

УДК 616.74-007.23

DOI 10.18413/2075-4728-2019-42-1- 49-56

**ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА И СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ
У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ****AGE CHANGES IN MYOCARDIUM AND SKELETAL MUSCLE IN PATIENTS
WITH ARTERIAL HYPERTENSION****И.А. Смирнова¹, О.М. Кузьминов², Л.А. Крупенькина², И.В. Дубровский²
I.A. Smirnova¹, O.M. Kuzminov², L.A. Krupenkina², I.V. Dubrovsky²**¹ Областной госпиталь для ветеранов войн,
Россия, 308014, г. Белгород, ул. Садовая, 1² Белгородский национальный исследовательский университет
Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85¹ Regional hospital for war veterans,
1 Sadovay St, Belgorod, 308014, Russia² Belgorod National Research University,
85 Pobeda St, Belgorod, 308015, Russia

E-mail: kuzminov@bsu.edu.ru

Аннотация

Функциональное состояние скелетных мышц у больных с артериальной гипертензией в различном возрасте. изучалось по данным динамометрии кистей рук и пиковой скорости выдоха (ассоциирована с силой межреберных мышц). Состояние миокарда оценивалось по данным эхокардиографии. Наиболее значимыми факторами, оказывающими существенное влияние на состояние скелетных мышц и миокарда у больных в различных возрастных группах, являются скорость клубочковой фильтрации почек и опосредованно зависимые от нее показатели: общий гемоглобин и калий плазмы крови. Возрастная динамика изменений таких показателей, как сила мышц, общий белок, гемоглобин, калий плазмы крови и скорость клубочковой фильтрации адекватнее всего аппроксимируется линейной функцией. Динамика изменений показателей состояния миокарда (масса и индекс массы миокарда, фракция выброса, конечный систолический и диастолический размеры левого желудочка) лучше описывается нелинейной полиномиальной функцией с кривой графика выпуклостью вверх или вниз. Не обнаружено однонаправленной корреляционной связи между снижением силы скелетных мышц и ухудшением показателей состояния миокарда по данным эхокардиографии. Это может свидетельствовать о различиях в механизмах инволюционных изменений, происходящих в скелетных мышцах, и изменениях миокарда с возрастом у больных с артериальной гипертензией.

Abstract

The paper analyzes the state of myocardium and skeletal muscle in patients with hypertension at different ages. The functional state of the skeletal muscles study moose according dynamometry hands and peak expiratory flow (associated with the strength of the intercostal muscles). The state of the myocardium was assessed by echocardiography. The most significant factors that have a significant impact on the state of skeletal muscles and myocardium in patients in different age groups are the speed of glomerular filtration of the kidneys and indirectly dependent on it indicators: total hemoglobin and potassium of blood plasma. Age dynamics of changes in such parameters as muscle strength, total protein, hemoglobin, potassium of blood plasma and glomerular filtration rate is adequately approximated by a linear function. The dynamics of changes in myocardial status indicators (mass and mass index of the myocardium, ejection fraction, end systolic and diastolic dimensions of the left ventricle) is better described by a nonlinear polynomial function with a curve of the upward or downward convexity. There was no unidirectional correlation between the decrease in the strength of skeletal muscles and the deterioration of myocardial



parameters according to echocardiography. This may indicate differences in the mechanisms of involutional changes occurring in skeletal muscles, and changes in myocardium with age in patients with hypertension.

Ключевые слова: миокардиальная дисфункция, саркопения, гериатрия.

Keywords: myocardial dysfunction, sarcopenia, geriatrics.

