

Correlation between Hyponatremia and High Risk Clinical and Echocardiographic Features in Patients with Acute Heart Failure

Samad Golshani¹,
Maryam Nabati²,
Fatemeh Rasolpoor³,
Jamshid Yazdani Charati⁴,
Soheil Bakhshinasab³,
Homa Parsaee⁵

¹ Assistant Professor, Department of Cardiology, Cardiovascular Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Associate Professor, Department of Cardiology, Cardiovascular Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Medical Student, Student Research Committee, Cardiovascular Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ Professor, Department of Biostatistics, Cardiovascular Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Medical Student, Student Research Committee, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received March 9, 2020 ; Accepted June 14, 2020)

Abstract

Background and purpose: Heart failure (HF) is characterized by decreased ability of the heart to provide sufficient blood flow or fill with the blood. Hyponatremia is the most commonly seen electrolyte abnormality in patients with heart failure that is associated with increased morbidity and mortality. The aim of this study was to assess the correlation between hyponatremia and high risk clinical and echocardiographic features in patients with acute HF.

Materials and methods: This cross-sectional analytic study was performed in 271 patients with acute systolic heart failure admitted to Sari Fatemeh Zahra hospital, 2018-2019. Patients were divided into two groups: hyponatremic and normonatremic groups. Vital signs, echocardiographic variables, body mass index (BMI), and common cardiovascular risk factors were compared between the two groups using SPSS V18.

Results: This study included 130 males (48%) and 141 females (52%) and the patients' mean age was 69.90±14.02 years. Patients with hyponatremia had lower BMI and systolic and diastolic blood pressure levels and higher platelet counts compared to other group (P =0.01, 0.002, 0.005, and 0.047, respectively). Also, these patients, were found with higher frequency of moderate to severe functional mitral regurgitation (P= 0.076). Linear regression analysis showed hyponatremia as an independent predictor of hypotension and hemodynamic instability in patients with hyponatremia.

Conclusion: This study showed that patients with acute HF and hyponatremia are at higher risk of developing hypotension, cachexia, and increased platelet counts which put them at greater risk for cardiovascular morbidity and mortality.

Keywords: left ventricular dysfunction, heart failure, hyponatremia, hypotension

J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 30 (186): 141-147 (Persian).

* **Corresponding Author: Maryam Nabati** - Cardiovascular Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: dr.mr.nabati@gmail.com)

ارتباط بین هیپوناترمی و مشخصه های بالینی و اکوکار دیوگرافیک دارای ریسک بالا در بیماران دچار نارسایی حاد قلبی

صمد گلشنی¹

مریم نباتی²

فاطمه رسول پور³

جمشید یزدانی چراتی⁴

سهیل بخشی نسب³

هما پارسایی⁵

چکیده

سابقه و هدف: نارسایی قلبی با کاهش توانایی قلب در فراهم ساختن جریان خون کافی یا پر شدن آن با خون تعریف می شود. هیپوناترمی شایع ترین اختلال الکترولیتی در بیماران نارسایی قلبی است که با افزایش ناتوانی و مرگ و میر همراه می باشد. هدف ما از این مطالعه بررسی ارتباط بین هیپوناترمی با مشخصه های کلینیکال و اکوکار دیوگرافیک دارای ریسک بالا در بیماران نارسایی قلبی حاد بود.

مواد و روش ها: این مطالعه مقطعی تحلیلی بر روی 271 بیمار دچار نارسایی قلبی حاد سیستمیک بستری در بیمارستان فاطمه زهرا ساری، بین سال های 1397 تا 1398 انجام شد. بیماران به دو گروه هیپوناترمیک و نرموناترمیک تقسیم شدند. علائم حیاتی، متغیرهای اکوکار دیوگرافیک، شاخص توده بدنی و ریسک فاکتورهای شایع قلبی عروقی بین دو گروه با استفاده از نرم افزار SPSS 18 مقایسه شدند.

