

UDK 616-083.98:616.127-007.61
COBISS.SR-ID 117494281

EFEKAT METABOLIČKOG SINDROMA NA INCIDENCU I STEPEN HIPERTROFIJE MIOKARDA LEVE KOMORE KOD HIPERTENZIVNIH PACIJENATA

Igor Đorđijoski (1), Maja Mladenović (1), Anastasija Raščanin (2), Mila Bastać (3), Zoran Joksimović (2), Dušan Bastać (2)

(1) ZDRAVSTVENI CENTAR ZAJEČAR, ZAJEČAR; (2) INTERNISTIČKA ORDINACIJA "DR BASTAĆ", ZAJEČAR; MEDSCAN TADIĆ DIJAGNOSTIKA, ZAJEČAR (3)

Sažetak: UVOD. Metabolički sindrom (MetS) karakteriše istovremeno prisustvo gojaznosti, hipertenzije, dislipidemije i hiperglikemije kod pojedinca, što dovodi do povećanog rizika od kardiovaskularnih bolesti (KVB). Hipertrofija miokarda leve komore (LVH) predstavlja zadebljanje zida srčanog mišića-hipertrofiju kardiomiocita u koncentričnoj i/ili elongaciju kardiomiocita i hiperplaziju vezivnog tkiva kod ekcentrične hipertrofije uz učešće hemodinamskih i nehemodinamskih faktora (genetika, stres, ostali spoljni faktori). MetS, u čijoj je osnovi insulinska rezistencija, hiperinsulinemija i hiperglikemija, menja metabolizam miokarda i promoviše inflamaciju miokarda, fibrozu, hipertrofiju i remodelaciju leve komore. **CILJ RADA:** Utvrđivanje uticaja MetS, odnosno gojaznosti na incidencu i stepen težine LVH kod hipertenzivnih bolesnika sa metaboličkim sindromom u komparaciji sa kontrolnom grupom-hipertenzivnih bolesnicima bez metaboličkog sindroma.

BOLESNICI I METODE: Ispitivani su konsekutivni bolesnici Internističke ordinacije "Dr. Bastać", ukupno 55 pacijenata sa hipertenzijom, koji su podeljeni na dve grupe: 1. grupa sa MetS, 22 osobe, prosečne starosti $56 \pm 8,5$ god sa $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ i obimom struka više od 80 cm za ženski pol i $> 94 \text{ cm}$ za muški pol, 2. kontrolna grupa bez MetS-33 osobe, prosečne starosti 52 ± 14 god, sa $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$. Svim ispitanicima je putem ehokardiografije na ehokameri Power Vision 6000 Toshiba uz standardna ehokardiografska merenja u M, B i Dopler tehnici, određena masa miokarda leve komore formulom po Devereux-u.

REZULTATI: Prevalenca LVH u grupi 1 sa metaboličkim sindromom (MetS) je bilo 64%, dok je u kontrolnoj grupi bez (MetS) - 36%. Statistički je značajno veći broj pacijenata sa LVH kod hipertenzije sa MetS u odnosu na hipertenzivne pacijente kontrolne grupe bez MetS (X^2 , $p=0,027$). U grupi hipertenzivnih pacijenata sa MetS stepen težine hipertrofije miokarda to jest mase miokarda je statistički visoko signifikantno veći u odnosu na kontrolnu grupu (respektivno $302 \pm 84 \text{ g}$ versus $224 \pm 89 \text{ g}$, $p=0,0002$). Vrednosti arterijskog pritiska su bile viših vrednosti i za sistolni i za dijastolni krvni pritisak $168/106 \text{ mmHg}$ kod hipertoničara sa MetS ali nisu dostigle statističku značajnost u odnosu na vrednosti krvnog pritiska hipertoničara bez MetS ($156/95 \text{ mmHg}$, $p=0,16$).

ZAKLJUČAK. Bolesnici sa metaboličkim sindromom i hipertenzijom imaju statistički značajno veću prevalencu hipertrofije miokarda leve komore i visoko statistički teži stepen hipertrofije leve komore u odnosu na kontrolnu grupu hipertenzivnih osoba bez MetS.

S obzirom da se srednje vrednosti arterijskog pritiska ne razlikuju između grupa, zaključuje se da nehemodinamski faktori za razvoj LVH imaju važnu ulogu u indukciji težeg stepena LVH u hipertenzivnih sa metaboličkim sindromom.