Введение

Возрастание продолжительности жизни сопровождается увеличением в структуре популяции доли лиц пожилого и старческого возраста с миокардиальной дисфункцией и саркопенией. Основным проявлением миокардиальной дисфункции является хроническая сердечная недостаточность. Причинами последней могут быть как коронарогенные факторы (ишемическая болезнь сердца), так и некоронарогенные патологические состояния, например, ремоделирование миокарда при гипертонической болезни, миокардиопатии, эндогенные дисметаболические и воспалительные процессы. Не исключены при этом дегенеротивно-дистрофические изменения в сердечной мышце, подобные снижению массы и силы в скелетной мускулатуре при инволюционной (первичной) саркопении. Под первичной саркопенией понимается инволюционное снижение силы и массы скелетных мышц, связанное с возрастными метоболическими, структурными и функциональными изменениями в организме [Безденежных, Сумин, 2012; Медведев, Горшунова, 2012; Рябинин и др., 2014; Носков и др., 2015; Прощаев и др., 2016]. Наиболее точно ее можно диагностировать у пациентов с помощью компьютерной и магниторезонансной томографии, а также методом двойной рентгеновской абсорбциометрии. Для скрининга применяют измерения мышечной силы, объема голени, пиковой скорости выдоха (ассоциированной с силой межреберных мышц), скорости походки и т.д. [Безденежных, Сумин, 2012; Шепелькевич, Дыдышко, 2012; Бочарова и др., 2014; Сафонов, Зоткин, 2016].

Известно, что у лиц пожилого и старческого возраста хроническая сердечная недостаточность и саркопения взаимно отягощают друг друга [Медведев, Горшунова, 2012; Arango-Lorega et al., 2013; Хамидов и др., 2014; Горшунова, Медведев, 2015; Носков и др., 2015; Прощаев и др., 2016;], а также имеется тесная связь между старением и состоянием сердечно-сосудистой системы [Fleg, Strait, 2011; Carro et al., 2012; Strait, Lakatta, 2012]. Однако остаются открытыми следующие вопросы: является ли саркопения непосредственной причиной миокардиальной дисфункции, какой вклад она вносит в развитие хронической сердечной недостаточности у лиц пожилого и старческого возраста, имеется ли при этом связь с другими метоболическими процессами.

Цель исследования – изучение возрастных особенностей динамики функционального состояния миокарда и скелетных мышц у лиц различного возраста с артериальной гипертензией.

Задачи исследования:

1. Анализ состояния миокарда и функционального состояния скелетных мышц, а также потенциально оказывающих на них влияние отдельных показателей организма у лиц различного возраста с артериальной гипертензией.

2. Исследование особенностей возрастной динамики изменений изучаемых показателей и анализ корреляционных связей между ними.

3. Оценка корреляционной связи между сократительной функцией скелетных мышц и состоянием миокарда у пациентов с артериальной гипертензией молодого, среднего, пожилого и старческого возраста.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных задач проведены антропометрические измерения роста и веса больных, динамометрия мышечной силы кистей и измерена пиковая скорость выдоха (ассоциированная с силой межреберных мышц) у 84 лиц (28 мужчин и 51 женщина)



в возрасте от 35 до 95 лет, проходивших лечение в общетерапевтическом отделении городской клинической больницы и областном госпитале для ветеранов войн в городе Белгород. Основным диагнозом в исследуемой группе являлась гипертоническая болезнь 2-3 степени и ишемическая болезнь сердца с хронической сердечной недостаточностью 2-3 функционального класса (ХСН 2-3 ФК). В исследование не включались лица с патологией системы крови и онкологические больные. У всех больных в рамках проводимых лечебно-диагностических мероприятий исследовалась периферическая кровь и проводился ее биохимический анализ. Состояние миокарда оценивали с помощью эхокардиографии.

Больные представляли три возрастные группы: лица до 59 лет – молодой и средний возраст, 60–74 лет – пожилой возраст, старше 75 лет – старческий возраст.

Для статистической обработки полученных данных использовались параметрические методы статистики (расчет средних показателей, среднеквадратического отклонения, оценка различий в группах с помощью t-критерия Стьюдента), корреляционный и регрессионный анализ с использованием программы Microsoft Office Excel.

