

Hubungan antara Jumlah Faktor Risiko Konvensional dengan Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri pada Pasien Penyakit Arteri Koroner di Rumah Sakit Jantung Hasna Medika Cirebon

Hikmah Fitriani*, Irwan Meidi L*, Muhammad Taufikqul H**

*Dosen Fakultas Kedokteran Universitas Swadaya Gunung Jati
**Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Swadaya Gunung Jati,
email:hikmahfitriani19@yahoo.com

ABSTRAK

Latar belakang: Gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang menurun, dimana penyebab yang mendasarinya adalah penyakit arteri koroner (PAK), memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang normal. Pasien PAK dengan *multiple risk factor* cenderung memiliki angka kematian yang tinggi. **Tujuan:** Untuk mengetahui ada tidaknya hubungan antara jumlah faktor risiko konvensional dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien PAK. **Metode:** Desain penelitian ini adalah observasional analitik, yaitu dengan mengumpulkan data rekam medik pasien PAK untuk mengetahui data fraksi ejeksi ventrikel kiri hasil pemeriksaan ekokardiografi dan melakukan wawancara singkat kepada pasien PAK tersebut. Data yang terkumpul di sajikan secara deskriptif, dan analisis menggunakan uji *korelasi Spearman*. **Hasil:** Penelitian ini didapatkan 180 responden yang telah memenuhi kriteria inklusi untuk dianalisis. Rerata usia responden $56,45 \pm 10,61$ tahun. Hasil analisis hubungan antara jumlah faktor risiko dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri pasien PAK didapatkan hubungan yang tidak bermakna dengan korelasi yang sangat lemah ($p = 0,381$; $r = 0,066$). **Simpulan:** Tidak terdapat hubungan antara jumlah faktor risiko konvensional dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri
Kata Kunci: faktor risiko konvensional, fraksi ejeksi ventrikel kiri

ABSTRACT

Background: Heart failure with reduced ejection fraction in patient with coronary heart disease has poor prognosis. Patient with coronary artery disease who has multiple risk factor tend to have increase mortality rate. This study aims to find the correlation between number of conventional risk factor with left ventricular ejection fraction in patient with coronary artery disease. **Objective:** To study the correlation between the number of conventional risk factor with left ventricular ejection fraction in patient with coronary artery disease (CAD). **Methods:** This was an analytic observational study, by collecting data from medical record patient with CAD to assess left ventricular ejection fraction from echocardiografi assessment and collect data from patient directly. Collected data is presented by descriptive, and analyze with correlation of Spearman analysis.. **Results:** 180 participant has collected met with inclusion criteria for analyze. The mean of age is $56,45 \pm 10,614$ years. Analysis reveals there was no significant correlation between number of conventional risk factor with left ventricular ejection fraction in patient with CAD with very weak correlation ($p = 0,381$; $0,066$). **Conclusion:** There was no relationship between number of conventional risk factor with left ventricular ejection fraction in patient with Coronary Artery Disease

Key Word: conventional risk factor, left ventricular ejection fraction

Latar Belakang

Berdasarkan data angka kematian tahun 2007, lebih dari 2.200 orang Amerika meninggal akibat penyakit kardiovaskular (PKV) setiap hari, rata-rata terjadi 1 kematian setiap 39 detik. Penyakit arteri koroner (PAK) menyebabkan 1 dari setiap 6 kematian di Amerika Serikat pada tahun 2007. Kematian akibat PAK pada tahun 2007 adalah sebanyak 406.351 orang. Kira-kira setiap 25 detik, seorang Amerika akan mengalami kejadian penyakit koroner, dan kira-kira setiap menit, satu orang diantaranya meninggal (Roger dkk, 2011). Di Indonesia penyakit jantung masih merupakan penyakit penyebab kematian tertinggi.