Ključne reči: hipertrofija leve komore, metabolički sindrom, arterijska hipertenzija, gojaznost, hiperglikemija, diabetes mellitus

UVOD

Metabolički sindrom (MetS) predstavlja skup više poremećaja i obuhvata abdominalnu gojaznost, dislipidemiju HDL i LDL holesterola, povišene trigliceride, povišen krvni pritisak, intoleranciju na glukozu ili dijabetes tip 2 [1]. Sve više je u upotrebi termin kardiometabolički sindrom. Prema NCEP-ATPIII -2001 klasifikaciji i

harmonizovanoj definiciji [1] metabolički sindrom postoji ukoliko su pozitivna tri faktora rizika od navedenih pet:

1. Abdominalna gojaznost - obim struka muškaraca $\geq 94 \text{ cm}$ (ranije $> 102 \text{ cm}$), a kod žena $\geq 80 \text{ cm}$ (ranije $> 88 \text{ cm}$)
2. trigliceridi veći od $1,9 \text{ mmol/L}$ ($> 1,7 \text{ mmol/L}$)

3. HDL holesterol manji od 1,1 mmol/L (1,2; 1,4)

4. glikemija veća od 5,6 mmol/L

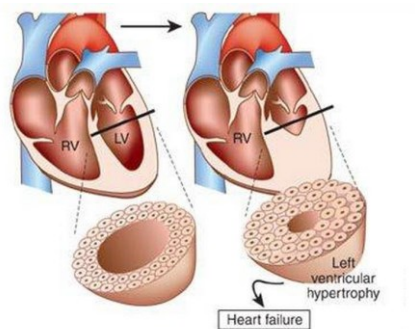
5. krvni pritisak >130/85 mmHg ili veći

MetS karakteriše istovremeno prisustvo gojaznosti, hipertenzije, dislipidemije i hiperglikemije kod pojedinca, što dovodi do povećanog rizika od kardiovaskularnih bolesti (KVB). Pogađa skoro 35% odrasle populacije SAD, dok se njegovala prevalencija povećava sa starenjem. Povišen krvni pritisak je skoro redovna komponenta metaboličkog sindroma; međutim, do sada nije definisana optimalna antihipertenzivna terapija [2].

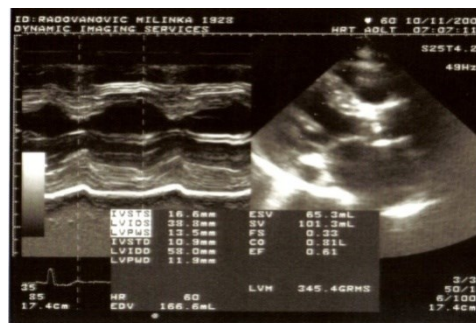
Abdominalna gojaznost, intolerancija na glikozu hipertenzija i diabetes sinergično međudejstvuju i dovode do remodelacije leve komore. Ove činjenice mogu da objasne značajno povišen rizik od srčane insuficijencije sa očuvanom ejakcionom frakcijom i kardiovaskularnim bolestima kada se ti faktori grupišu zajedno [3].

Hipertrofija miokarda leve komore (LVH) predstavlja zadebljanje zida srčanog mišića- hipertrofiju kardiomiocita i hiperplaziju vezivnog tkiva, a posledica toga je smanjenje zapremine komora kod koncentrične hipertrofije, koja je tipična za hipertenziju uz učešće i nehemodinamskih faktora (genetika, stres, ostali spoljni faktori) [4]. Konsekvence koncentrične hipertrofije su: dijastolna disfunkcija leve komore uz očuvanu ejakcionu frakciju leve komore, smanjenje longitudinalne sistolne funkcije, električna nestabilnost (aritmije) i subendokardna mikrovaskularna ishemija (Slika 1). Ekcentrična i dilataciona hipertrofija (elongacija kardiomiocita putem replikacije sarkomera) povećava zapreminu komore i tipična je za sportiste ali se javlja i kod gojaznosti i opterećenja volumenom. Teži stepen hipertrofije miokarda (Slika 2) povećava ukupni kardiovaskularni rizik i mortalitet (kongestivna srčana insuficijencija, naprasna srčana smrt). LVH je nezavisni prognostički faktor i letalni marker hipertenzije

Slika 1. preuzeto sa <https://remixeducation.in/case-of-ischemic-heart-disease-hid/>



Slika.2. Prikaz ehokardiografskog snimka bolesnice sa ekstremnom LVH od 345 g



Metabolički sindrom, u čijoj je osnovi insulinska rezistencija, hiperinsulinemija i hiperglikemija, menja metabolizam miokarda i promoviše inflamaciju miokarda, fibrozu i remodelaciju leve komore [5-8]. Ejekciona frakcija leve komore je najčešće očuvana u metaboličkom sindromu i dijabetesu jer izmenjeni metabolički milje dovodi do remodelisanja srčanih šupljina, hipertrofije leve komore i dijastolne disfunkcije ali i suptilnog oštećenja sistolne funkcije koje se otkriva putem longitudinalnog globalnog strejn ehokardiografije [5-9]. Iz ovih razloga razvoj hipertrofije leve komore duplira rizik za srčanu insuficijenciju sa očuvanom ejekcionom frakcijom.