Для оценки влияния представленных факторов друг на друга применялся корреляционный анализ. Достоверным значением коэффициента корреляции для данной выборки ($n = 84$) с вероятностью ошибки менее 0,01 принималось значение более 0,28. При этом традиционно корреляция в диапазоне 0,30–0,39 обозначалась как слабая (weak), в диапазоне 0,40–0,69 – как умеренная (moderate), в диапазоне выше 0,70 – как сильная (strong).

Результаты и их обсуждение

Полученные результаты представлены в таблице. Анализ данных таблицы показывает, что в представленных группах с возрастом прогрессивно уменьшаются такие показатели, как индекс массы тела, содержание общего белка в плазме крови, скорость клубочковой фильтрации. Напротив, возрастает фракция выброса и индекс массы миокарда. Другие показатели не обнаруживают определенных однонаправленных изменений.

Отдельные показатели состояния организма в различных возрастных группах
Individual indicators of the state of the organism in different age groups

Показатель	Молодой и зрелый возраст ($n = 13$)	Пожилой возраст ($n = 27$)	Старческий возраст ($n = 43$)	Динамика показателя («+», «±», «-»)
Средний возраст, лет	$51,0 \pm 7,9$	$66,0 \pm 3,7$	$82,0 \pm 5,5$	+
ИМТ, кг/м ²	$30,50 \pm 6,47$	$35,80 \pm 6,09$	$28,0 \pm 5,1$	-
ДМ кистей рук, даН	$37,0 \pm 13,3$	$18,0 \pm 10,8$	$12,0 \pm 5,8$	-
ПФ,	$422,0 \pm 129,2$	$254,0 \pm 117,8$	$173,0 \pm 105,1$	-
КДРЛЖ, см	$5,20 \pm 0,72$	$5,20 \pm 0,47$	$4,70 \pm 0,61$	±
КСРЛЖ, см	$3,60 \pm 0,86$	$3,60 \pm 0,73$	$3,30 \pm 0,45$	±
ТМЖП, см	$1,40 \pm 0,13$	$1,50 \pm 0,15$	$1,50 \pm 0,21$	±
ТЗСЛЖ, см	$1,30 \pm 0,12$	$1,40 \pm 0,12$	$1,40 \pm 0,19$	±
Масса миокарда, г	$381,0 \pm 100,1$	$401,0 \pm 78,6$	$342,0 \pm 89,1$	±
ИММИТ	$186,0 \pm 36,0$	$196,0 \pm 37,2$	$197,0 \pm 47,3$	+
ФВ ЛЖ, %	$55, \pm 9,3$	$57,0 \pm 10,8$	$59,0 \pm 8,3$	+
Общий белок, г/л	$74,0 \pm 6,5$	$73,0 \pm 7,0$	$68,0 \pm 5,9$	-
Калий, моль/л	$4,20 \pm 0,50$	$4,20 \pm 0,44$	$4,80 \pm 0,70$	±
Гемоглобин, г/л	$141,0 \pm 15,7$	$136,0 \pm 17,1$	$122,0 \pm 19,3$	-
Креатинин, мкмоль/л	$96,8 \pm 38,4$	$95,9 \pm 17,1$	$128,2 \pm 51,2$	±
СКФ, мл/мин	$104,0 \pm 27,0$	$83,0 \pm 28,1$	$53,0 \pm 18,2$	-

Параметрические методы с использованием t-критерия Стьюдента не позволили выявить достоверных отличий в группах. В связи с этим группы были объединены и исследованы с помощью регрессионного и корреляционного анализа.



Регрессионный анализ показателей позволил вывить два типа динамики возрастных изменений: линейный (или близкий к нему) и нелинейный (полиномиальный).