Prevalensinya sebesar 0,5% atau diperkirakan sekitar 883.447 orang pada tahun 2013.¹

Penyakit arteri koroner disebabkan oleh plak yang menumpuk di dinding arteri yang mensuplai darah ke jantung (disebut arteri koroner) dan bagian di dalam tubuh lainnya. Plak terdiri dari tumpukan kolesterol dan substansi lain di dalam arteri. Plak yang menumpuk menyebabkan arteri menyempit sepanjang waktu, yang mana akan menghambat aliran darah secara parsial maupun total. Proses ini dinamakan aterosklerosis.²

Diketahui terdapat 3 kelompok faktor risiko, antara lain faktor risiko konvensional seperti

merokok, hipertensi, LDL-C, HDL-C, trigliserida, diabetes; faktor risiko non-konvensional seperti hsCRP, Lipoprotein (a), homosistein, dll; dan faktor risiko lain seperti depresi, stres mental, aktivitas fisik, obesitas, konsumsi alkohol, dan menopause.³

Hubungan antara setiap faktor risiko menunjukkan hubungan yang sinergistik, yang berarti bahwa, ketika banyak faktor risiko terjadi pada seorang individu, akan sangat berpengaruh daripada hanya terjadi secara tunggal. Tentunya, beberapa penelitian telah menunjukkan hubungan antara besarnya angka faktor risiko kardiovaskular dengan keluaran klinis yang buruk.⁴

Jumlah faktor risiko dibagi menjadi 4 jenis yaitu *no risk factor*, *single risk factor*, *double risk factor*, dan *multiple risk factor*. Studi epidemiologi telah menetapkan bahwa pasien dengan *multiple risk factor* memiliki kecenderungan terkena PAK, dan hal tersebut cenderung berpengaruh terhadap angka kematian.⁵

Telah diketahui beberapa pemeriksaan penunjang untuk menentukan sejauh mana perkembangan PAK, salah satunya yaitu dengan teknik pemeriksaan ekokardiografi dengan menilai fungsi ventrikel kiri. Dalam panduan Perkumpulan Kardiologi Eropa (*European Society of Cardiology*), pemeriksaan ekokardiografi disertai gerak badan merupakan teknik yang sangat akurat untuk mendeteksi PAK dengan sensitivitas 85% dan spesifisitas 75% (Montalescot dkk, 2013). Fraksi ejeksi ventrikel kiri merupakan salah satu parameter pengukuran fungsi jantung yang diukur dengan menggunakan eko-kardiografi.⁶

Terdapat hubungan antara fraksi ejeksi dengan prognosis pasien, sebagaimana telah dijelaskan pada penelitian tahun 2009 oleh Douglas dkk., yang menyatakan bahwa seseorang yang menderita gagal jantung dengan ejeksi fraksi yang menurun, dimana penyebab yang mendasarinya adalah PAK, maka memiliki prognosis yang lebih buruk dibandingkan dengan pasien gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang normal.⁷

Berdasarkan uraian singkat diatas, peneliti ingin meneliti hubungan antara jumlah faktor risiko konvensional dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri pada pasien penyakit arteri koroner.

Metode

Penelitian ini merupakan penelitian observasional dengan desain penelitian *cross sectional* dengan melihat data catatan medik pasien dan melakukan wawancara singkat pada pasien penyakit arteri koroner (PAK) di Rumah Sakit Jantung Hasna Medika Cirebon pada bulan April – Mei 2017. Sampel diambil dari pasien penyakit arteri koroner yang berkunjung ke Rumah Sakit Jantung Hasna Medika Cirebon dan telah melakukan pemeriksaan ekokardiografi pada bulan April – Mei 2017 yang memenuhi kriteria inklusi. Sampel dalam penelitian ini berjumlah 180 pasien.

Variabel dependen adalah fraksi ejeksi ventrikel kiri hasil pemeriksaan ekokardiografi dan variabel independen adalah jumlah faktor risiko konvensional penyakit arteri koroner, meliputi perilaku merokok, hipertensi, dislipidemia, dan diabetes melitus.