CILJ RADA:

Utvrđivanje uticaja gojaznosti na incidencu i stepen težine hipertrofije miokarda kod hipertenzivnih bolesnika sa metaboličkim sindromom u komparaciji sa kontrolnom grupom hipertenzivnih bolesnicima bez metaboličkog sindroma.

BOLESNICI I METODE

Ispitivani su konsektivni bolesnici Internističke ordinacije "Dr. Bastać", ukupno 55 pacijenata sa hipertenzijom, koji su podeljeni na dve grupe:

- sa metaboličkim sindromom N=22 (40%) pacijenta, muškog pola 10, a ženskog 12, prosečne starosti 56±8,5 godina sa BMI>30kg/m² i obimom struka više od 80 cm za ženski pol i >94cm za muški pol
- kontrolna grupa bez metaboličkog sindroma 33 (60%) 11 muškog pola a 22 ženskog pola, prosečne starosti 52±14 godina, sa BMI<30kg/m²

Indeks telesne mase (body mass index – BMI U kg/m²) u kontrolnoj grupi je 24,9±3 kg/m², a u ispitivanoj grupi 32,5±2,5 kg/m², evidentna je visoko statistički značajna razlika u telesnoj masi (p<0,001)

Broj kardiovaskularnih rizik faktora koji čine metabolički sindrom u individualnoj

distribuciji je bio u ispitivanoj grupi sa metaboličkim sindromom-ispitivana grupa (N =22 pts)

- 5 faktora- 5 pacijenata (22%)
- 4 faktora- 8 pacijenata (36%)
- 3 faktora- 9 pacijenata (42%)

Nije bilo mogućnosti da se posmatraju i drugi faktori, npr. parametri sistemske inflamacije (hsCRP, interleukini i dr.) i merenje insulinske rezistencije (HOMA index, insulinemija u toku OGTT testa i dr.). Svi bolesnici su imali standardne biohemijske rezultate, uključujući serumsku koncentraciju frakcija lipida i glikemije našte.

Svim ispitanicima je putem ehokardiografije na ehokameri Power Vision 6000 Toshiba uz standardna ehokardiografska merenja u M, B i Dopler tehnici, određena masa miokarda leve komore formulom po Devereux-u [10]:

$$LVM(g) = ((EDD+IVSd+PWd)^3 - EDD^3) \times 1,05 - 13,4$$

Takođe, masa miokarda je indeksirana na telesnu površinu i dobije je indeks mase miokarda-LVMI (g/m²).

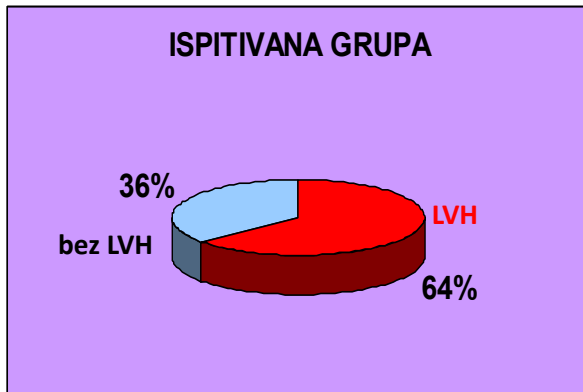
Ehokardiografski kriterijum za normalnu masu miokarda je za muški pol do 224g a za ženski do 162g, prosečno za oba pola manje od 193g. Normalan indeks mase miokarda je za ženski pol manje od 95 g/m², za muški manje od 115 g/m², prosečno manje od 105 g/m².

Statistička obrada je rađena putem deskriptivne obrade, za atributivna obeležija χ^2 testom a za numerička studentovim T testom, putem programa Mikrostat.