Распределение с возрастом таких показателей, как динамометрия кистей рук, пиковая скорость выдоха, общий белок, скорость клубочковой фильтрации, калий и гемоглобин, аппроксимируется линейной или близкой к ней нелинейной (полиномиальной) функцией (коэффициенты детерминации R^2 близки по своим значениям). При этом исследуемые показатели с возрастом равномерно увеличиваются или уменьшаются. Данное положение иллюстрирует рис. 1, отражающий зависимость мышечной силы кистей рук от возраста больных. Аналогичную динамику имеет и пиковая скорость выдоха, существенный вклад в которую вносит сила межреберных мышц. Действительно, показатели силы кистей рук и пиковая скорость выдоха имеют «сильную» корреляционную связь друг с другом ($r = 0,77$).

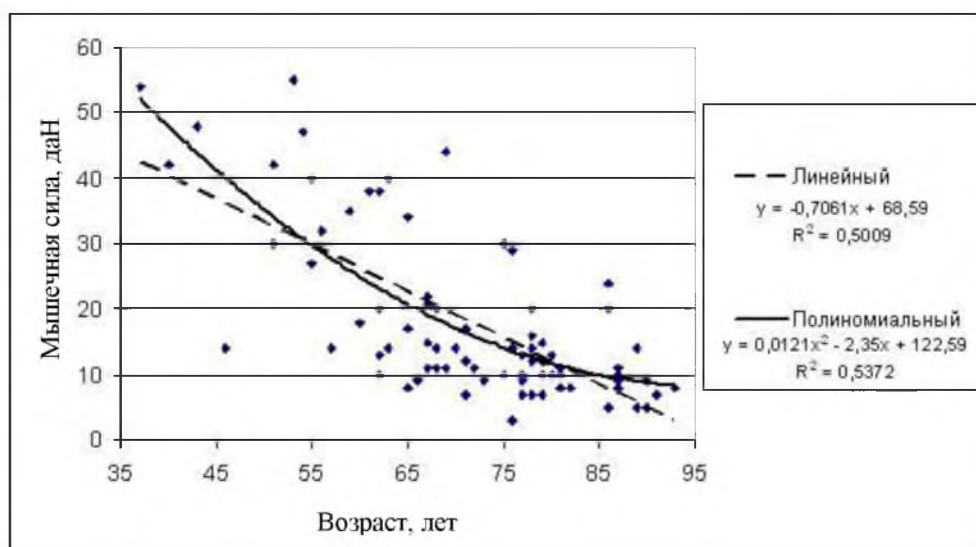


Рис. 1. Возрастная динамика мышечной силы кистей рук
Fig. 1. Age dynamics of muscular strength of hands

Анализ представленной регрессионной зависимости показывает, что критическое снижение силы кистей рук до менее 20 даН наступает в возрасте 70–75 лет, когда нередко у больных диагностируют инволюционную саркопению [Бочарова и др., 2014; Сафонов, Зоткин, 2016].

По-другому ведут себя с возрастом такие показатели, как масса и индекс массы миокарда, фракция выброса, конечный систолический и диастолический размер левого желудочка. Показатели с увеличением возраста распределяются не линейно (коэффициенты детерминации (R^2) при аппроксимации данных полиномиальной функцией в несколько раз превышают коэффициенты детерминации при аппроксимации этих же данных линейной функцией). Имеет место вогнутое распределение выпуклостью вверх или вниз, когда наилучшие показатели встречаются в более молодом и старческом возрастах, а наихудшие – в пожилом (рис. 2).

Для оценки возрастных изменений показателей организма применен корреляционный анализ. Выявлены «сильная» корреляционная связь между возрастом и мышечной силой кистей рук по данным динамометрии ($r = -0,71$), «умеренная» корреляционная связь между возрастом и пиковой скоростью выдоха ($r = -0,61$), скоростью клубочковой фильтрации ($r = -0,66$), весом больных ($r = -0,51$), конечным диастолическим размером левого желудочка (КДРЛЖ) ($r = -0,46$) и содержанием калия в плазме крови ($r = 0,48$); «слабая» корреляционная связь между возрастом и содержанием общего белка ($r = -0,39$), гемоглобина ($r = -0,36$) в плазме и массой миокарда ($r = -0,30$).