یافته ها: 130 بیمار (48 درصد) مرد و 141 بیمار (52 درصد) زن بودند. سن متوسط جمعیت مورد مطالعه $69/90 \pm 14/02$ سال بود. بیماران هیپوناترمیک دارای شاخص توده بدنی و فشارخون سیستمیک و دیاستولیک پایین تر و شمارش پلاکتی بالاتر در مقایسه با افراد نرموناترمیک بودند (0/01، 0/002، 0/005 و $P=0/047$). همچنین تمایلی به طرف شیوع بالاتر نارسایی میترا ل فانکشنال متوسط تا شدید در افراد هیپوناترمیک در مقایسه با نرموناترمیک ها وجود داشت ($P=0/076$). آنالیز رگرسیون خطی نشان داد هیپوناترمی پیش بینی کننده مستقل هیپوتانسیون و عدم ثبات همودینامیک در این بیماران است. **استنتاج:** بر اساس مطالعه حاضر، بیماران نارسایی قلبی دچار هیپوناترمی در خطر بالاتر هیپوتانسیون، کاشکسی و افزایش تجمع پلاکتی قرار دارند و همین امر آن ها را در خطر بالاتر ناتوانی و مرگ و میر قلبی عروقی نیز قرار می دهد.

واژه های کلیدی: دیسفانکشن بطن چپ، نارسایی قلبی، هیپوناترمی، هیپوتانسیون

مقدمه

classification درجه بندی می شود. نارسایی قلبی خود را با علائم تیپیک مثل تنگی نفس، ادم معج پا و خستگی

نارسایی قلبی سندرمی کلینیکی است که بر اساس New York Heart Association (NYHA) functional

E-mail: dr.mr.nabati@gmail.com

مؤلف مسئول: مریم نباتی؛ بیمارستان حضرت فاطمه زهرا، مرکز تحقیقات قلب و عروق

1. استادیار، گروه قلب، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

2. دانشیار، گروه قلب، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

3. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

4. استاد، گروه آمار حیاتی، مرکز تحقیقات قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

5. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: 1398/12/19 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1398/12/25 تاریخ تصویب: 1399/3/25

الکترولیت های سرمی با روش Atomic Absorption Spectrophotometry انجام گرفت.

اکوکاردیوگرافی

در عرض 24 ساعت پس از بستری، تمام بیماران تحت اکوکاردیوگرافی ترانس توراسیک قرار گرفتند. کسر تخلیه بطن چپ با متد تعدیل شده سیمپسون محاسبه شد. اندازه دهلیز چپ با صورت دیامتر قدیمی خلفی عمود از دیواره خلفی آئورت تا دیواره خلفی دهلیز چپ در نمای پاراسترنال long axis تعیین شد که مقادیر بالاتر از 3/8 سانتی متر در زنان و بالاتر از 4 سانتی متر در مردان به عنوان بزرگی دهلیز چپ در نظر گرفته شد. اتساع بطن راست به عنوان دیامتر بالاتر از 4/1 سانتی متر در قاعده یا بیش از 3/5 سانتی متر در قسمت میانی بطن راست در ویوی آپیکال four chamber که روی بطن راست فوکوس شده است، تعریف شد. دیسفانکشن بطن راست به صورت excursion سیستولیک سطح آنولار در ریچه تریکوسپید کم تر از 17 میلی متر تعریف شد (4). فشار شریان پولمونر از روی peak velocity رگورژیتاسیون تریکوسپید با اکوی داپلر و فشار دهلیز راست اندازه گیری شد، که مقادیر بالاتر از 35 میلی متر جیوه، هایپر تنشن پولمونر در نظر گرفته شد (5). دیاستولیک دیسفانکشن بر اساس گایدلاین های انجمن اکوکاردیوگرافی آمریکا به گرید 1 با فشارهای پرشدگی نرمال حضرات قلبی و گرید 2 و 3 با فشارهای پرشدگی افزایش یافته تقسیم شد (6). نارسایی میرال فانکشنال (ثانویه) به صورت لت های در ریچه که از نظر اینترینسیک نرمال هستند ولی به دلیل tethering آپیکال در زمینه اتساع بطن چپ، coaptation آن ها در زمان سیستول کاهش می یابد، تعریف شد (7).

