

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕВОГО ПРЕДСЕРДИЯ, ВЗАИМОСВЯЗЬ С РАЗМЕРАМИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА ПРИ КОМОРБИДНОСТИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

REMODELING OF THE LEFT ATRIUM, THE RELATIONSHIP WITH THE SIZE OF THE LEFT VENTRICLE DEPENDING OF THE BODY MASS INDEX WITH COMORBIDITY OF ARTERIAL HYPERTENSION

**Yu. Bobylev
E. Koshurnikova
M. Kozlovskaya**

Summary. The purpose of the research — to evaluate the effect of obesity on the size of the left atrium (LA) and to identify the relationship with the size and geometry of the left ventricle (LV). *Material and methods.* This retrospective study included 148 women, average age 65.53 ± 11.05 years with arterial hypertension of 1–3 degrees. Patients were divided into two groups with normal upper-lower LA size (≤ 48 mm) and enlarged LA size (> 48 mm). *Results.* Compared with patients with normal LA size, patients with enlarged LA had a higher body mass index (BMI), greater thickness of the posterior wall of the left ventricle (LV), increased LV size. Body mass index was a significant and independent predictor of LA increase. Other independent predictors were final systolic size, final diastolic size, and left ventricular posterior wall thickness. In patients with increased LA and obesity, the predominance of left ventricular concentric hypertrophy was revealed. *Conclusion.* Obesity is one of the strongest predictors of left atrium enlargement in women with arterial hypertension. Obesity increases the relationship between the mass of the left ventricle and the size of the left atrium. In obese women, ventricular concentric hypertrophy is associated with a larger LA size than ventricular excentric hypertrophy.

Keywords: body mass index, left atrium size, obesity, remodeling.

Бобылев Юрий Михайлович

Кандидат медицинских наук, доцент,
Пермский Государственный Медицинский университет
им. академика Е.А. Вагнера
bobylev.1950@mail.ru

Кошурникова Екатерина Петровна

Кандидат медицинских наук, доцент,
Пермский Государственный Медицинский университет
им. академика Е.А. Вагнера
ekaterina_koshur@mail.ru

Козловская Марина Александровна

Кандидат медицинских наук, доцент,
Пермский Государственный Медицинский университет
им. академика Е.А. Вагнера
marina_kozlovskaya@mail.ru

Аннотация. Цель исследования. Оценить влияние ожирения на размеры левого предсердия (ЛП) и выявить взаимосвязь с размерами и геометрией левого желудочка (ЛЖ). *Материал и методы.* В это ретроспективное исследование были включены 148 женщины, средний возраст $65,53 \pm 11,05$ лет с артериальной гипертензией (АГ) 1–3 степени. Пациенты были разделены на две группы с нормальным верхне-нижним размером ЛП (≤ 48 мм) и увеличенным размером ЛП (> 48 мм). *Результаты.* По сравнению с пациентами с нормальным размером ЛП у пациентов с увеличенным ЛП был выше индекс массы тела (ИМТ), больше толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ), увеличены размеры ЛЖ. Высокий индекс массы тела был независимым предиктором увеличения ЛП. Другими независимыми предикторами были конечный систолический размер (КСР), конечный диастолический размер (КДР) и толщина задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ). У пациентов с увеличенным ЛП и ожирением выявлено преобладание концентрической гипертрофии левого желудочка (КГЛЖ). *Заключение.* Ожирение является одним из сильных предикторов увеличения ЛП при АГ и измененной геометрии ЛЖ. Ожирение усиливает связь между массой ЛЖ и размером ЛП. У женщин с ожирением КГЛЖ связана с большим размером ЛП, чем эксцентрическая гипертрофия ЛЖ.

Ключевые слова: индекс массы тела, размер левого предсердия, ожирение, ремоделирование.

Введение

Структурная и функциональная оценка левого предсердия (ЛП) в последнее время стала мощным маркером патологических процессов различных сердечно-сосудистых заболеваний [1]. В настоящее время известно, что ожирение влияет на массу миокарда. У здоровых лиц масса миокарда левого желудочка (ЛЖ) была значительно ниже, чем в группе лиц с ожирением (более 35 кг/м^2) [2]. Избыточная масса тела и ожирение

связаны с гипертрофией и сократительными нарушениями ЛЖ у пациентов с фоновой хронической объемной перегрузкой ЛЖ [3]. Ожирение является самым сильным предиктором размера ЛП у мужчин с артериальной гипертензией (АГ) и усиливает связь между размерами ЛП и массой ЛЖ [4]. Однако необходимо уточнить является ли более высокий индекс массы тела (ИМТ) независимым предиктором увеличения ЛП у женщин. Существуют несколько факторов определяющих размеры ЛП. К ним относятся перегрузка давлением и объемом, диа-

столическая дисфункция и площадь поверхности тела [5]. Дальнейшие исследования ремоделирования ЛП помогут лучше понять влияние ИМТ на ремоделирование ЛП, для контроля сердечно-сосудистого риска.