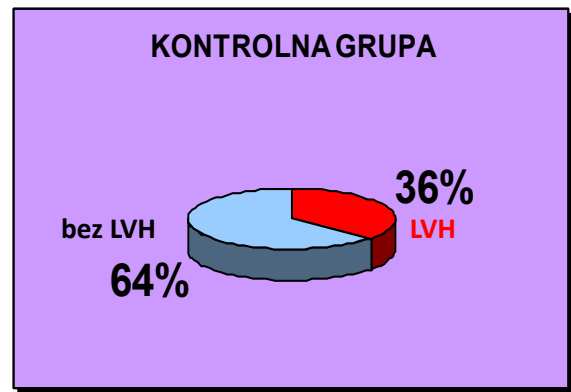
REZULTATI

Individualna distribucija – prevalenca hipertrofije miokarda leve komore (LVH) u grupama (za ženski pol LVMI >95 g/m² a za muški pol LVMI >115 g/m²) prikazana je na Grafikonu 1.

GRAFIKON 1a. Prevalenca LVH u grupi sa metaboličkim sindromom i hipertenzijom



GRAFIKON 1b. Prevalenca LVH u grupi sa hipertenzijom bez metaboličkog sindroma

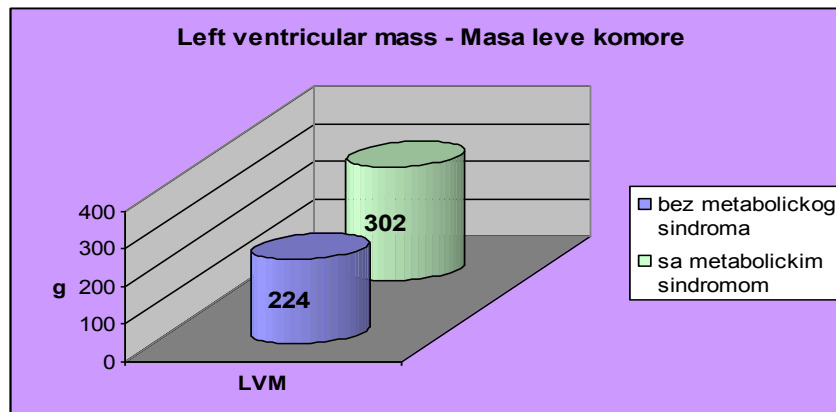


Sa LVH u ispitivanoj grupi je bilo 64%(Grafikon 1a), dok je u kontrolnoj grupi bilo 36%, (Grafikon 1b).

Statistički je značajno veći broj pacijenata sa LVH kod hipertenzije sa metaboličkim sindromom u odnosu na hipertenzivne pacijente kontrolne grupe bez metaboličkog sindroma (X^2 , $p=0,027$)

U grupi hipertenzivnih pacijenata sa metaboličkim sindromom stepen težine hipertrofije miokarda tj. mase miokarda je statistički visoko signifikantno veći u odnosu na kontrolnu grupu (respektivno $302\pm 84g$ versus $224\pm 89g$, $p=0,0002$) (Grafikon 2.)

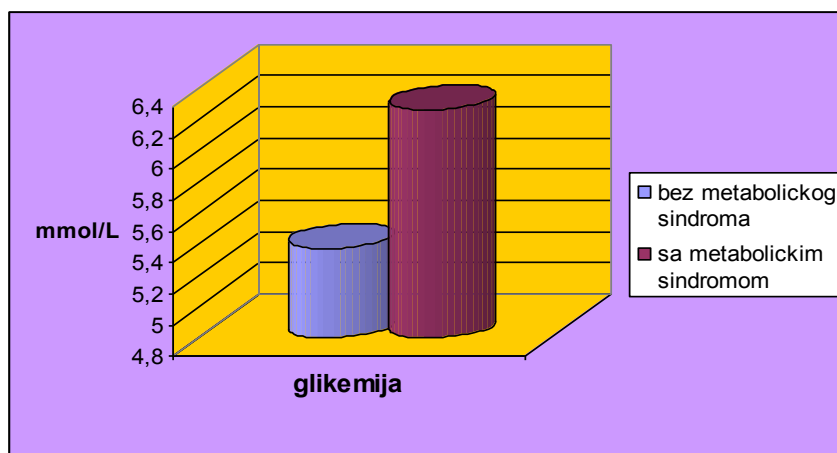
Grafikon.2. Stepen težine hipertrofije -mase miokarda leve komore u gramima (g) u odnosu na prisustvo metaboličkog sindroma



Vrednosti glikemije su kod hipertoničara sa metaboličkim sindromom lako povišene, prosečno 6,1 mmol/L, a kod hipertoničara bez

metaboličkog sindroma su normalne 5,5 mmol/L. ($p<0,05$) (Grafikon 3.)