Data primer dan sekunder yang terkumpul akan diperiksa kelengkapan data, selanjutnya dilakukan koding, tabulasi data, *data entry* ke dalam komputer. Data juga disajikan dalam bentuk grafik dan tabel. Analisis data meliputi analisis deskriptif dan uji hipotesis. Untuk mengetahui besar korelasi antara skala kategorik jumlah faktor risiko konvensional dengan skala kategorik fraksi ejeksi ventrikel kiri digunakan uji hipotesis korelatif yaitu dengan uji *korelasi Spearman*. Penelitian ini sudah mendapatkan izin etik dari Komisi Etik Fakultas Kedokteran Unswagati, izin penelitian dari Kesatuan Bangsa dan Politik (kesbangpol), dan izin dari instansi tempat dilakukan penelitian yaitu Rumah Sakit Jantung Hasna Medika Cirebon.

Hasil

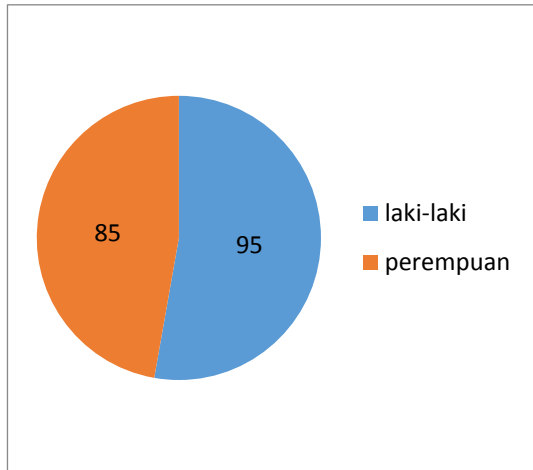
Sampel yang diambil adalah semua pasien PAK yang berkunjung pada bulan April - Mei 2017. Pengambilan data dilakukan di 2 tempat, yaitu di ruang rawat inap dan di poliklinik Rumah Sakit Jantung Hasna Medika Cirebon. Jumlah sampel yang didapat yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yaitu sejumlah 180 sampel.

Distribusi data variabel terangkum dalam Tabel 1. Gambar 1 menunjukkan jumlah pasien laki-laki didapatkan sebesar 95 pasien (53%) dan jumlah pasien perempuan sebesar 85 pasien (47%).

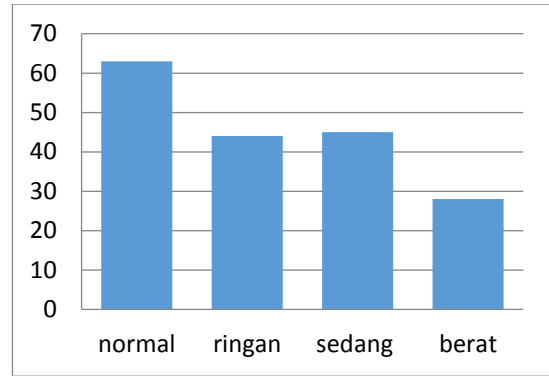
Gambar 2 menunjukkan data pasien yang merupakan perokok didapatkan sebanyak 75 pasien (42%), penderita diabetes 31 pasien (17%), penderita dislipidemia 59 pasien (33%), dan penderita hipertensi 95 pasien (53%).

Gambar 3 menunjukkan data nilai fraksi ejeksi ventrikel kiri hasil ekokardiografi didapatkan pasien dengan fraksi ejeksi normal sebanyak 63 pasien (35%), abnormal ringan 44 pasien (24%), abnormal sedang 45 pasien (25%), dan abnormal berat 28 pasien (16%).

