUTOMATE ÎN ELECTROFIZIOLOGIE	27
2.4.2 APLICAȚII ALE ÎNVĂȚĂRII AUTOMATE ÎN IMAGISTICA CARDIOVASCULARĂ.....	29
2.4.3 APLICAȚII ALE ÎNVĂȚĂRII AUTOMATE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ.....	30
2.4.4 LIMITĂRILE ÎNVĂȚĂRII AUTOMATE ȘI AȘTEPTĂRILE PENTRU VIITOR	31
CONTRIBUȚII PROPRII.....	33
3. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVE GENERALE	34
4. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII.....	35
5. REZULTATE.....	36
5.1 STUDIUL NR.1. RELAȚIA FACTORILOR COMPORTAMENTALI, SOCIALI ȘI A DIABETULUI CU FRAȚIA DE EJEȚIE A VENTRICULUI STÂND MĂSURATĂ FOLOSIND TEHNICI DE ÎNVĂȚARE AUTOMATĂ	36
5.1.1 INTRODUCERE.....	36
5.1.2 MATERIALE ȘI METODE.....	38
5.1.3 REZULTATE	41
5.1.4 DISCUȚII.....	60
5.1.5 CONCLUZII.....	61
5.2 STUDIUL NR.2. MODELE DE ASOCIERI ALE COMORBIDITĂȚILOR LA PACIENȚII CU PATOLOGIE CARDIOVASCULARĂ INTERNAȚI ÎN SPITAL.....	63
5.2.1 INTRODUCERE.....	63
5.2.2 MATERIALE ȘI METODE.....	63



4.3.3 REZULTATE	67
5.2.4 DISCUȚII.....	74
5.2.4 CONCLUZII.....	76
STUDIUL NR.3. IMPACTUL COMORBIDITĂȚILOR ȘI FACTORILOR DEMOGRAFICI ASUPRA FRAȚIEI DE EJEȚIE.....	78
5.3.1 INTRODUCERE	78
5.3.2 MATERIALE ȘI METODE	79
5.3.2 DATE	80
5.3.3 REZULTATE	81
5.3.4 DISCUȚII.....	88
5.3.5 CONCLUZII.....	91
6. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE	92
REFERINȚE.....	94

3. IPOTEZA DE LUCRU ȘI OBIECTIVE GENERALE

Comorbiditățile noncardiace sunt esențiale în evoluția IC, iar gestionarea lor eficientă este crucială în îngrijirea corectă a pacienților. Diabetul zaharat (DZ), hipertensiunea arterială (HTA), obezitatea și hipercolesterolemia sunt factori de risc importanți în dezvoltarea IC, iar abordarea lor adecvată, împreună cu utilizarea IA și a ML, poate îmbunătăți prognosticul și preveni complicațiile.

IA și ML pot fi folosite pentru a optimiza managementul pacienților cu IC, atât prin identificarea precoce a comorbidităților, cât și prin furnizarea unor strategii de tratament personalizate. Aceste tehnologii pot gestiona volume mari de date și pot ajuta la eliminarea lacunelor în diagnostic și tratament. Prin urmare, abordarea integrală a factorilor de risc cardiovascular și a comorbidităților, în special în cazul DZ, HTA, obezității și hipercolesterolemiei, reprezintă o parte esențială a managementului pacienților cu IC, iar IA și ML pot juca un rol semnificativ în acest proces.

Obiectul acestei teze este o mai bună înțelegere a IC prin prisma comorbidităților și a modului prin care acestea influențează evoluția bolii. Am urmărit trei obiective care se



regăsec în cadrul celor trei capitole din partea de rezultate din capitolul „**Contribuții proprii**”:

- Alcătuirea unui algoritm ML pe baza căruia să identificăm comorbiditățile cu cel mai puternic impact asupra FEVS în vederea eliminării și/sau tratării acestora pentru a preîntâmpina apariția complicațiilor sau a agravării bolii;
- Generarea unui algoritm ML care să grupeze pacienții cu IC internați în spital în subseturi pe baza comorbidităților și a evoluției bolii pentru a identifica mai facil pacienții cu risc ridicat și a preveni apariția unor episoade majore cu impact asupra supraviețuirii și calității vieții;
- Analiza statistică a impactului factorilor demografici (sexul și educația) precum și a comorbidităților (valvulopatia, ischemia, fumatul, obezitatea, colesterolul ridicat și diabetul) asupra evoluției IC.