Цель работы

Оценить влияние ожирения на размеры ЛП и взаимосвязь геометрии ЛЖ с размером ЛП.

Материалы и методы

В это ретроспективное исследование были включены 148 женщин, средний возраст $65,53 \pm 11,05$ лет с АГ 1–3 степени, проходящие лечение в условиях кардиологического отделения ГАУЗ ПК «ГКБ № 4» г. Перми с доступными клиническими и эхокардиографическими данными.

Критерии невключения: вторичные формы АГ, пороки сердца, нестабильная стенокардия, стенокардия напряжения II–IV функционального класса (ФК), фибрилляция предсердий в любой форме и инфаркт миокарда и острое расстройство мозгового кровообращения в анамнезе, хроническая сердечная недостаточность IIБ–III стадии, III–IVФК. На момент исследования у всех был синусовый ритм.

Индекс массы тела (ИМТ) оценивали согласно классификации ВОЗ (1997). Все пациенты были разделены на 5 групп: первая группа — нормальная масса тела (МТ) $16,5–24,9$ кг/м², вторая — избыточная масса тела (ИзМТ) $25,0–29,9$ кг/м², третья — 1 степень ожирения $30,0–34,9$ кг/м², четвертая группа — ожирение 2 степени $35,0–39,9$ кг/м² и четвертая — ожирение 3 степени $\geq 40,0$ кг/м².

Уровень артериального давления учитывали в день поступления пациента в стационар.

Всем пациентам проводилось рутинное эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) по стандартной методике на аппарате «Vivid 3 Pro». В течение многих лет основным стандартом оценки ремоделирования ЛП принято считать передне-задний размер ЛП, простой, удобный, но недостаточно точный метод. Предполагалось, что при увеличении ЛП все размеры изменяются одинаково, но оказалось, что это не так [5, 6, 7]. Увеличение ЛП может происходить неравномерно, и одномерная оценка будет нечувствительной оценкой любого изменения размера ЛП. Для более точной оценки линейных размеров сердца было выполнено измерение передне-заднего, медиально-латерального и верхне-нижнего размеров ЛП в В-режиме [8].

Рассчитывали следующие структурно-геометрические и функциональные показатели ЛЖ: конечно-диастолический размер (КДР, мм), конечно-систолический

размер (КСР, мм), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ, мм) и толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП, мм) в диастолу, фракцию выброса ЛЖ (ФВ %). Массу миокарда левого желудочка (ММЛЖ, г) вычисляли по формуле R. Devereux и N. Reichek. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ, г/м²) определяли по формуле Dobios. Относительную толщину стенки левого желудочка (ОТ) рассчитывали, как $(ТЗСЛЖ+ТМЖП)/КДРЛЖ$. При увеличении ИММЛЖ > 95 г/м² и ОТ $> 0,42$ диагностировали концентрическую гипертрофию ЛЖ (КГЛЖ), при увеличении ИММЛЖ и ОТ $\leq 0,42$ определяли эксцентрическую гипертрофию ЛЖ (ЭГЛЖ) [6].

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ STATISTICA 6.0. Нормальное распределение данных проверяли с помощью критерия Колмогорова — Смирнова. Количественные данные, имеющие нормальное или близко к нормальному распределение, представлены в виде $(M \pm SD)$, где M — средняя величина, SD — стандартное отклонение. При оценке значимости различий между двумя группами использовали тест Стьюдента. Взаимосвязь переменных изучали с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Использовали линейный регрессионный анализ для оценки влияния изучаемых показателей на размеры ЛП. Риск развития увеличения размеров ЛП оценивали с помощью расчета отношения шансов (ОШ) и их 95 % доверительных интервалов с использованием модели логистической регрессии. Достоверным считали различия при $< 0,05$.