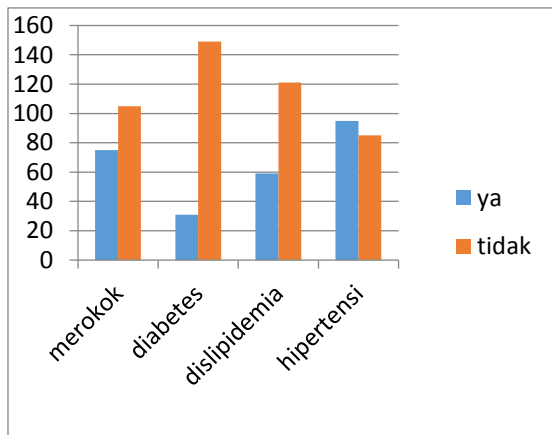
Gambar 4 menunjukkan distribusi data Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri Berdasarkan Jenis Kelamin, didapatkan perbandingan laki-laki dengan perempuan pada fraksi ejeksi normal 35 (49%) vs 37 (51%), fraksi ejeksi abnormal ringan 29 (56%) vs 23 (44%), fraksi ejeksi abnormal sedang 17 (59%) vs 12 (41%), dan pada fraksi ejeksi abnormal berat 14 (52%) vs 13 (48%).



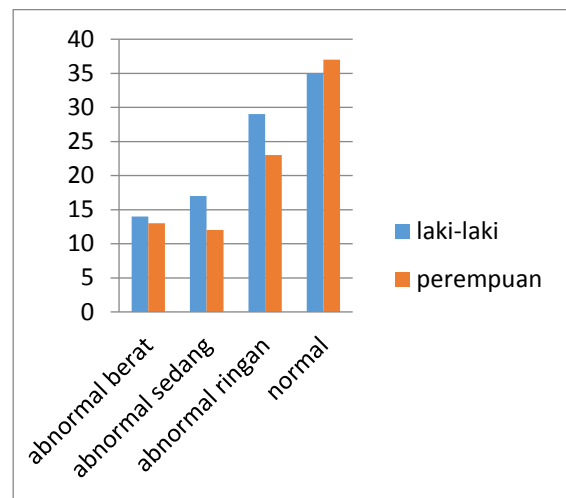
Gambar 1. Grafik Distribusi Data Jenis Kelamin



Gambar 3. Grafik Distribusi Nilai Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri Sampel Penelitian



Gambar 2. Grafik Distribusi Data Faktor Risiko Konvensional PAK



Gambar 4. Grafik Distribusi Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri Berdasarkan Jenis Kelamin

Tabel 1. Distribusi data variabel

	Jumlah	
	n (180)	%
Jenis kelamin		
Laki-laki	95	53
Perempuan	85	47
Merokok	75	42
Diabetes Melitus	31	17
Dislipidemia	59	33
Hipertensi	93	53
Nilai Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri		
Normal	63	35
Abnormal ringan	44	24
Abnormal sedang	45	25
Abnormal berat	28	16

Tabel 2. Hubungan jumlah faktor risiko dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri

		% Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri Pasien PAK								p
		Abnormal berat		Abnormal sedang		Abnormal ringan		Normal		
		N	%	n	%	n	%	n	%	
Jumlah faktor risiko	No risk factor	6	27,3	4	18,2	6	27,3	6	27,3	0,381 [‡]
	Single risk factor	9	12,0	11	14,7	23	30,7	32	42,7	
	Double risk factor	9	14,3	10	15,9	21	33,3	23	36,5	
	Multiple risk factors	3	15,0	4	20,0	2	10,0	11	55,0	

[‡]Uji korelasi Spearman, $r = 0,066$

Data hubungan antara jumlah faktor risiko konvensional PAK dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri di analisis dengan menggunakan uji korelasi Spearman, dimana terdapat hubungan yang tidak bermakna dengan korelasi yang sangat lemah ($p = 0,381$; $r = 0,066$).

Pembahasan

Dari 180 sampel penelitian yang terkumpul, karakteristik sampel menunjukkan bahwa pasien laki-laki lebih banyak dari pasien perempuan. Hal ini serupa dengan penelitian yang dilakukan oleh Diana pada tahun 2011 yang menjelaskan bahwa mayoritas penderita penyakit arteri koroner (PAK) di RSUP Dr. Kariadi Semarang adalah laki-laki (Zahwardani, 2013). Penelitian yang dilaporkan oleh Mozaffarian dkk dalam *Heart Disease And Stroke Statistics – 2015 update* juga menjelaskan bahwa prevalensi PAK terjadi lebih sering pada laki-laki.⁸

Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa fraksi ejeksi jantung normal cenderung terjadi pada wanita. Hal ini serupa dengan penelitian Douglas dkk pada tahun 2009 yang menjelaskan hasil penelitiannya bahwa individu dengan gagal jantung dengan fraksi ejeksi normal (HFPEF, *Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*) cenderung terjadi pada perempuan, dan orang dengan gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang abnormal (HFREF, *Heart Failure with Preserved Ejection Fraction*) cenderung pada laki-laki.⁷

Hasil penelitian ini tidak didapatkan adanya hubungan yang bermakna antara jumlah faktor risiko konvensional dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri pasien PAK ($p = 0,381$). Beberapa hal mungkin dapat mempengaruhi hasil penelitian ini, seperti kondisi komorbid pasien, kepatuhan kontrol berobat, dan konsumsi obat.

Kondisi komorbid mungkin dapat mempengaruhi hasil penelitian ini. Kondisi komorbid yang dimaksud terutama adalah usia, jenis kelamin, penyakit hipertensi, dan diabetes.

Pada faktor usia, insidensi HFPEF meningkat dengan usia, yang mungkin sebagai akibat dari

meningkatnya komorbiditas pada pasien yang lebih tua dan efek merugikan dari proses penuaan yang normal pada sistem kardiovaskular. Fungsi diastolik ventrikel kiri menjadi abnormal dengan proses penuaan yang normal.³

Pada faktor jenis kelamin, jenis kelamin perempuan adalah faktor risiko poten untuk HFPEF. Alasan kecenderungan perempuan pada HFPEF tidak sepenuhnya dimengerti, tetapi perempuan memiliki kekakuan yang lebih besar pada arteri dan sistolik diastolik ventrikel kiri dibandingkan dengan laki-laki, dan kekakuan arteri dan ventrikel meningkat secara dramatis dengan usia pada perempuan.³

Hipertensi paling sering berhubungan dengan kondisi jantung pada pasien dengan HFPEF. Meningkatnya tekanan darah secara kronik adalah pencetus penting untuk remodeling struktural dan perubahan fungsional jantung.³

Diabetes melitus, merupakan faktor risiko poten gagal jantung, dan prevalensi diabetes adalah serupa pada pasien dengan HFPEF maupun HFREF, memberi kesan bahwa diabetes berkontribusi pada patofisiologi dari kedua bentuk gagal jantung tersebut. Diabetes merupakan faktor predisposisi penyakit arteri koroner, disfungsi renal, dan hipertensi. Sebagai tambahan, efek langsung dari diabetes dan hiperglikemia pada struktur dan fungsi miokardium telah dijelaskan. Perubahan morfologik pada jantung pasien diabetes termasuk hipertrofi miosit, peningkatan matriks ekstraselular (fibrosis), dan mikroangiopati intramiokardial. Perubahan fungsional termasuk penurunan vasodilatasi, penurunan relaksasi ventrikel kiri, peningkatan pasif kekakuan diastolik, dan disfungsi kontraktilitas. Mekanisme yang berkontribusi pada perubahan struktural dan fungsional pembuluh koroner dan miokardium termasuk gangguan metabolik, aktivasi mediator proinflamasi dan profibrotik, neuropati otonom jantung, dan peningkatan *advanced glycation end-products* (AGEs), yang mana mencetuskan peningkatan akumulasi kolagen dan kekakuan. Akumulasi AGE mungkin berperan dalam kekakuan kardiovaskular yang berhubungan

dengan penuaan. Kontrol glukosa darah yang lebih baik nampaknya berhubungan dengan perbaikan fungsi diastolik ventrikel kiri yang diukur dengan pengukuran noninvasif.³

Hasil penelitian ini tidak didapatkan adanya hubungan yang bermakna antara jumlah faktor risiko konvensional dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri pasien PAK ($p = 0,381$). Beberapa hal mungkin dapat mempengaruhi hasil penelitian ini, seperti kondisi komorbid pasien, kepatuhan kontrol berobat, dan konsumsi obat.