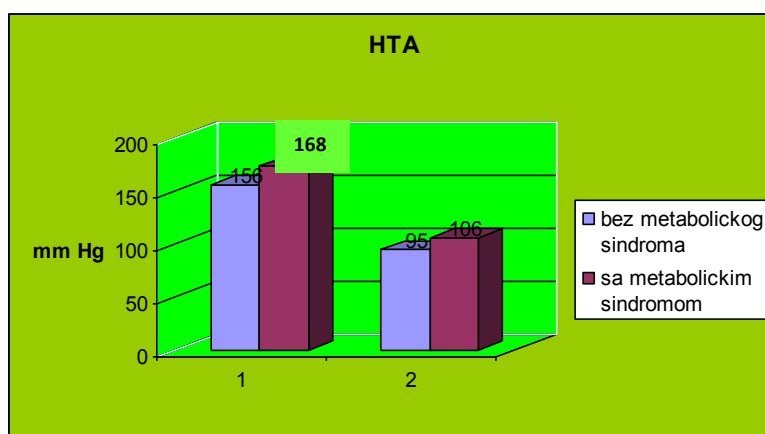
Grafikon.3. Vrednosti glikemije kod hipertoničara sa i bez metaboličkog sindroma



Vrednosti arterijskog pritiska su bile viših vrednosti i za sistolni i za dijastolni krvni pritisak 168/106 mmHg kod hipertoničara sa metaboličkim sindromom ali nisu dostigle

statističku značajnost u odnosu na vrednosti krvnog pritiska hipertoničara bez metaboličkog sindroma (156/95mmHg, $p=0,16$) (Grafikon 4.).

Grafikon 4. Vrednosti arterijskog pritiska kod hipertoničara sa i bez metaboličkog sindroma



DISKUSIJA

Prevalenca hipertrofije miokarda leve komore (LVH) u ispitivanoj grupi sa metaboličkim sindrom (MetS) bila je dosta visoko zastupljena (64%), skoro dvostruko veća od prevalencije kontrolne grupe sa izlovanom hipertenzijom (36%). U Drugoj Strong heart studiji, De Simone i sar. na 1648 pacijenata, nalaze 406 (25%) bolesnika sa LVH [11], što je dosta manji broj. Ovu razliku objašnjavamo time da teško možemo da kompariramo date podatke, zbog različitih faktora selekcije pacijenata, kao i genetske predispozicije za hipertrofiju. Evidentno je da je u našoj grupi veća prevalencija hipertrofije jer su bili teži bolesnici sa više faktora metaboličkog sindroma. Kod bolesnika bez MetS

sa hipertenzijom naš rezultat prevalencije hipertrofije miokarda je 36%, dok je u 2nd Strong Heart bilo samo 13% ispitanika sa LVH, što bi objasnili time da su oni bili bez hipertenzije i da je u pitanju fiziološka hipertrofija ili incipijentna hipertrofična kardiomiopatija [12].

Von Jensen i saradnici [3] u populacionoj studiji kohorti od 5741 učesnika Framingham studije objavljenoj 2020. godine, iznose da je prevalencija LVH povećana kod ispitanika sa udruženom hipertenzijom, gojaznošću i dijabetesom. Takođe MetS i dijabetes utiču na sniženje ejekcione frakcije leve komore (LVEF), što nije slučaj kada postoji hipertenzija sa MetS bez dijabetesa.

U našoj grupi hipertenzivnih pacijenata sa MetS stepen težine hipertrofije miokarda, tj. mase miokarda je statistički visoko signifikantno veći u odnosu na kontrolnu grupu (respektivno 302 ± 84 g versus 224 ± 89 g, $p=0,0002$). U proseku doprinos metaboličkog sindroma daje za 26% veću masu miokarda nego kod hipertenzije bez metaboličkog sindroma, dok je to povećanje u studiji Von Jensen od 36 % komparabilno jer je rađeno na jako velikom uzorku [3]. U oba razlika je visoko statistički značajna za uticaj metaboličkog sindroma na povećanje mase miokarda.