پس از جمع آوری اطلاعات، داده ها وارد نرم افزار SPSS 18 گردید و مورد آنالیز قرار گرفت. داده های کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و داده های کیفی به صورت فراوانی و درصد بیان شدند.

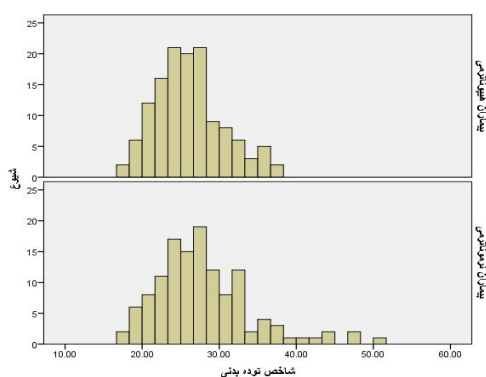
نشان می دهد و همچنین می تواند با نشانه هایی مانند افزایش فشار ورید ژوگولر و ادم محیطی همراه باشد و سبب کاهش برون ده قلبی و یا افزایش فشار داخل قلبی شود (1). این بیماری 26 میلیون فرد را در سراسر دنیا درگیر کرده است و شیوع آن با بالا رفتن سن افزایش می یابد (2). هیپوناترمی شایع ترین اختلال الکترولیتی در بیماران نارسایی قلبی می باشد. شیوع این اختلال در بیماران نارسایی قلبی حدود 15-20 درصد بوده و با افزایش خطر ناتوانی و مرگ و میر در این بیماران همراه است (3). با توجه به شیوع بالای هیپوناترمی در بیماران نارسایی قلبی که با افزایش عوارض و مرگ و میر قابل توجهی در این بیماران همراه است و با توجه به اینکه تاکنون مطالعه ای در مورد این عارضه در نارسایی قلبی در ایران انجام نشده است، بر آن شدیم که به بررسی این عارضه و عوامل مرتبط با آن در بیماران بستری با نارسایی قلبی حاد بپردازیم.

مواد و روش ها

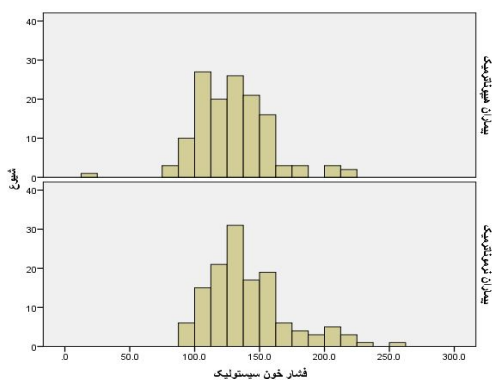
این مطالعه به روش مقطعی - تحلیلی بر روی بیماران بستری با نارسایی حاد قلبی جهت بررسی شیوع هیپوناترمی و عوامل مرتبط با آن در بیمارستان فاطمه زهرا ی ساری در سال های 97 تا 98 انجام شد. انتخاب بیماران به روش مستمر از بیمارانی که با علائم نارسایی حاد قلبی سیستولیک (کسر تخلیه بطن چپ کم تر از 50 درصد) بستری شدند، انجام شد. تعریف این نوع نارسایی قلبی بر اساس گایدلاین های European Society of Cardiology انجام گرفت (1). بیماران بر اساس سطح سدیم خون به دو دسته کلی هیپوناترمی با سطح سدیم خون کم تر از 135 اکی والان در لیتر و نرموناترمیک با سطح سدیم خون بالاتر از 135 میلی اکی والان در لیتر تقسیم شدند. این مطالعه بر اساس گایدلاین های توافق هلسینکی انجام شد (کد اخلاق: IR.MAZUMS.REC.1399.244). مقادیر بدو بستری مربوط به تست های آزمایشگاهی بیوشیمیایی و اندکس های خونی انجام شد. اندازه گیری