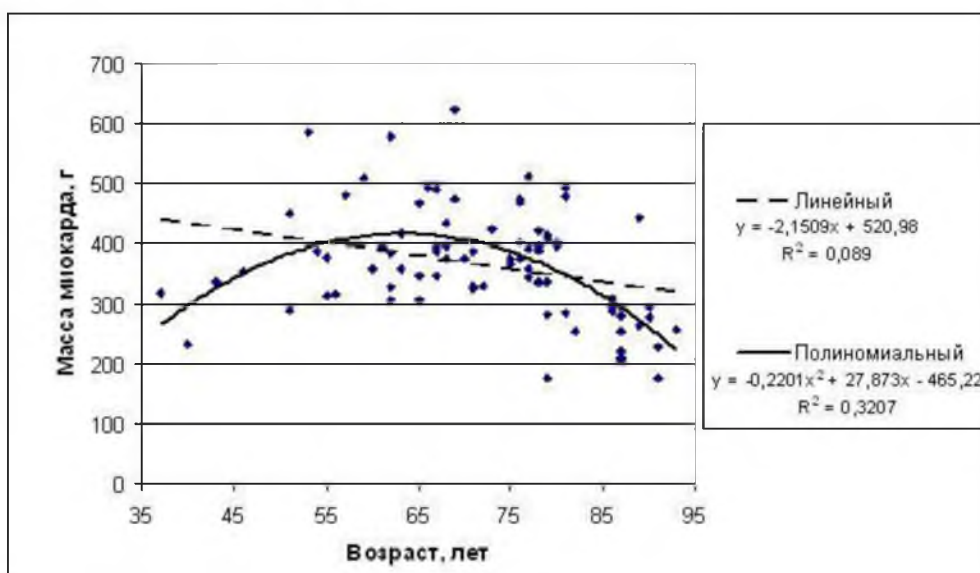


Рис. 2. Возрастная динамика массы миокарда
 Fig. 2. Age dynamics of myocardial mass

Обнаруживается достоверная связь возраста пациентов с конечным систолическим размером левого желудочка (КСРЛЖ) ($r = -0,24$). Отсутствует корреляционная связь между возрастом и толщиной межжелудочковой перегородки ($r = 0,08$) и задней стенкой левого желудочка ($r = 0,09$). Значимые корреляционные коэффициенты между возрастом пациентов и отдельными показателями организма в наглядной форме представлены на рис. 3.