Vrednosti arterijskog pritiska bile su viših vrednosti i za sistolni i za dijastolni krvni pritisak $168/106$ mmHg kod hipertoničara sa MetS, ali nisu dostigle statističku značajnost u odnosu na vrednosti krvnog pritiska hipertoničara bez MetS ($156/95$ mmHg, $p=0,16$). S obzirom da se srednje vrednosti arterijskog pritiska ne razlikuju između grupa, zaključuje se da ne-hemodinamski faktori za razvoj hipertrofije miokarda: abdominalna gojaznost, hiperglikemija, insulinska rezistencija i dislipidemija udružene sa hipertenzijom sinergijski utiču na remodeliranje srca u smislu težeg stepena hipertrofije miokarda leve komore. Slične zaključke izvode na velikom uzorku von Jensen i sar. [3]. Ovi nalazi mogu objasniti značajno povećan rizik od srčane insuficijencije i kardiovaskularnih bolesti kada se ovi faktori zajedno grupišu i imaju važnu ulogu u indukciji težeg stepena hipertrofije miokarda u hipertenzivnih sa metaboličkim sindromom. Metabolički sindrom (MetS) je povezan sa povećanom prevalencijom elektrokardiografski i ehokardiografski utvrđene (LVH) i moćan prediktor kardiovaskularnog ishoda [11]. LVH je jak prediktor kompozitnog fatalnog i nefatalnog kardiovaskularnih događaja u toku praćenja od 8 godina, bilo u prisustvu ili u odsustvu metaboličkog sindroma i čini značajan deo visokog KV rizika povezanog sa MetS-om [11]. U studiji von Jeinsen B. i saradnika [3] ispitivano je 5741 učesnika Framinghamske studije koji su podvrgnuti ehokardiografskim merenjima mase leve komore (LVM), ejekciona frakcija (LVEF) i globalnog longitudinalnog strejna (GLS) putem multivarijabilne regresione analize. Dobijene su statistički značajne razlike između kategorije BMI, hipertenzije i dijabetesa sa LVH, LVEF i GLS ($p < 0,01$). Gojaznost, hipertenzija i status dijabetesa bili su pojedinačno i zajedno povezani sa većim stepenom težine hipertrofije leve

komore (LVM) i lošijim GLS ($p < 0,01$ za sve). Gojaznost, hipertenzija i dijabetes sinergično utiču na remodeliranje srca. Ovi nalazi mogu objasniti značajno povećan rizik od srčane insuficijencije i kardiovaskularnih bolesti kada se ovi faktori zajedno grupišu u metaboličkom sindromu [3].

Određivanje etiologije hipertrofije leve komore (LVH) može biti izazov zbog sličnosti različitih manifestacija u kliničkoj prezentaciji i morfološkim karakteristikama [12,13]. Pacijenti sa LVH ostaju asimptomatski nekoliko godina, ali progresija bolesti će dovesti do razvoja sistolne ili dijastolne disfunkcije i završnog stadijuma srčane insuficijencije. Razlikovanje pojedinaca sa lečivim uzrocima LVH je važno za prevenciju kardiovaskularnih događaja i smrtnosti. Atletsko srce sa fiziološkom LVH ne zahteva lečenje [13]. Najčešći uzroci hipertrofije, najčešće koncentričnog tipa uključuju etiologiju zbog preopterećenja pritiskom, kao što su sistemska hipertenzija, ređe stenoza aortnog zalistka a vrlo retko infiltrativne srčane bolesti kao što su amiloidoza, Fabrijeva bolest i sarkoidoza. Opterećenje volumenom je često u aortnoj i mitralnoj insuficijenciji i ekstremnoj gojaznosti [12,13].

Koncentrična hipertrofija miokarda se javlja kao kompenzacioni mehanizam kod preopterećenja pritiska kod hipertenzije [14-16]. Hipertrofija miocita je povezana sa intersticijalnom fibrozom, promenama u metabolizmu kardiomiocita, apoptozom miocita i mikrovaskularnom disfunkcijom. Ove promene miokarda kod hipertenzije manifestuju se kao patološko remodeliranje leve pretkomore i leve komore praćeno dijastolnom disfunkcijom, LVH i suptilnom sistolnom disfunkcijom miokarda, dok je LVEF inicijalno očuvan [14-17]. Dakle, gojaznost, dijabetes melitus i arterijska hipertenzija izazivaju LVH, ali još uvek nije sasvim jasno kako njihovo zajedničko prisustvo može uticati na srčanu strukturu, funkciju i geometriju komore [17-35].

Najzad, rezultati epidemioloških studija u poslednjih 30 godina pokazali su da je visceralno masno tkivo, precizno mereno CT ili MRI, nezavisni marker rizika od kardiovaskularnog i metaboličkog morbiditeta i mortaliteta [36]. Novi dokazi takođe sugerišu da ektopično taloženje masti, uključujući hepatičnu i epikardijalnu mast može doprineti povećanju ateroskleroze i kardiometaboličkog rizika.

ZAKLJUČAK

Bolesnici sa metaboličkim sindromom i hipertenzijom imaju statistički značajno veću prevalencu hipertrofije miokarda u odnosu na kontrolnu grupu hipertenzivnih osoba bez metaboličkog sindroma. Visoko je statistički značajno teži stepen hipertrofije miokarda leve komore u odnosu na hipertenzivne bolesnike bez metaboličkog sindroma.