جدول شماره 1: مشخصات دموگرافیک، علائم حیاتی و ریسک فاکتورهای قلبی و عروقی در دو گروه بیماران نارسایی قلبی هیپوناترمیک و نرموناترمیک

متغیر	بیماران هیپوناترمی (n=138)	بیماران نرموناترمیک (n=133)	سطح معنی داری
سن (سال)	70.28±14.12	69.07±14.95	0.496
جنس زن	73(52.9)	68(51.1)	.808
مرد	65(47.1)	65(48.9)	
ایندکس توده بدنی (kg/m ²)	26.78±4.39	27.95±6.36	0.010
تعداد پالس در دقیقه	90.25±22.66	94.79±65.58	0.451
تعداد نفس در دقیقه	19.60±12.31	18.66±7.21	0.452
فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه)	128.58±28.46	140.00±31.72	0.002
فشار خون دیاستولیک (میلی متر جیوه)	76.24±14.71	82.05±18.43	0.005
دیابت	69(50)	63(37)	0.715
هیپرلیپمی	57(41.3)	65(48.87)	0.220
هایپرتنشن	83(60.14)	86(64.66)	0.528
مصرف سیگار	18(13)	15(11.28)	0.674
سابقه خانوادگی	30(22.6)	16(12.1)	0.025
مصرف مواد مخدر	22(15.9)	29(21.8)	0.167
فیبریلاسیون دهلیزی	47(34.1)	39(29.3)	0.403
مصرف دیورتیکهای loop	64(46.38)	54(40.60)	0.350



تصویر شماره 1: نمودار هیستوگرام مربوط به شاخص توده بدنی (کیلوگرم به مجذور قد) در دو گروه بیماران هیپوناترمیک و نرموناترمیک (سطح معنی داری 0/01)



تصویر شماره 2: نمودار هیستوگرام مربوط به فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه) در دو گروه بیماران هیپوناترمیک و نرموناترمیک (سطح معنی داری 0/002)

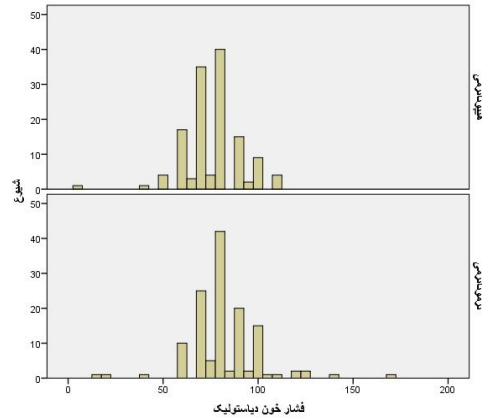
جهت مقایسه متغیرهای کمی بین دو گروه از روش independent t test و برای مقایسه متغیرهای کیفی از روش Fisher's exact test و chi-square استفاده شد. برای تعیین اثر مستقل متغیرهای مختلف در پیش‌بینی خطر هیپوناترمیون سیستمیک، یک مدل رگرسیونی خطی استفاده شد. سطح معنی داری کم‌تر از 0/05 معنی دار در نظر گرفته شد. تعیین حجم نمونه بر اساس شیوع هیپوناترمی 15 درصد در بیماران نارسایی قلبی بر اساس مطالعه Verbrugge (8)، تعیین شد:

$$n = \frac{(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 p(1-p)}{d^2} = 270, p = 15\%, d = 6\%, \alpha = 5\%, \beta = 0.2$$