4. METODOLOGIA GENERALĂ A CERCETĂRII

Cele trei studii au avut loc în Clinica de Cardiologie a Spitalului de Urgență „Bagdasar-Arseni”, din București, România. Tipul de studiu a fost prospectiv, iar datele au fost colectate de la 201 pacienți în perioada octombrie 2019 – octombrie 2020.

Criteriile de includere au fost următoarele:

- pacienți peste 18 ani,
- ICC cu FEVS păstrată sau FEVS redusă
- prezența de comorbidități cardiovasculare și non-cardiovasculare (diabet, dislipidemie, obezitate, patologie ischemică asociată, hipertensiune arterială)

Criteriile de excludere au fost următoarele:

- refuzul semnării consimțământului informat la înscrierea în studiu.
- boli neuropsihiatrice
- speranță de viață sub 1 an

Participarea în aceste studii a fost voluntară, necondiționată, neremunerată, s-a realizat după în urma discuțiilor cu medicul curant și nu a afectat stabilirea evaluărilor clinice și a protocoalelor de tratament. Pacienții care au fost de acord cu înrolarea au semnat consimțământul informat. Toate etapele care au implicat oameni au fost realizate în conformitate cu ghidurile de bune practici ale Declarației de la Helsinki (octombrie 2008).



REZUMATUL STUDIULUI NR.1. RELAȚIA FACTORILOR COMPORTAMENTALI, SOCIALI ȘI A DIABETULUI CU FRAȚIA DE EJEȚIE A VENTRICULUI STÂND MĂSURATĂ FOLOSIND TEHNICI DE ÎNVĂȚARE AUTOMATĂ

IC rămâne una dintre cele mai importante probleme de sănătate publică, o cauză majoră de deces și readmisie, cu o incidență în creștere și un prognostic cel mai adesea nefavorabil care necesită noi opțiuni terapeutice adecvate fiecărui subgrup de pacienți. Diverse mecanisme contribuie la dezvoltarea IC cu fracție de ejeție redusă, multe dintre acestea fiind subinvestigate. Obezitatea, HTA, stilul de viață sedentar și sindromul metabolic au fost identificate ca factori de risc importanți pentru diverse afecțiuni cardiovasculare, inclusiv IC cu fracție de ejeție redusă. Spitalizările rămân relevante prin costurile relativ ușor cuantificabile și ca un marker pentru severitatea bolii, calitatea vieții și prognostic. În 2012, Cook și colab. au evaluat povara anuală globală a IC din toate sursele publicate și au estimat-o la 108 miliarde de dolari anual. Valoarea medie imediată a sarcinii IC pentru țările cu venituri mari a fost de 1,42% față de 0,11% pentru țările cu venituri mici sau medii (1).

Scopul acestui studiu îl reprezintă prevenirea, diagnosticarea rapidă și intervenția în reducerea factorilor de risc, inclusiv în contextul unor comorbidități, care își propun să fie mai bine înțelese. Scopul final este de a îmbunătăți prognosticul pacienților care suferă de IC și de a oferi recomandări mai bune. De asemenea, ne-am dorit identificarea principalilor factori de risc ai IC, factori utilizați ulterior pentru estimarea evoluției bolii și a supraviețuirii. Datele pacienților internați în spital pentru IC acută au fost evaluate și analizate din prima zi de internare până în ziua externării. Am demonstrat că fumatul, educația precară și obezitatea sunt cei mai nocivi factori, în timp ce diabetul controlat prin dietă sau medicamente nu afectează semnificativ FEVS.

Această cercetare este doar vârful icebergului în ceea ce privește măsurarea și înțelegerea profundă a modului în care anumiți factori afectează IC. Cu toate acestea, credem că această abordare de măsurare în care combinăm tehnologiile clasice și moderne de ML, împreună cu mai multe date, ar putea duce la progrese semnificative, combinate și cu alte descoperiri din diferite domenii, cum ar fi genetica.

Numeroși factori sunt cunoscuți ca fiind contributory majori sau minori la dezvoltarea IC. Cauzele certe includ boala coronariană, HTA, cardiomiopatiile, bolile valvulare și congenitale ale inimii, aritmiile, alcoolul și medicamentele, insuficiența crescută a debitului



(anemie, tireotxicoza, boala Paget etc.), boala pericardică și IC dreaptă primară. Meta-analizele efectuate de Jones și colab. (2) au constatat o îmbunătățire a ratelor de supraviețuire secundară ICC în ultimii 70 de ani. Rata de supraviețuire estimată la un an a fost de 85,5%; cu toate acestea, ratele de supraviețuire la 5 și 10 ani au fost de 56,7% și 34,9%, iar majoritatea pacienților au murit din cauza IC sau a BCV.