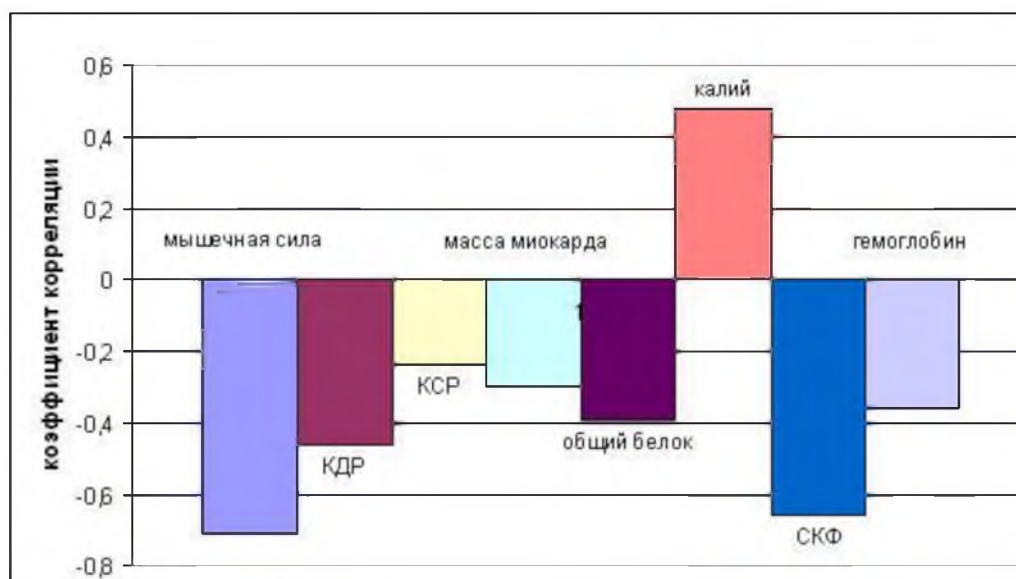


Рис. 3. Коэффициенты корреляции между возрастом пациентов и отдельными показателями организма
 Fig. 3. Correlation coefficients between the age of patients and individual indicators of the body

Согласно приведенным данным регрессионного и корреляционного анализа, можно представить наиболее типичную модель возрастных изменений отдельных показателей организма: наиболее значимо линейно уменьшается сила скелетных мышц, что приводит на определенном этапе к развитию саркопении. Также линейно снижается скорость клубочковой фильтрации, общий белок и гемоглобин в плазме, повышается калий. Ухудшаются показатели сократительной функции сердца, в первую очередь, конечный систоли-



ческий и диастолический размер левого желудочка. Однако этот процесс с возрастом идет не линейно: наибольшие отклонения этих показателей от нормы обнаруживаются у пожилых пациентов, а у больных старческого возраста они отличаются от нормы в меньшей степени. Последнее положение вероятнее всего связано с тем, что старческого возраста (75 лет и более) достигают преимущественно лица, у которых ремоделирование миокарда выражено в меньшей степени.

Для оценки влияния изучаемых показателей организма друг на друга исследована корреляционная связь между ними. Наиболее тесная («умеренная») связь обнаружена между мышечной силой кистей рук и скоростью клубочковой фильтрации ($r = 0,66$), уровнем гемоглобина ($r = 0,40$) и конечным диастолическим размером левого желудочка ($r = 0,40$). Достоверная «слабая» связь имеет место между мышечной силой и конечным систолическим размером левого желудочка ($r = 0,31$). Отмечается небольшая достоверная корреляционная связь между мышечной силой, уровнями калия ($r = -0,26$) и общего белка ($r = 0,24$) в плазме крови (рис.4).

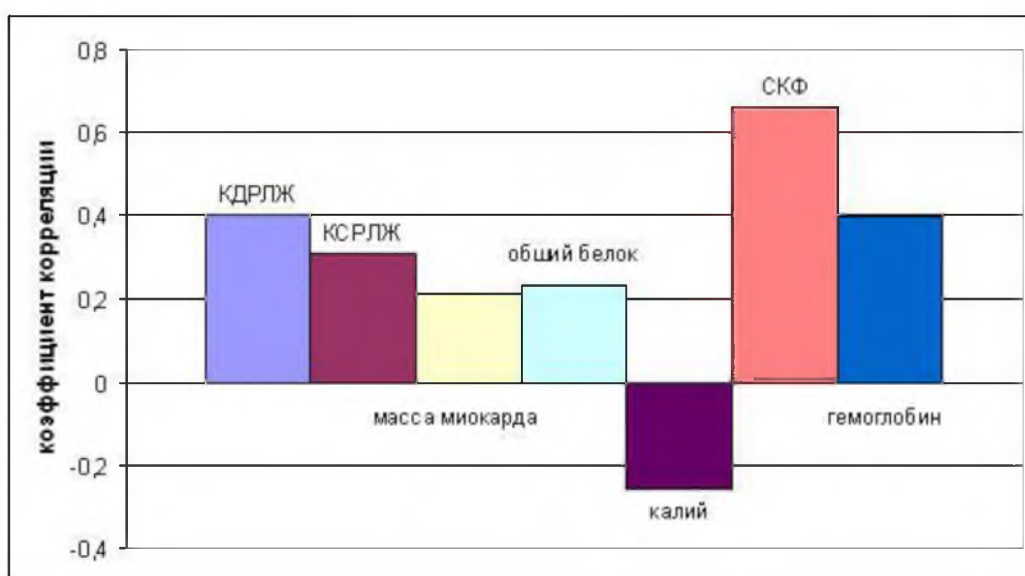


Рис.4. Коэффициенты корреляции между мышечной силой и отдельными показателями организма