یافته ها و بحث

130 بیمار (48 درصد) مرد و 141 بیمار (52 درصد) زن بودند. شایع‌ترین ریسک فاکتور قلبی عروقی، هایپرتنشن بود که در 62/4 درصد (169 بیمار) وجود داشت که بترتیب با ریسک فاکتورهای دیگر شامل دیابت در 48/7 درصد (132 بیمار)، هیپرلیپیدی در 45 درصد (122 بیمار)، سابقه خانوادگی 17 درصد (46 بیمار) و مصرف سیگار 12/2 درصد (33 بیمار) دنبال می‌شد. سن متوسط بیماران $69/90 \pm 14/02$ سال و متوسط کسر تخلیه بطن چپ $24/72 \pm 10/58$ درصد بود. بیماران براساس سطح سدیم سرمی بدو بستری به دو گروه هیپوناترمی (سدیم پلاسمایی کم‌تر از 136 میلی‌اکی‌والان در لیتر) و نرموناترمی (سدیم پلاسمایی بیش‌تر یا مساوی با 136 میلی‌اکی‌والان در لیتر) تقسیم شدند. بیماران دارای هیپوناترمی دارای شاخص توده بدنی و فشارخون سیستولیک و دیاستولیک پایین‌تر و شیوع بالاتر سابقه خانوادگی بیماری‌های قلبی عروقی بودند (سطح معنی داری به ترتیب 0/010، 0/002، 0/005 و 0/025)، (جدول شماره 1، تصویر شماره 1-3). شمارش پلاکتی در بیماران هیپوناترمی مقادیر بالاتری را نسبت به بیماران نرموناترمیک نشان داد ($P=0/047$)، (جدول شماره 2).

برای تعیین اثر مستقل متغیرهای مختلف در پیش‌بینی خطر هیپوتانسیون سیستمیک، یک مدل رگرسیونی خطی استفاده شد. نتیجه این آنالیز نشان داد که هیپوناترمی و دیسفانکشن دیاستولیک درجه دو یا بالاتر می‌توانند به‌طور مستقل پیش‌بینی‌کننده خطر هیپوتانسیون سیستمیک در بیماران بستری با نارسایی حاد قلبی باشند (جدول شماره 4). چاقی ریسک فاکتور مستقلی برای موربیدیتی و مورتالیتی قلبی عروقی است که ریسک ایجاد نارسایی قلبی را دو برابر می‌سازد. با وجود این‌ها، اهمیت پروگنوستیک آن در موارد نارسایی قلبی طول کشیده نامشخص است. مطالعات مشاهده‌ای نشان‌دهنده اثر محافظتی چاقی بوده‌اند که obesity paradox نامیده می‌شود. ریسک بسیار بالای مرگ در افراد دارای وزن پایین تر از معمول احتمالاً به‌دلیل مصرف ناکافی انرژی و پروتئین، سوء تغذیه و حتی کاشکسی است که می‌تواند در نارسایی قلبی پیشرفته ایجاد شود. نارسایی مزمن قلبی یک وضعیت کاتابولیک می‌باشد که با از دست رفتن عضله، استخوان و چربی همراه می‌باشد و نشان‌دهنده بیماری شدیدتر است. خیلی از افراد دچار نارسایی قلبی پیشرفته از سوء تغذیه رنج می‌برند و در آن‌ها مصرف پروتئین و انرژی نمی‌تواند نیازهای انرژی بدن را تامین کند. بیماران نارسایی قلبی که به‌طور متوسط چاق هستند، ممکن است ذخیره متابولیک بالاتری داشته باشند و بتوانند استرس‌های متابولیک را بیش‌تر از افراد لاغر تحمل کنند (9). در مطالعه ما، بیماران نارسایی قلبی حاد هیپوناترمیک دارای شاخص توده بدنی پایین‌تری نسبت به نرموناترمیک‌ها بودند که نشانگر بیماری شدیدتر و پیش‌آگهی نامطلوب‌تر در این افراد می‌باشد. مطالعات قبلی نشان دادند که هیپوتانسیون حین بستری با افزایش بستری و مرگ و میر 30 روزه همراه است (10). کاهش فشارخون می‌تواند به‌دلیل کاهش شدید برون ده قلبی ایجاد شود و نشانه نارسایی قلبی پیشرفته یا شدید می‌باشد. در بیماران نارسایی قلبی با کسر جهشی کاهش یافته بطن چپ، هیپوتانسیون با پیش‌آگهی نامطلوب همراه است (11).