Результаты

Размер ЛП и связь с ожирением. Увеличение размеров ЛП было выявлено у 80 женщин (54,0 %) и было тесно связано с ИМТ. У пациентов с нормальной массой тела было выявлено увеличение только верхне-нижнего размера (> 48 мм) — у 6 пациентов (23,0 %). С избыточной массой тела передне-задний размер (> 40 мм) был увеличен — у 3 (6,0 %), медиально-латеральный (> 40 мм) — у 2 (4,0 %), верхне-нижний — у 17 пациентов (34,4 %).

У пациентов с ожирением (ИМТ $> 30,0$ кг/м²) увеличение передне-заднего размера выявлено у 8 (11,1 %), медиально-латерального у 9 (12,5 %), верхне-нижнего у 35 (48,6 %). Увеличение всех трех размеров одновременно выявлено только у 8 из 148 (5,4 %) обследованных пациентов. Таким образом, увеличение ЛП имело место у 23,0 % пациентов с нормальной МТ, у 34,0 % с избыточной массой тела и у 50,0 % с ожирением. Мы видим, что увеличение ЛП происходит неравномерно и ремоделирование ЛП происходит в первую очередь за счет верхне-нижнего размера (рис. 1). Полученные данные совпадают с мнением других исследователей, что одномерная оценка является нечувствительной оценкой и не может отражать точную картину увеличения ЛП [5, 6, 7].

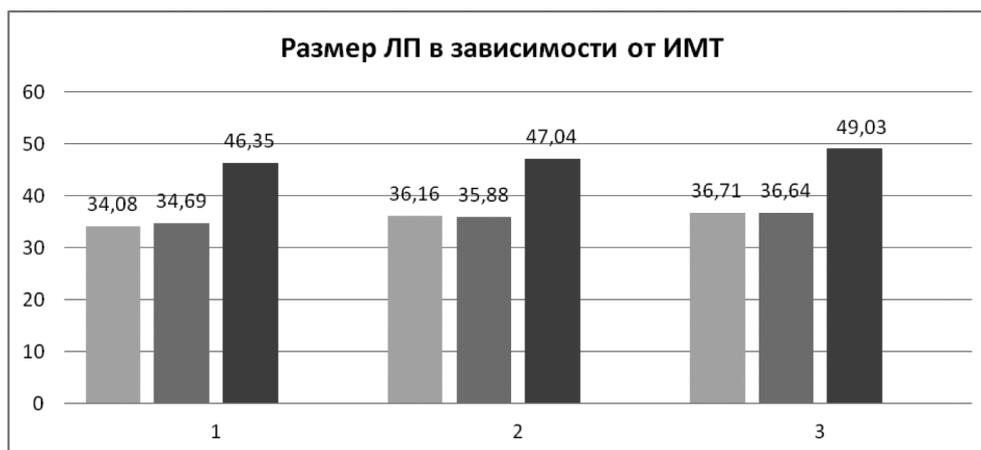


Рис. 1. Размер ЛП в зависимости от ИМТ (1 — нормальная масса тела, 2 — избыточная масса тела, 3 — ожирение; 1 столбик — передне-задний размер, 2 столбик — медиадно-латеральный размер, 3 столбик — верхне-нижний размер)

Размер ЛП значительно различался в зависимости от степени ожирения. При этом верхне-нижний размер ЛП был больше у пациентов с ожирением ($49,03 \pm 6,17$ мм), по сравнению с избыточной МТ ($47,04 \pm 3,66$ мм, $p=0,043$) и больше по сравнению с нормальной МТ ($46,35 \pm 4,81$ мм, $p=0,047$). Ожирения оказывает значительное влияние на размеры ЛП (ОШ 8,66 95 % ДИ 3,03 — 24,71, $p<0,05$). Шанс встретить увеличение ЛП у пациентов без ожирения составил: ОШ 2,61; 95 % ДИ 0,89 — 7,63, $p>0,05$ %, но статистически значимой связи между фактором и исходом не выявлено.

Влияние ожирения на соотношение размеров ЛП и ЛЖ. Мы выбрали для оценки размеров ЛП верхне-нижний размер. Пациенты были разделены на две группы с нормальным верхне-нижним размером ЛП (≤ 48 мм) и увеличенным размером (>48 мм) [8]. Клинические и эхокардиографические переменные сравнивались между двумя группами (табл. 1).

Таблица 1.