Kondisi komorbid mungkin dapat mempengaruhi hasil penelitian ini. Kondisi komorbid yang dimaksud terutama adalah usia, jenis kelamin, penyakit hipertensi, dan diabetes.

Pada faktor usia, insidensi HFPEF meningkat dengan usia, yang mungkin sebagai akibat dari meningkatnya komorbiditas pada pasien yang lebih tua dan efek merugikan dari proses penuaan yang normal pada sistem kardiovaskular. Fungsi diastolik ventrikel kiri menjadi abnormal dengan proses penuaan yang normal.³

Pada faktor jenis kelamin, jenis kelamin perempuan adalah faktor risiko poten untuk HFPEF. Alasan kecenderungan perempuan pada HFPEF tidak sepenuhnya dimengerti, tetapi perempuan memiliki kekakuan yang lebih besar pada arteri dan sistolik diastolik ventrikel kiri dibandingkan dengan laki-laki, dan kekakuan arteri dan ventrikel meningkat secara dramatis dengan usia pada perempuan.³

Hipertensi paling sering berhubungan dengan kondisi jantung pada pasien dengan HFPEF. Meningkatnya tekanan darah secara kronik adalah pencetus penting untuk remodeling struktural dan perubahan fungsional jantung.³

Diabetes melitus, merupakan faktor risiko poten gagal jantung, dan prevalensi diabetes adalah serupa pada pasien dengan HFPEF maupun HFREF, memberi kesan bahwa diabetes berkontribusi pada patofisiologi dari kedua bentuk gagal jantung tersebut. Diabetes merupakan faktor predisposisi penyakit arteri koroner, disfungsi renal, dan hipertensi. Sebagai tambahan, efek langsung dari diabetes dan hiperglikemia pada struktur dan fungsi miokardium telah dijelaskan. Perubahan morfologik pada jantung pasien diabetes termasuk hipertrofi miosit, peningkatan matriks ekstraselular (fibrosis), dan mikroangiopati intramiokardial. Perubahan fungsional termasuk penurunan vasodilatasi, penurunan relaksasi ventrikel kiri, peningkatan pasif kekakuan diastolik, dan disfungsi kontraktilitas. Mekanisme yang berkontribusi pada perubahan struktural dan fungsional pembuluh koroner dan miokardium termasuk gangguan metabolik, aktivasi mediator proinflamasi dan profibrotik, neuropati otonom jantung, dan peningkatan *advanced glycation end-products* (AGEs), yang mana mencetuskan peningkatan akumulasi kolagen dan kekakuan. Akumulasi AGE mungkin berperan

dalam kekakuan kardiovaskular yang berhubungan dengan penuaan. Kontrol glukosa darah yang lebih baik nampaknya berhubungan dengan perbaikan fungsi diastolik ventrikel kiri yang diukur dengan pengukuran noninvasif.³

Kepatuhan pasien dalam kontrol berobat ke dokter sesuai jadwal yang telah ditentukan mungkin merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi hasil penelitian ini. Pasien PAK dengan diabetes yang tidak terkontrol, misalnya, dapat memperburuk berkurangnya fraksi ejeksi ventrikel kiri, senada dengan penelitian Niklas dkk yang menyimpulkan bahwa seorang dengan diabetes memiliki fraksi ejeksi ventrikel kiri yang lebih rendah daripada seorang non diabetik, tanpa bergantung pada ada dan beratnya PAK.⁹

Obat-obatan seperti agen penyekat beta, dapat memperbaiki fraksi ejeksi ventrikel kiri dan hal ini mungkin dapat mempengaruhi hasil penelitian ini. Penelitian meta-analisis mengenai efikasi dari penyekat beta pada gagal jantung yang dilakukan oleh Saurav dkk. menjelaskan bahwa keuntungan dari penyekat beta pada pasien dengan gagal jantung dengan fraksi ejeksi yang abnormal agaknya dipengaruhi oleh kelas obat, sebagaimana tidak ada bukti statistik dari penelitian terbaru yang mendukung superioritas dari agen satu dengan lainnya.¹⁰

Kelemahan dalam penelitian ini diantaranya adalah jumlah sampel yang diteliti berjumlah sedikit, dan pengambilan data diambil dalam satu waktu sehingga peneliti tidak mengetahui perjalanan riwayat penyakit pasien dan riwayat pengobatan terkini pasien. Selain itu, peneliti tidak mengeksklusi pasien yang “sedang dalam masa pengobatan” dalam penelitian ini, yang nampaknya berpengaruh terhadap hasil penelitian ini.