S obzirom da se srednje vrednosti arterijskog pritiska ne razlikuju između grupa, zaključuje se da nehemodinamski faktori za razvoj hipertrofije miokarda imaju važnu ulogu u

indukciji težeg stepena hipertrofije miokarda u hipertenzivnih sa metaboličkim sindromom. Abdominalna gojaznost, hiperglikemija i insulinska rezistencija udružene sa hipertenzijom sinergijski utiču na remodeliranje srca u smislu težeg stepena hipertrofije miokarda leve komore nego kod hipertenzije bez metaboličkog sindroma. Ovi rezultati mogu jednim delom objasniti značajno povećan rizik od srčane insuficijencije i kardiovaskularnih bolesti kada se metabolički sindrom, uključujući gojaznost, predijabetes ili dijabetes, dislipidemiju i hipertenziju faktori zajedno grupišu.

LITERATURA:

- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, et al Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644. Epub 2009 Oct 5. PMID: 19805654.
- Katsimardou A, Imprialos K, Stavropoulos K, Sachinidis A, Doumas M, Athyros V. Hypertension in Metabolic Syndrome: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev*. 2020;16(1):12-18. doi: 10.2174/1573402115666190415161813.
- Jeinsen BV, Vasani RS, McManus DD, Mitchell GF, Cheng S, Xanthakis V. Joint influences of obesity, diabetes, and hypertension on indices of ventricular remodeling: Findings from the community-based Framingham Heart Study. *PLoS One*. 2020;15(12):e0243199. doi: 10.1371/journal.pone.0243199. PMID: 33301464; PMCID: PMC7728232.
- Bastać D. et al Differences in Left-Ventricular geometric Remodeling induced by Hypertension and Obesity. *Int J Obes* 2001;25 (Suppl 3): S31-S32. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801878>.
- Lorenzo-Almoros A, Tuñón J, Orejas M, Cortés M, Egido J, Lorenzo Ó. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(28):1-11. doi: 10.1186/s12933-017-0506-x
- Varma U, Koutsifeli P, Benson VL, Mellor KM, Delbridge LMD. Molecular mechanisms of cardiac pathology in diabetes—Experimental insights. *BBA—Mol Basis Dis*. 2018;1864(5PtB):1949-1959. doi: 10.1016/j.bbadis.2017.10.035.
- Marwick TH, Ritchie R, Shaw JE, Kaye D. Implications of Underlying Mechanisms for the Recognition and Management of Diabetic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(3):339-51. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.019
- Hölscher ME, Bode C, Bugger H. Diabetic Cardiomyopathy: Does the Type of Diabetes Matter? *Int J Mol Sci*. 2016;16:1-11. doi: 10.3390/ijms17122136
- Bastać D., Raščanin A., Bastać M. Da li će globalni longitudinalni strejn kao superiorni parametar sistolne funkcije potpuno zameniti ejectionu frakciju leve komore u proceni hipertenzivne hipertrofije? Srce i krvni sudovi (Heart and Blood Vessels Journal of the Cardiology Society of Serbia) 2019;38(3):124. Dostupno na: <http://uksrb.rs/uploads/sazetci%20XXII%20INT%20sks%2003%202019%2038%203.pdf>
- Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, Gottlieb GJ, Campo E, Sachs I, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: Comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986; 57(6):450-8. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(86\)90771-x](https://doi.org/10.1016/0002-9149(86)90771-x) PMID: 2936235
- De Simone G, Devereux RB, Chinali M, Roman MJ, Lee ET et al. Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in the prediction of cardiovascular events: The Strong Heart Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009;19(2):98-104. doi:10.1016/j.numecd.2008.04.001.
- Bastać D. *Komparativna studija hipertrofije miokarda izazvane hipertireozom, esencijalnom hipertenzijom i gojaznošću*, doktorska disertacija. Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu. Beograd 1998].
- Sayin BY and Oto A. Left Ventricular Hypertrophy: Etiology-Based Therapeutic Options. *Cardiol Ther*. 2022;11(2):203-230. Published online 2022 Mar 30. doi: 10.1007/s40119-022-00260-y PMCID: PMC9135932 PMID: 35353354
- Raman S V. The Hypertensive Heart. An Integrated Understanding Informed by Imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(2):91-6. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.059
- Messerli FH, Rimoldi SF, Bangalore S. The Transition From Hypertension to Heart Failure: Contemporary Update. *JACC Hear Fail*. 2017;5(8):543-51. doi: 10.1016/j.jchf.2017.04.012
- Díez J, Frohlich ED. A translational approach to hypertensive heart disease. *Hypertension*. 2010;55:1-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.141887
- Santos M, Shah AM. Alterations in cardiac structure and function in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(428):1-10.
- Aurigemma GP, De Simone G, Fitzgibbons TP. Cardiac remodeling in obesity. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(1):142-52.
- Mahajan R, Lau DH, Sanders P. Impact of obesity on cardiac metabolism, fibrosis, and function. *Trends Cardiovasc Med*. 2015;25(2):119-26.
- Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Aggarwal KB, Kumar SA. Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Transl Res*. 2014;164(4):345-56.
- Alpert MA, Lavie CJ, Agrawal H, Kumar A, Kumar SA. Cardiac Effects of Obesity. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2016;36:1-11.