Клинические и эхокардиографические показатели в сравнимых группах

Показатели	Нормальный размер ЛП (n=90)	Увеличенный размер ЛП (n=58)	p
Возраст, лет	$64,42 \pm 11,64$	$67,24 \pm 9,92$	нет
ИМТ, кг/м ²	$29,33 \pm 5,12$	$33,32 \pm 7,81$	0,000
АДС, мм.рт.ст.	$164,58 \pm 25,38$	$166,81 \pm 32,53$	нет
АДД, мм.рт.ст.	$92,09 \pm 15,52$	$92,95 \pm 13,91$	нет
КСР, мм	$32,33 \pm 3,23$	$32,33 \pm 3,36$	нет
КДР, мм	$46,10 \pm 3,36$	$47,26 \pm 3,60$	0,048
ЗСЛЖ, мм	$10,55 \pm 1,30$	$11,55 \pm 1,67$	0,000
МЖП, мм	$11,16 \pm 1,50$	$12,14 \pm 1,69$	0,000
ММЛЖ, г	$217,39 \pm 55,52$	$254,50 \pm 69,30$	0,000

Показатели	Нормальный размер ЛП (n=90)	Увеличенный размер ЛП (n=58)	P
ИММЛЖ г/	$120,11 \pm 34,37$	$137,99 \pm 36,94$	0,003
ОТ	$0,48 \pm 0,06$	$0,51 \pm 0,07$	0,012
ФВ%	$59,69 \pm 4,74$	$58,10 \pm 6,59$	нет
Передне-задний размер ЛП, мм	$35,21 \pm 2,62$	$37,38 \pm 4,14$	0,000
Медиадно-латеральный размер ЛП, мм	$34,79 \pm 2,60$	$37,97 \pm 3,82$	0,000
Верхне-нижний размер ЛП, мм	$44,81 \pm 3,14$	$52,67 \pm 4,39$	0,000

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, АДС — артериальное давление систолическое, АДД — артериальное давление диастолическое, КСР — конечный систолический размер, КДР — конечный диастолический размер, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ОТ — относительная толщина стенки левого желудочка, ФВ — фракция выброса левого желудочка, ЛП — левое предсердие.

Пациенты с увеличенным размером ЛП имели более высокий ИМТ ($33,32$ против $29,33$ кг/м²) по сравнению с пациентами с нормальным размером. Пациенты с увеличенным ЛП также имели увеличенный КДР, значительную толщину ЗСЛЖ, МЖП и увеличенную ОТ левого желудочка. А также более повышенную ММЛЖ и увеличенный ИММЛЖ по сравнению с пациентами с нормальными размерами ЛП.

Полученные данные были проанализированы для определения независимых, значимых предикторов

увеличения ЛП с использованием линейной регрессии. В группе с нормальным размером ЛП (≤ 48 мм) анализ показал отсутствие связи с ИМТ, КДР, КСР, с толщиной ЗСЛЖ, с толщиной МЖП, с ММЛЖ и ИММЛЖ, ФВ ЛЖ. В группе пациентов с увеличенным ЛП (> 48 мм) линейный регрессионный анализ показал (табл. 2), что наблюдаемые факторы в значительной степени связаны с увеличением ЛП. С ФВ% ЛЖ статистически значимой связи не выявлено.

Таблица 2.
Связь изучаемых показателей с размером ЛП

Показатели	β — коэффициент регрессии	p
ИМТ, кг/м ²	0,39	=0,02
КДР, мм	0,43	=0,000
КСР, мм	0,42	=0,001
ЗСЛЖ, мм	0,54	=0,000
МЖП, мм	0,48	=0,000
ММЛЖ, мм	0,61	=0,000
ИММЛЖ, г/м ²	0,46	=0,000

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка, МЖП — межжелудочковая перегородка, ММЛЖ — масса миокарда левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

В нашем исследовании значимые предикторы, связанные с увеличением ЛП представлены в табл. 3. По данным других исследователей независимыми значимыми предикторами увеличения ЛП так же являются ИМТ, КДР и толщина ЗСЛЖ [9].

Таблица 3.
Факторы, значимо связанные с увеличением левого предсердия

Факторы	Отношение шансов (ОШ)	95% доверительный интервал (ДО)	p
ИМТ, кг/м ²	2,18	1,11–4,27	<0,05
КДР, мм	2,50	1,22–5,14	<0,05
КСР, мм	3,13	1,05–9,35	<0,05
ЗСЛЖ, мм	3,96	1,10–14,27	<0,05

Сокращения: ИМТ — индекс массы тела, КДР — конечный диастолический размер, КСР — конечный систолический размер, ЗСЛЖ — задняя стенка левого желудочка

Влияние ожирения на соотношение ММЛЖ и размера ЛП. В когорте исследуемых пациентов с АГ линейный регрессионный анализ показал существенную ассоциацию между размером ЛП и ММЛЖ ($r=0,37$, $p<0,05$).