تصویر شماره 3: نمودار هیستوگرام مربوط به فشار خون دیاستولیک (میلی متر جیوه) در دو گروه بیماران هیپوناترمیک و نرموناترمیک (سطح معنی داری 0/005)

جدول شماره 2: مقایسه سطح تروپونین، پارامترهای بیوشیمیایی و اندکس‌های خونی در بیماران نارسایی قلبی هیپوناترمیک و نرموناترمیک

متغیر	بیماران هیپوناترمی (138 نفر)	بیماران نرموناترمیک (133 نفر)	سطح معنی داری
	انحراف معیار ± میانگین	انحراف معیار ± میانگین	
فرایش سطح تروپونین	21 (15/22)	11 (8/27)	0/116
سطح پاپایسم سرمی	5/25 ± 5/32	4/47 ± 0/61	0/097
سطح منیزیم سرمی	2/13 ± 0/33	2/26 ± 1/65	0/369
تیروزین اوره سرمی	28/96 ± 21/15	27/90 ± 23/66	0/697
کراتینین سرمی	1/58 ± 1/04	1/75 ± 1/63	0/280
میزان فیلتراسیون گلومرولی	49/51 ± 29/28	53/68 ± 33/32	0/281
هماتوکریت	33/78 ± 5/28	34/78 ± 5/67	0/551
حجم متوسط گلبول قرمز (فمتولتر در سلول) MCV	84/39 ± 11/41	86/21 ± 10/57	0/175
تعداد پلاکت در میکرولیتر	264205/07 ± 108206/96	240817/56 ± 83309/92	0/047
تعداد گلبول سفید در میکرولیتر	11707/25 ± 18741/25	9442/52 ± 8295/63	0/205

شیوع نارسایی فانکشنال در بجه میترا متوسط به بالا تمایل داشت که در گروه هیپوناترمیک بالاتر باشد ($P=0/076$ ، جدول شماره 3).

جدول شماره 3: مقایسه یافته‌های اکوکاردیوگرافیک در بیماران نارسایی قلبی هیپوناترمیک و نرموناترمیک

متغیر	بیماران هیپوناترمی (138 نفر)	بیماران نرموناترمیک (133 نفر)	سطح معنی داری
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
کسر نخله بطن چپ (درصد)	24/24 ± 10/11	25/23 ± 11/06	0/444
بزرگی دهلیز چپ	90 (65/21)	80 (60/15)	0/495
هایپرشن پولمونز	70 (50/72)	55 (41/35)	0/207
اتساع بطن راست	42 (30/43)	47 (35/34)	0/390
دیسفانکشن بطن راست	57 (41/30)	64 (48/12)	0/259
نارسایی فانکشنال در بجه میترا متوسط یا شدید	101 (73/19)	84 (63/16)	0/076
دیسفانکشن دیاستولیک گریه دو و سه	122 (88/40)	124 (93/23)	0/170