Considerăm că studiul nostru are câteva limitări: a fost un studiu prospectiv, care nu a făcut posibilă stabilirea unui design imparțial pentru selecția pacienților. Eșantionul de studiu a fost mic, mai ales pentru un algoritm puternic și complex de clasificare a învățării automate precum XGB, iar rezultatele obținute sunt preliminare, motiv pentru care sunt necesare cercetări suplimentare pentru a certifica rezultatele prezentate.

Credem că diseminarea acestor constatări din studiul nostru va conferi clinicienilor mai multe cunoștințe prin explorarea relației dintre FEVS și factorii comportamentali, sociali sau comorbidități și predictorii FEVS la acești pacienți.

O extindere a studiilor la nivelul unor grupuri de eșantioane mai extinse, acoperind diversitatea regiunilor geografice și demografice, poate furniza o perspectivă mai completă asupra relațiilor dintre factorii investigați și FEVS. Abordarea pe baza unor date cuprinzătoare și a unor analize multidimensionale ar putea oferi nu doar o înțelegere mai detaliată, ci și posibilitatea identificării unor pattern-uri sau trenduri care ar putea scăpa detecției în studii mai restrânse.

Pe viitor, îmbunătățirea acestei metode de investigare ar putea implica, de asemenea, integrarea unor tehnologii emergente, cum ar fi AI și ML, pentru a gestiona și analiza cantități masive de date în timp real. Utilizarea senzorilor avansați și a sistemelor de monitorizare continuă ar putea oferi date în timp real, contribuind astfel la o evaluare mai precisă a schimbărilor din dinamica FEVS și la identificarea promptă a factorilor critici.

În ceea ce privește limitările studiului, o evoluție posibilă ar consta în transformarea acestuia într-un studiu prospectiv, în care se poate adopta un design mai riguros și imparțial pentru selecția participanților. De asemenea, extinderea eșantionului de studiu și utilizarea unor algoritmi de ML mai sofisticăți pot contribui la consolidarea concluziilor și la obținerea unor rezultate mai robuste.



REZUMATUL STUDIULUI NR.2. MODELE DE ASOCIERI ALE COMORBIDITĂȚILOR LA PACIENȚII CU PATOLOGIE CARDIOVASCULARĂ INTERNAȚI ÎN SPITAL

Scopul studiului actual a fost de a identifica cele mai relevante modele pentru pacienții spitalizați, luând în considerare unele dimensiuni ale comorbidităților lor, precum nivelul trigliceridelor, colesterolul, diabetul, HTA și obezitatea. Pentru aceasta, au fost realizate mai multe clustere care au luat în considerare dimensiunile comorbidității și numărul de pacienți.

După analizarea datelor existente, am stabilit trei modele principale de pacienți care s-au prezentat la spitalizare: grupul 3 (36%) avea nivelul trigliceridelor și colesterolului în cadrul unor parametri acceptabili și diabet controlat, dar HTA și obezitate destul de severă; grupul 2 (44%) avea comorbidități severe; grupul 1 a fost cel mai stabil grup, cu 20% dintre pacienți având comorbidități nu foarte severe.

Dislipidemia aterogenă, hiperglicemia, obezitatea și HTA tind să apară în grupuri la indivizi similari. Prevalența ridicată a dislipidemiei raportată în acest studiu este în concordanță cu această așteptare. HTA, diabetul zaharat, obezitatea și hiperlipidemia sunt frecvente la pacienții cu IC și afectează rezultatele clinice. Deși aceste comorbidități sunt asociate cu dezvoltarea IC în populația generală și la pacienții cu IC stabilită, rolurile lor contributive nu sunt predictibile, iar managementul lor este destul de dificil.

Aceste constatări indică faptul că educația pentru sănătate ar trebui promovată în rândul pacienților pentru a preveni apariția și a depista timpuriu complicațiile dislipidemiei, diabetului zaharat, HTA și obezității. În general, concluziile acestui studiu arată că prevenirea și tratamentul dislipidemiei, diabetului, HTA și obezității ar trebui să fie prioritare în populația cu risc.

Principalele limitări ale studiului se referă la eșantion. Am avut relativ puțini pacienți dintr-o singură locație. Astfel, modelele obținute ar putea fi diferite în alte zone sau chiar în timp. Pentru o estimare mai bună a modului în care aceste comorbidități sunt identificate la pacienții internați cu BCV, ar trebui făcute mai multe studii, recrutând mai mulți pacienți din mai multe spitale.