Размер ЛП составил в среднем $46,35 \pm 4,81$ мм у пациентов с ММЛЖ $202,61 \pm 8,50$ (нормальная МТ);

$47,04 \pm 0,52$ мм у пациентов с ММЛЖ $224,19 \pm 6,38$ (избыточная МТ) и $49,03 \pm 6,17$ мм у пациентов с ММЛЖ $247,90 \pm 8,92$ (ожирение) (p в тренде $<0,05$).

В группе пациентов с нормальной МТ была выявлена связь между размером ЛП и ММЛЖ, однако с включением ММЛЖ в модель многопараметрической линейной регрессии отношение между размером ЛП и ММЛЖ перестали быть статистически значимыми. Связь между ММЛЖ и ИМТ так же отсутствовала.

У пациентов с избыточной МТ зависимость между размером ЛП, ММЛЖ и ИМТ отсутствовала.

В группе пациентов с ожирением зависимость размера ЛП от ММЛЖ была статистически значима ($\beta=0,51$, $p=0,000$). Так же было выявлено статистически значимая связь между ИМТ и ММЛЖ ($r=0,31$, $p<0,05$), которая как мы считаем, усилила связь между ММЛЖ и размером ЛП.

Геометрия левого желудочка и размер ЛП. Наши результаты показывают, взаимосвязь размеров ЛП с геометрией левого желудочка. Были выделены пациенты с КГЛЖ и пациенты с ЭГЛЖ. В группе пациентов с увеличенным ЛП и ожирением выявлено преобладание концентрической гипертрофии левого желудочка (КГЛЖ) по сравнению с группой с нормальным размером ЛП (84,4 % против 54,9 %), (ОШ 3,15 95 % ДИ 1,37 — 7,22, $p < 0,05$). Таким образом, шанс встретить КГЛЖ в этой группе пациентов с увеличенным ЛП и ожирением был в 3,0 раза выше, чем в первой группе. Считается, что КГЛЖ связана с большим размером ЛП и силой выброса [10]. Пациенты с ЭГЛЖ встречались с одинаковой частотой, как в группе с нормальным размером ЛП — 12,2 %, так и в группе с увеличенным ЛП — 10,3 %, и связи с размером ЛП не выявлено.

Обсуждение

Ожирение является известным предиктором сердечно-сосудистого риска. Еще Framingham Heart Study показало, что пациенты с ожирением имеют повышенный риск развития АГ и такие осложнения как фибрилляция предсердий и инсульт [10].

В нашем исследовании, ИМТ был значительно выше у пациентов с увеличенным ЛП, по сравнению с пациентами с нормальными размерами ЛП. Мы выявили, что ИМТ является независимым предиктором увеличения ЛП у женщин. Увеличение размеров ЛП имело место у 50,0 % пациентов с ожирением, у 34,0 % пациентов с избыточной массой тела и у 23,0 % пациентов с нормальной МТ. Наши выводы о влиянии ИМТ на размеры ЛП у женщин подтверждается популяционным исследованием 1212 пациентов стратифицированных по полу и возрасту, которое показало, что ожирение является

независимым предиктором увеличения ЛП [11]. Следует отметить, что участники были более молодого возраста (48,5 лет против 65,5 года в нашем исследовании).

Более того ожирение усиливает связь между ММЛЖ и размером ЛП. Размер ЛП был положительно связан во всей популяции с ММЛЖ ($r=0,48$, $p<0,05$). В группе больных с ожирением эта связь выросла ($r=0,52$, $p<0,05$).

Связь систолического артериального давления с размерами ЛП в нашем исследовании была очень слабой и статистически незначимой. Это можно объяснить тем, что увеличение ЛП у пациентов с ожирением и АГ и у пациентов с АГ может быть вызвано различными патофизиологическими механизмами [11].

Наши результаты показывают взаимосвязь геометрии ЛЖ с размером ЛП у женщин. КГЛЖ связана с большим размером ЛП. Существует мнение, что повышенная жесткость миокарда левого желудочка оказывает большее влияние на стимуляцию работы ЛП, чем конечно-систолическое напряжение [12].