22. Lorenzo-Almoros A, Tuñón J, Orejas M, Cortés M, Egido J, Lorenzo Ó. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(28):1–11.
23. De Simone G, Mancusi C, Izzo R, Losi MA, Akdo Ferrara L. Obesity and hypertensive heart disease: focus on body composition and sex differences. *Diabetol Metab Syndr*. 2016;8(79):1–9.
24. Oktay AA, Lavie CJ, Milani R V, Ventura HO, Gilliland YE, Shah S, et al. Current Perspectives on Left Ventricular Geometry in Systemic Hypertension. *Prog Cardiovasc Dis*. 2016;59(3):235–46.
25. Ojji DB, Adebisi AA, Oladapo OO, Adeleye JA, Aje A, Ogah OS, et al. Left ventricular geometric patterns in normotensive type 2 diabetic patients in nigeria: An echocardiographic study. *Prev Cardiol*. 2009;12(4):184–8.
26. Eguchi K, Kario K, Hoshida S, Ishikawa J, Morinari M, Shimada K. Type 2 diabetes is associated with left ventricular concentric remodeling in hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2005;18(1):23–9. 10.1016/j.amjhyper.2004.08.024
27. Milani R V, Lavie CJ, Mehra MR, Ventura HO, Kurtz JD, Messerli FH. Left ventricular geometry and survival in patients with normal left ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol*. 2006;97(7):959–63. 10.1016/j.amjcard.2005.10.030
28. Cuspidi C, Rescaldani M, Sala C, Grassi G. Left-ventricular hypertrophy and obesity: A systematic review and meta-analysis of echocardiographic studies. *J Hypertens*. 2014;32(1):16–25. 10.1097/HJH.0b013e328364fb58
29. Cuspidi C, Sala C, Negri F, Mancina G, Morganti A. Prevalence of left-ventricular hypertrophy in hypertension: An updated review of echocardiographic studies. *J Hum Hypertens*. 2012;26(6):343–9. 10.1038/jhh.2011.104
30. Wachtell K, Bella JN, Liebson PR, Gerds E, Dahlöf B, Aalto T, et al. Impact of different partition values on prevalences of left ventricular hypertrophy and concentric geometry in a large hypertensive population: the LIFE study. *Hypertension*. 2000;35(1 Pt 1):6–12. 10.1161/01.hyp.35.1.6
31. Alpert MA, Omran J, Mehra A, Ardhanari S. Impact of Obesity and Weight Loss on Cardiac Performance and Morphology in Adults. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):391–400. 10.1016/j.pcad.2013.09.003
32. Lembo M, Esposito R, Lo Iudice F, Santoro C, Izzo R, De Luca N, et al. Impact of pulse pressure on left ventricular global longitudinal strain in normotensive and newly diagnosed, untreated hypertensive patients. *J Hypertens*. 2016;1201–7. 10.1097/HJH.0000000000000906
33. Drazner MH. The progression of hypertensive heart disease. *Circulation*. 2011;123(3):327–34. 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.845792
34. Bastać D. et al. :Razlike u distribuciji tipa geometrijske remodelacije u hipertrofiji leve komore izazvane hipertenzijom i gojaznošću . Zbornik radova IV Kongres Interne medicine Jugoslavije ,Igalb 30.09.1997.
35. Bastać D. et al. Udruženost insulinske rezistencije i hipertrofije miokarda. Zbornik radova VI Kongres Interne medicine Jugoslavije, Beograd 2000.
36. Neeland IJ, Ross R, Després JP, Matsuzawa Y, Yamashita S, et al. International Atherosclerosis Society; International Chair on Cardiometabolic Risk Working Group on Visceral Obesity. Visceral and ectopic fat, atherosclerosis, and cardiometabolic disease: a position statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):715–725. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30084-1. Epub 2019 Jul 10. PMID: 31301983.