Kurangnya penelitian mengenai hubungan antara jumlah faktor risiko konvensional dengan fraksi ejeksi ventrikel kiri pasien PAK masih dirasa kurang oleh peneliti, sehingga peneliti masih kekurangan informasi mengenai efek jumlah faktor risiko dengan fraksi ejeksi pada pasien PAK.

Simpulan

Tidak terdapat hubungan antara Jumlah Faktor Risiko Konvensional dengan Fraksi Ejeksi Ventrikel Kiri pada pasien penyakit arteri koroner (PAK) di Rumah Sakit Jantung Hasna Medika Cirebon. Pasien PAK yang diteliti di Rumah Sakit Jantung Hasna Medika Cirebon memiliki *no risk factor* pada 22 pasien (12,2%), *single risk factor* pada 75 pasien (41,7%), *double risk factor* pada 63 pasien (35,0%), dan *multiple risk factor* pada 20 pasien (11,1%). Besaran fraksi ejeksi pasien PAK yang didapat dari hasil penelitian di Rumah Sakit Jantung Hasna Medika Cirebon yaitu fraksi ejeksi normal sebanyak 63 pasien (35%), abnormal ringan 44 pasien (24%), abnormal sedang 45 pasien (25%), dan abnormal berat 28 pasien (16%).

Saran

Mengingat masih banyaknya keterbatasan dalam penelitian ini, maka diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai penelitian serupa, dengan beberapa saran perbaikan, yaitu penambahan jumlah sampel, mengganti desain penelitian dengan studi

case control atau studi kohort untuk meminimalisir banyaknya variabel perancu yang dapat mempengaruhi hasil penelitian, dan memperbaiki kriteria eksklusi penelitian, dengan tidak melibatkan pasien yang sedang menjalani pengobatan atau pasien yang sudah rutin kontrol berobat.

DAFTAR PUSTAKA

1. Kemenkes RI. Riset Kesehatan Dasar 2013. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia; 2013
2. Coronary Artery Disease (CAD). Centers fo Disease Control and Prevention [Internet]. 2015. [cited 2016 Jul 07]. Available from: http://www.cdc.gov/heartdisease/coronary_ad.htm
3. Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Disease, tenth edition. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015
4. Erhardt LR. Rationale for multiple risk intervention: The need to move from theory to practice. *Vascular Health and Risk Management*. 2007;3(6):985-997.
5. Farhan HA, Al-Safar HB. Coronary Artery Disease: Conventional Risk Factors & Angiographic Findings Among Young Iraqi Adults: *Journal of Babel*; 2010: 2:644-650
6. Rimington H, Chambers JB. *Echocardiography: A Practical Guide for Reporting*, second edition. United Kingdom: Informa Healthcare; 2007
7. Douglas SL, Philimon G, Ramachandran SV, Martin GL, Emelia JB, Thomas JW, dkk. Relation of Disease Pathogenesis and Risk Factors to Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction: Insights From the Framingham Heart Study of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2009;119:3070-3077
8. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Amett DK, Blaha MJ, Cushman M. Heart Disease and stroke statistics-2015 Update. American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-e322
9. Niklas FE, Michael K, Miriam B, Jan MB, and Michael JZ. Diabetes reduces left ventricular ejection fraction-irrespective of presence and extent of coronary artery disease. *European Journal of Endocrinology*. 2011;165:945-951
10. Chatterjee S. Benefits of β blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *British Medical Journal*. 2013;346:f55