Среди других факторов, которые были связаны с увеличением ЛП только КДР, КСР, ЗСЛЖ были независимыми предикторами увеличения ЛП. Пациенты с увеличенным ЛП имели более высокую ММЛЖ, увеличенную толщину ЗСЛЖ, больший размер ЛЖ.

Размеры ЛП имеют важное клиническое и прогностическое значение для возникновения фибрилляции предсердий, инсульта и застойной сердечной недостаточности.

Выводы

1. Ожирение является независимым предиктором увеличения левого предсердия при АГ и измененной геометрии ЛЖ.
2. Ожирение усиливает связь между массой ЛЖ и размером ЛП.
3. У женщин с ожирением КГЛЖ связана с большим размером ЛП, чем ЭГЛЖ.
4. Учитывая высокую распространенность ожирения, необходимо раннее лечение ожирения для предотвращения ремоделирование левого предсердия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Thomas L., Muraru D., Popescu B.A. et al. Evaluation of Left Atrial Size and Function: Relevance for Clinical Practice. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020 Aug;33(8):934–952. doi: 10.1016/j.echo.2020.03.021. PMID: 32762920.
2. Wong C.Y., O'Moore-Sullivan T., Leano R. et al. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. *Circulation.* 2004 Nov 9;110(19):3081–7. doi: 10.1161/01.CIR.0000147184.13872.0F. Epub 2004 Nov 1. PMID: 15520317.
3. Ballo P, Motto A, Mondillo S, Faraguti SA. Impact of obesity on left ventricular mass and function in subjects with chronic volume overload. *Obesity (Silver Spring).* 2007 Aug;15(8):2019–26. doi: 10.1038/oby.2007.241. PMID: 17712120.
4. Gottdiener J.S., Reda D.J., Williams D.W., Materson B.J. Left atrial size in hypertensive men: influence of obesity, race and age. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *J Am Coll Cardiol.* 1997 Mar 1;29(3):651–8. doi: 10.1016/s0735-1097(96)00554-2. PMID: 9060907.
5. Abhayaratna W.P., Seward J.B., Appleton C.P. et al. Left atrial size: physiologic determinants and clinical applications. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Jun 20;47(12):2357–63. doi: 10.1016/j.jacc.2006.02.048. PMID: 16781359.
6. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. 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. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015 Jan;28(1):1–39.e14. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003. PMID: 25559473.
7. Lester S.J., Ryan E.W., Schiller N.B., Foster E. Best method in clinical practice and in research studies to determine left atrial size. *Am J Cardiol.* 1999 Oct 1;84(7):829–32. doi: 10.1016/s0002-9149(99)00446-4. PMID: 10513783.
8. Kou S., Caballero L., Dulgheru R. et al. Echocardiographic reference ranges for normal cardiac chamber size: results from the NORRE study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014 Jun;15(6):680–90. doi: 10.1093/ehjci/jet284. Epub 2014 Jan 21. PMID: 24451180; PMCID: PMC4402333.
9. Kumar P., Mundi A., Caldito G., Reddy P. «Higher Body Mass Index is an Independent Predictor of Left Atrial Enlargement», *International Journal of Clinical Medicine,* 2011; 2(5):556–560. doi: 10.4236/ijcm.2011.25091.
10. Wilson P.W.F., D'Agostino R.B., Sullivan L., Parise H., Kannel W.B. Overweight and Obesity as Determinants of Cardiovascular Risk: The Framingham Experience. *ArchIntern.Med.* 2002;162(16):1867–1872. https://doi:10.1001/archinte.162.16.1867
11. Stritzke J., Markus M.R., Duderstadt S. et al. MONICA/KORA Investigators. The aging process of the heart: obesity is the main risk factor for left atrial enlargement during aging the MONICA/KORA (monitoring of trends and determinations in cardiovascular disease/cooperative research in the region of Augsburg) study. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Nov 17;54(21):1982–9. doi: 10.1016/j.jacc.2009.07.034. PMID: 19909880.
12. Cioffi G., Mureddu G.F., Stefenelli C., de Simone G. Relationship between left ventricular geometry and left atrial size and function in patients with systemic hypertension. *J Hypertens.* 2004; Aug;22(8):1589–96. https://doi: 10.1097/01.hjh.0000125454.28861.76. PMID: 15257183.