Ghidurile recente au abordat rolul modificării stilului de viață, corectarea valorilor colesterolului plasmatic și gestionarea excesului de greutate și a obezității în populația



generală și la pacienții cu risc cardiovascular crescut. Aceste ghiduri, totuși, nu abordează în mod specific gestionarea unor astfel de comorbidități la pacienții cu IC. Îmbunătățirile în prevenirea primară și tratamentul farmacologic al factorilor de risc cardiovascular au ca rezultat un risc mai mic de evenimente cardiovasculare și mai puține decese (3).

Ca rezultat, vârsta la care oamenii au primul eveniment cardiovascular s-ar schimba la o vârstă mai târzie, iar pacienții ar supraviețui mai mult după debutul bolii cardiovasculare. În prezent, mai mulți pacienți cu BCV au o speranță de viață mai mare și se confruntă din ce în ce mai mult cu comorbidități, ceea ce face ca această populație să fie deosebit de interesantă pentru grupurile de cercetare implicate în analiza comorbidităților (4, 5).

Comorbiditatea ar putea duce la un status de performanță mai slab, o calitate mai scăzută a vieții și chiar o mortalitate crescută (6-8). Pe lângă efectele asupra pacienților, a avea mai multe boli cronice reprezintă, de asemenea, o provocare pentru sistemele de sănătate, în special pentru asistența primară, deoarece, în mod tradițional, acestea este centrată în jurul unor boli individuale.

Pe lângă o mai bună înțelegere a profilului unui pacient internat cu probleme cardiace, acest studiu poate ajuta și la gestionarea pacienților internați în spitale non-profil, care primesc cazuri cu patologie cardiologică. Cunoscând principalele comorbidități și proporția acestora la pacienți, atât la cele analizate aici, cât și la altele de analizat, eficiența în spitale ar putea crește prin formarea de echipe de medici specializați în comorbidități, alocarea mai eficientă a resurselor spitalicești, precum echipamente, sau a resurselor umane.

În urma analizei comorbidităților pacienților internați pentru simptome de BCV, putem trage mai multe concluzii relevante pentru gestionarea acestor cazuri complexe.

În primul rând, studiul a evidențiat prevalența semnificativă a comorbidităților precum HTA, diabetul zaharat, obezitatea, hiperlipidemia și sindromul metabolic în rândul pacienților cu BCV. Aceste condiții au demonstrat o influență majoră asupra rezultatelor clinice, subliniind complexitatea managementului acestor cazuri. Cu toate acestea, impactul specific al acestor comorbidități asupra evoluției clinice și a managementului pacienților cu BCV stabilită rămâne incert și necesită investigații suplimentare.

În al doilea rând, implementarea schimbărilor comportamentale și gestionarea eficientă a comorbidităților au fost identificate drept provocări semnificative în îngrijirea



pacienților cu BCV. Chiar și cu modificări ale stilului de viață și tratament medical inițiate, prevenirea și tratarea eficientă a HTA, diabetului zaharat și obezității s-au dovedit a fi provocări persistente. Această constatare subliniază importanța crucială a strategiilor de prevenție în reducerea impactului global al BCV.

În al treilea rând, utilizarea tehnologiilor de ML, în special metoda k-means pentru gruparea pacienților în clustere, a adus o perspectivă nouă în analiza comorbidităților. Clasificarea pacienților în funcție de caracteristicile lor comorbide a evidențiat trei modele principale, cu implicații semnificative în personalizarea abordării terapeutice. Această metodă oferă un cadru util pentru înțelegerea mai profundă a diversității cazurilor și poate ghida eforturile de gestionare adaptată la nevoile specifice ale fiecărui grup de pacienți.

REZUMATUL STUDIULUI NR.3. IMPACTUL COMORBIDITĂȚILOR ȘI FACTORILOR DEMOGRAFICI ASUPRA FRAȚIEI DE EJEȚIE

Obiectivul principal al acestui studiu a fost acela de a efectua o analiză cuprinzătoare care să compare diferențele în ceea ce privește IC între bărbați și femei, luând în considerare variabile demografice pertinente, cum ar fi sexul și educația, precum și comorbiditățile relevante, inclusiv valvulopatia, ischemia, fumatul, obezitatea, colesterolul ridicat și diabetul. Cercetarea a demonstrat disparități substanțiale în ceea ce privește valorile fracției de ejeție, atât între sexe, cât și la diferite niveluri de educație, pacienții de sex masculin prezentând niveluri de fracție de ejeție considerabil mai scăzute.