جدول شماره 4: ارتباط خطی عوامل خطر ساز ایجاد هیپوناترمی در

مدل رگرسیونی

مدل	ضریب غیر استاندارد		ضریب استاندارد		ضریب اطمینان 95 درصد برای B
	B	خطای استاندارد	Beta	معنی داری	
عدد ثابت	169/613	17/608	<0/001		
کسر تخمیه بطن چپ	0/081	0/180	0/654	0/028	
سن	/151	0/124	0/070	0/224	
دیسفانکشن دیاستولیک	-13/721	6/223	-0/127	0/028	
کارکرد بطن راست	-2/879	3/802	-0/046	0/450	
هیپوناترمی	-13/085	3/530	<0/001	-0/212	

اینکه میزان فیلتراسیون گلومرولی در مطالعه حاضر در بیماران هیپوناترمیک کم تر بود، این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبوده است. سن بالاتر، شاخص توده بدنی کم تر و شیوع بالاتر جنس زن علی رغم سطح کراتینین سرمی پایین تر در بیماران هیپوناترمیک می تواند توجیه کننده میزان فیلتراسیون گلومرولی کم تر در این بیماران باشد. با توجه به یافته های این مطالعه و سایر مطالعات، به نظر می رسد بیماران نارسایی قلبی حاد تحت بستری که هیپوناترمیک هستند در معرض خطر بالاتر عوارض و مرگ و میر قرار دارند و لذا تشخیص زودرس و درمان سریع این اختلال الکترولیتی ممکن است در کاستن عوارض در این گروه بیماران پرخطر موثر باشد. مطالعه فوق به صورت مقطعی انجام شد و امکان بررسی مرگ و میر و بررسی بستری مجدد امکان پذیر نبود، لذا پیشنهاد می شود که مطالعات بزرگ تر آینده نگر که امکان بررسی دقیق تر پیامدهای این عارضه را در بیماران نارسایی قلبی مقدر می سازد، انجام شود.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان نامه پزشکی عمومی خانم سیده فاطمه رسول پور می باشد.

References

1. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18(8): 891-975.
2. Savarese G, Lund LH. Global public health burden of heart failure. *Heart Fail Rev* 2017; 3(1): 7-11.
3. Cavusoglu Y, Kaya H, Eraslan S, Yilmaz MB. Hyponatremia is associated with occurrence of atrial fibrillation in outpatients with heart failure and reduced ejection fraction. *Hellenic J Cardiol* 2019; 60(2): 117-121.
4. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afzalilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16(3): 233-270.

5. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography: endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23(7): 685-713.
6. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2009; 10(2): 165-193.
7. Zoghbi WA, Adams D, Bonow RO, Enriquez-Sarano M, Foster E, Grayburn PA, et al. Recommendations for noninvasive evaluation of native valvular regurgitation: a report from the American Society of Echocardiography developed in collaboration with the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30(4): 303-371.
8. Verbrugge FH, Steels P, Grieten L, Nijst P, Tang WW, Mullens W. Hyponatremia in acute decompensated heart failure: depletion versus dilution. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65(5): 480-492.
9. Oreopoulos A, Padwal R, Kalantar-Zadeh K, Fonarow GC, Norris CM, McAlister FA. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008; 156(1): 13-22.
10. Patel PA, Heizer G, O'Connor CM, Schulte PJ, Dickstein K, Ezekowitz JA, et al. Hypotension during hospitalization for acute heart failure is independently associated with 30-day mortality: findings from ASCEND-HF. *Circ Heart Fail* 2014; 7(6): 918-925.
11. Martín-Pérez M, Michel A, Ma M, Rodríguez LAG. Development of hypotension in patients newly diagnosed with heart failure in UK general practice: retrospective cohort and nested case-control analyses. *BMJ Ppen* 2019; 9(7): e028750.
12. Chung I, Choudhury A, Lip GY. Platelet activation in acute, decompensated congestive heart failure. *Thromb Res* 2007; 120(5): 709-713.
13. Shah T, Zhong M, Minutello RM. Functional Mitral Regurgitation in Heart Failure. *Cardiol Rev* 2019; 27(6): 327-336.
14. Cockcroft DW, Gault H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16(1): 31-41.