Au fost observate diferențe semnificativ perceptibile în ceea ce privește nivelul de educație, unde indivizii cu un nivel de educație mai scăzut au prezentat niveluri de fracție de ejeție net reduse. Se presupune că această discrepanță provine din tendința celor cu un nivel de educație mai ridicat de a prioritiza măsurile preventive. Educația pacienților a apărut ca un factor esențial în gestionarea IC, servind drept catalizator pentru a le oferi pacienților cunoștințe și abilități esențiale de autoîngrijire. Mai mult, educația contribuie la îmbunătățirea calității vieții pacientului prin promovarea abilităților de autogestionare și prin încurajarea sentimentului de control asupra afecțiunii lor. Pacienții care au cunoștințe despre IC și gestionarea acesteia sunt mai bine pregătiți pentru a participa activ la propria îngrijire, ceea ce duce la o mai bună bunăstare fizică și emoțională. În plus, educația pacienților tinde să ajute la prevenție, iar prevenția ar aduce, de asemenea, beneficii economice pentru sistemul medical. Din păcate, nu dispunem de date privind veniturile pacienților. Ar fi fost



interesant să studiem venitul în acest context al sănătății și educației. De asemenea, educația aduce, probabil, un venit bun, ceea ce ar putea duce la un stil de viață mai sănătos.

Acest studiu subliniază rolul critic al educației pacienților în creșterea complianței, a autoeficienței și a calității generale a vieții în rândul pacienților cu IC, atenuând în același timp cheltuielile cu asistența medicală. Educația pacienților cuprinde aspecte vitale, cum ar fi respectarea medicației, modificări ale dietei, restricția de lichide, recunoașterea simptomelor, respectarea orientărilor privind exercițiile fizice și importanța programărilor regulate la medicul curant. Prin transmiterea acestor informații cruciale, furnizorii de servicii medicale pot dota pacienții cu instrumentele necesare pentru a-și gestiona în mod eficient afecțiunea, favorizând astfel îmbunătățirea rezultatelor în materie de sănătate și reducând povara asupra resurselor de asistență medicală.

Comorbiditățile, cum ar fi HTA, dislipidemia, obezitatea și fumatul, exercită o influență semnificativă asupra FEVS, un parametru crucial în evaluarea funcției cardiace. HTA impune o supraîncărcare a ventriculului stâng, care poate culmina cu hipertrofia ventriculară stângă și cu o relaxare ventriculară compromisă. Ambele alterări pot duce la o fracție de ejeție redusă (9, 10).

Obezitatea, recunoscută ca fiind un precursor al numeroșilor factori de risc cardiovascular, inclusiv HTA, dislipidemia și rezistența la insulină, induce remodelarea ventriculului stâng, afectează funcția diastolică și diminuează fracția de ejeție (11, 12). Fumatul, un factor de risc cardiovascular substanțial, provoacă disfuncție endotelială, inflamație, stres oxidativ și vasoconstricție, toate acestea contribuind la dezvoltarea aterosclerozei. Boala coronariană legată de fumat poate duce la infarct miocardic, afectând ulterior funcția ventriculară stângă.

Nivelurile crescute de colesterol LDL și nivelurile scăzute de colesterol HDL favorizează ateroscleroza, inducând ischemia și leziuni miocardice, având astfel un impact asupra fracției de ejeție (13, 14).

Valvulopatiile cuprind un spectru de boli și anomalii ale valvelor cardiace. Mai mulți parametri ecocardiografici se modifică odată cu vârsta și sunt influențați de activitatea fizică. Severitatea valvulopatiilor afectează semnificativ fracția de ejeție a FEVS, clasificată în principal în stenoză și regurgitare (15).



Stenoza valvulară, care apare la nivelul valvelor aortică, mitrală, pulmonară sau tricuspida, obstrucționează ejecția eficientă a sângelui din ventriculul stâng, crescând presiunea ventriculară în timpul contracției. Stenoza prelungită poate duce la hipertrofie ventriculară și poate reduce FEVS. Regurgitarea valvulară, întâlnită la nivelul valvelor aortică, mitrală, pulmonară sau tricuspida, are ca rezultat o supraîncărcare crescută a volumului în interiorul ventriculului stâng din cauza fluxului sanguin retrograd, în timpul contracției. Această afecțiune poate provoca dilatarea ventriculară și scăderea FEVS (16).

Diabetul reprezintă un element de risc recunoscut pe scară largă în progresia și apariția complicațiilor CAD. La persoanele care suferă atât de diabet, cât și de CAD, fluxul compromis poate da naștere la leziuni miocardice, afectând funcționarea ventriculului stâng și, în consecință, provocând o scădere a FEVS.

Cu toate acestea, la persoanele cu diabet zaharat care nu au o CAD semnificativă, impactul asupra FEVS poate fi mai puțin clar. Unele studii au sugerat că diabetul în sine poate avea un efect direct asupra funcției ventriculare stângi, independent de CAD. Diabetul poate contribui la modificări structurale ale mușchiului cardiac, cum ar fi hipertrofia și fibroza ventriculului stâng, care pot afecta funcția sistolică și pot duce la o reducere a FEVS. Este important de remarcat faptul că rezultatele cercetării privind asocierea dintre diabet și FEVS au fost inconsecvente. Unele studii au raportat o reducere semnificativă a FEVS în rândul diabeticilor în comparație cu non-diabeticii, în timp ce altele nu au identificat o diferență semnificativă. Variația constatărilor studiilor poate fi atribuită diferențelor în ceea ce privește populațiile studiate, metodologia, durata diabetului, controlul altor factori de risc și prezența sau absența CAD.

În general, impactul diabetului asupra funcției ventriculare stângi sistolice, în special a FEVS, poate depinde de diverși factori, inclusiv de prezența CAD. În timp ce diabetul este asociat cu un risc crescut de apariție a complicațiilor cardiace, relația exactă cu FEVS nu este încă pe deplin elucidată și sunt necesare studii suplimentare pentru a înțelege mai bine mecanismele de bază.

Printr-o analiză meticuloasă a factorilor menționați mai sus și a impactului acestora asupra IC, acest studiu încearcă să ofere o perspectivă profundă asupra cerințelor și nuanțelor distinctive esențiale pentru prevenirea, diagnosticarea și gestionarea eficientă a IC atât la bărbați, cât și la femei.



Prin înțelegerea cuprinzătoare a variațiilor specifice de sex în ceea ce privește IC, această cercetare se străduiește să contribuie la formularea unor intervenții precise și a unor strategii de tratament individualizate. Astfel de abordări adaptate sunt esențiale pentru îmbunătățirea rezultatelor în rândul persoanelor de diferite sexe, marcând un progres semnificativ în domeniul asistenței medicale cardiace.

Principalele limitări ale acestui studiu sunt dimensiunea mică și diversitatea redusă a pacienților analizați. Deși a fost suficient pentru a găsi rezultate semnificative, ar fi fost interesant să vedem cum se manifestă aceste influențe ale comorbidităților asupra diferitelor grupuri de persoane, ținând cont de vârstă, sex, stil de viață etc., ceea ce ar fi necesitat mult mai multe date.



CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Scopul acestei teze, divizată în trei studii independente, este de a investiga influența factorilor demografici și a comorbidităților asupra FEVS în cazul IC. Acești factori includ sexul, educația și comorbiditățile precum HTA, diabetul zaharat, obezitatea și hiperlipidemia sunt predominante la pacienții cu IC și pot influența puternic rezultatele clinice.

În cadrul studiului cu nr. 1 am descoperit că factorii comportamentali influențează semnificativ probabilitatea valorile FEVS. Fumatul a avut cel mai mare impact, reducând semnificativ valorile FEVS. Obezitatea are un impact, dar mai mic în comparație cu fumatul, iar absența obezității are beneficii similare cu statusul de nefumător. Alcoolismul pare să aibă o legătură, dar nu foarte evidentă.

De asemenea, în cadrul aceluiași studiu, am observat că variabilele sociale, cum ar fi educația precară, veniturile mici, sexul feminin și mediul rural, au o influență semnificativă asupra probabilității de a avea FEVS peste 50. Educația precară are cel mai ridicat impact negativ, în timp ce, paradoxal, veniturile mici au un impact protector. Sexul feminin are un avantaj ușor, iar proveniența din mediul rural pare să aibă o influență minimă. Aceste concluzii sunt susținute atât de valorile Shapley, cât și de coeficienții de regresie logistică.

Rezultatele studiului cu nr. 2 ne-au indicat faptul că fumatul și obezitatea reprezintă cei mai dăunători factori comportamentali. În schimb, diabetul controlat prin dietă sau prin terapie medicamentoasă nu pare să afecteze semnificativ FEVS. În ceea ce privește factorii sociali, educația precară pare să aibă un impact negativ semnificativ din punct de vedere statistic asupra FEVS, în contradicție cu rezultatele obținute în cadrul primului studiu.

Astfel, studiul cu nr. 2 subliniază importanța monitorizării și gestionării corespunzătoare a comorbidităților, deoarece acestea pot avea efecte cumulate asupra funcției cardiace și a FEVS. În plus, cercetările privind diferențele de gen în evoluția IC sunt necesare pentru a dezvolta strategii personalizate de tratament și prevenire a bolii.

Rezultatele studiului nr. 3 sugerează că factorii demografici și educația influențează semnificativ FEVS. Aparent, FEVS a fost mai redus la bărbați și la cei cu studii precare. Aceste constatări pot fi legate de echilibrul neurohormonal specific sexului masculin și de importanța educației în prevenirea și gestionarea BCV.



Comorbiditățile precum HTA, dislipidemia, obezitatea, fumatul și alte afecțiuni cardiace pot afecta FEVS, conducând la hipertrofie ventriculară stângă, disfuncții diastolice și alte modificări structurale. Pacienții care prezintă aceste comorbidități ar trebui să beneficieze de monitorizare și gestionare adecvată pentru a preveni deteriorarea funcției ventriculare și a FEVS.

Utilizarea tehnologiilor de ML, precum metoda K-means, are o importanță semnificativă în domeniul depistării și monitorizării IC. Prin analiza datelor clinice și a factorilor de risc, aceste tehnici pot identifica tipuri specifice de pacienți, precum cei cu comorbidități moderate sau severe, ajutând la dezvoltarea de planuri de tratament personalizate.

Dezvoltarea de studii pe grupuri mari care acoperă diferite zone geografice poate, de asemenea, aduce contribuții semnificative în domeniul cercetării asupra IC. Această afecțiune cardiacă complexă reprezintă un subiect de interes major în domeniul medical, iar investigațiile extinse și diversificate pot avea un impact semnificativ asupra înțelegerii și îmbunătățirii prevenției și tratamentului IC.

O altă abordare inovatoare cu potențial major în domeniul IC este utilizarea datelor în timp real obținute de la senzori și dispozitive de monitorizare. Aceste date pot furniza informații detaliate despre funcția cardiacă, activitatea fizică, parametrii fiziologici și alte aspecte relevante pentru starea de sănătate a pacienților. Această monitorizare în timp real poate oferi o imagine mai precisă și actualizată a evoluției IC și a răspunsului la tratament și poate fi integrată cu succes în cadrul tehnicilor de ML.

CONTRIBUȚII PROPRII

Analiza critică a factorilor de risc modificabili și a anumitor comorbidități pentru îmbunătățirea prognosticului pacienților cu IC. **(Subcapitolul 5.1)**

Identificarea factorilor principali ai IC, ulterior utilizați pentru estimarea evoluției bolii și supraviețuirea pacienților. **(Subcapitolul 5.2)**

Analiza impactului factorilor comportamentali asupra valorilor FEVS, cu focus pe fumat, obezitate și alcoolism. **(Subcapitolul 5.1)**



Analiza critică a variabilelor sociale (educație precară, venituri mici, sex feminin, mediu rural) și influența acestora asupra probabilității de a avea FEVS peste 50%, susținută de valorile Shapley și coeficienții de regresie logistică. **(Subcapitolul 5.1)**

Investigarea impactului diabetului controlat prin dietă sau terapie medicamentoasă asupra FEVS, cu observații adiționale despre influența educației precare asupra FEVS în contextul factorilor sociali. **(Subcapitolul 5.3)**

Sublinierea importanței monitorizării și gestionării corespunzătoare a comorbidităților în contextul efectelor cumulate asupra funcției cardiace și FEVS. **(Subcapitolul 5.1)**

Evidențierea necesității cercetărilor privind diferențele de gen în evoluția IC pentru dezvoltarea strategiilor personalizate de tratament și prevenire. **(Subcapitolul 5.2)**

Analiza influenței factorilor demografici și educației asupra FEVS, cu accent pe reducerea FEVS la bărbați și cei cu studii precare. **(Subcapitolul 5.2)**

Clarificarea impactului comorbidităților (hipertensiune arterială, dislipidemie, obezitate, fumat, alte afecțiuni cardiace) asupra FEVS, subliniind necesitatea monitorizării și gestionării adecvate pentru prevenirea deteriorării funcției ventriculare și FEVS. **(Subcapitolul 5.3)**

Demonstrarea importanței utilizării tehnologiilor de învățare automată (ML), inclusiv metoda K-means, în depistarea și monitorizarea IC prin analiza datelor clinice și a factorilor de risc, pentru identificarea tipurilor specifice de pacienți și dezvoltarea de planuri personalizate de tratament. **(Subcapitolul 5.2)**



LISTA CU LUCRĂRILE ȘTIINȚIFICE PUBLICATE

1. Soysaler C.A., Andrei C.L., Ceban O., Sinescu C.J. The Relationship of Behavioral, Social and Diabetes Factors with LVEF Measured Using Machine Learning Techniques. *Applied Sciences*. 2022 Sep 21;12(19):9474. **(Revistă indexată ISI Web of Science, IF-2.838) [AUTOR PRINCIPAL] [\[link\]](#) (subcapitolul 5.1)**
2. Soysaler C.A., Andrei C.L., Ceban O., Sinescu C.J. Comorbidity Patterns in Patients at Cardiovascular Hospital Admission. *Medicines*. 2023 Mar 28;10(4):26. **(Revistă indexată BDI B+ PUBMED) [AUTOR PRINCIPAL] [\[link\]](#) (subcapitolul 5.2)**
3. Soysaler, C. A., Andrei, C. L., Ceban, O., & Sinescu, C. J. (2023). The Impact of Comorbidities and Demographic Factors on Ejection Fraction. *Medicines*, 11(1), 1. **(Revistă indexată BDI B+ PUBMED) [AUTOR PRINCIPAL] [\[link\]](#) (subcapitolul 5.3)**



REFERINȚE

1. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol.* 2014;171(3):368-76.
2. Jones NR, Roalfe AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2019;21(11):1306-25.
3. O'Flaherty M, Buchan I, Capewell S. Contributions of treatment and lifestyle to declining CVD mortality: why have CVD mortality rates declined so much since the 1960s? *Heart.* 2013;99(3):159-62.
4. Hoogwerf BJ. Prediabetes, Atrial Fibrillation, and Heart Failure: An Intersection of Comorbidities. *Diabetes Care.* 2023;46(1):9-10.
5. Screever EM, van der Wal MHL, van Veldhuisen DJ, Jaarsma T, Koops A, van Dijk KS, et al. Comorbidities complicating heart failure: changes over the last 15 years. *Clin Res Cardiol.* 2023;112(1):123-33.
6. Coste J, Valderas JM, Carcaillon-Bentata L. The epidemiology of multimorbidity in France: Variations by gender, age and socioeconomic factors, and implications for surveillance and prevention. *PLoS One.* 2022;17(4):e0265842.
7. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012;380(9836):37-43.
8. Quinones AR, Hwang J, Heintzman J, Huguet N, Lucas JA, Schmidt TD, et al. Trajectories of Chronic Disease and Multimorbidity Among Middle-aged and Older Patients at Community Health Centers. *JAMA Netw Open.* 2023;6(4):e237497.
9. Tadic M, Cuspidi C, Ilic I, Suzic-Lazic J, Zivanovic V, Jozika L, et al. The relationship between blood pressure variability, obesity and left atrial phasic function in hypertensive population. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016;32(4):603-12.
10. Alpert MA, Karthikeyan K, Abdullah O, Ghabban R. Obesity and Cardiac Remodeling in Adults: Mechanisms and Clinical Implications. *Prog Cardiovasc Dis.* 2018;61(2):114-23.
11. Mendoza MF, Kachur SM, Lavie CJ. Hypertension in obesity. *Curr Opin Cardiol.* 2020;35(4):389-96.



12. Li M, Chi X, Wang Y, Setrerrahmane S, Xie W, Xu H. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduct Target Ther.* 2022;7(1):216.
13. Li N, Fu J, Koonen DP, Kuivenhoven JA, Snieder H, Hofker MH. Are hypertriglyceridemia and low HDL causal factors in the development of insulin resistance? *Atherosclerosis.* 2014;233(1):130-8.
14. Marciniak A, Glover K, Sharma R. Cohort profile: prevalence of valvular heart disease in community patients with suspected heart failure in UK. *BMJ Open.* 2017;7(1):e012240.
15. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(7):611-44.
16. Neeland IJ, Poirier P, Despres JP. Cardiovascular and Metabolic Heterogeneity of Obesity: Clinical Challenges and Implications for Management. *Circulation.* 2018;137(13):1391-406.