Fig.4. Correlation coefficients between muscle strength and individual indicators of the body

Как видно из рисунка 4, наибольший вклад в возрастную динамику силы мышц у пациентов вносит состояние функции почек и опосредованно связанные с ней показатели: уровень гемоглобина и калия в крови. Чем больше скорость клубочковой фильтрации, больше уровень гемоглобина и меньше уровень калия в плазме, тем выше мышечная сила. При этом обнаружено, что увеличенный конечный диастолический и систолический размер левого желудочка, а так же масса миокарда преобладают у больных с большими показателями мышечной силы. Фракция выброса левого желудочка имеет достоверную отрицательную корреляционную связь с конечным систолическим размером левого желудочка ($r = -0,88$), конечным диастолическим размером левого желудочка ($r = -0,59$) и массой миокарда ($r = -0,37$).

В целом у больных старческого возраста с наименьшей силой скелетных мышц обнаруживаются меньшие отклонения от нормы показателей состояния миокарда, чем у пожилых пациентов с большей мышечной силой. То есть прямой связи между снижением силы мышц и снижением состояния функции миокарда у больных с артериальной гипертензией в возрасте 35–95 лет не выявлено.

Выводы

Исследованы состояние миокарда, сократительная функция скелетных мышц, а также отдельные показатели организма у больных с артериальной гипертензией в различных возрастных группах. Наиболее значимыми факторами, влияющими на возрастное состояние скелетных мышц и миокарда, являются скорость клубочковой фильтрации почек и опосредованно зависимые от нее показатели (общий гемоглобин и калий плазмы крови).

Возрастная динамика изменений таких показателей, как сила мышц, общий белок, гемоглобин, калий плазмы крови и скорость клубочковой фильтрации адекватнее всего аппроксимируется линейной функцией. Динамика изменений показателей состояния миокарда (масса и индекс массы миокарда, фракция выброса, конечный систолический и диастолический размер левого желудочка) лучше описывается нелинейной полиномиальной функцией с кривой графика выпуклостью вверх или вниз. При этом наибольшие отклонения показателей от нормы обнаруживаются в пожилом возрасте, а меньшие – у лиц относительно молодого и старческого возраста. Возможно, это связано с тем, что лица с артериальной гипертензией и выраженной кардиальной дисфункцией зачастую не достигают старческого возраста.

Не обнаружено однонаправленной корреляционной связи между снижением силы скелетных мышц и ухудшением показателей состояния миокарда по данным эхокардиографии. Это может свидетельствовать о различиях в механизмах инволюционных изменений, происходящих в скелетных мышцах, и возрастных изменениях миокарда у больных с артериальной гипертензией. Данное положение, вероятно, требует дифференцированного подхода при коррекции этих состояний в процессе проведения лечебных мероприятий.

Список литературы

References

1. Безденежных А.В., Сумин А.Н. 2012. Саркопения: распространенность, выявление и клиническое значение. Клиническая медицина. 10: 16-22.
Bezdenezhnyh A.V., Sumin A.N. 2012. Sarkopenija: rasprostranennost', vyjavlenie i klinicheskoe znachenie [Sarcopenia: prevalence, detection and clinical significance]. Klinicheskaya medicina. 10: 16-22. (in Russian)
2. Бочарова К.А., Герасименко А.В., Жабоева С.Л. 2014. Возрастная динамика выраженности скрининговых критериев саркопии. Фундаментальные исследования. 1: 1048-1051.
Bocharova K.A., Gerasimenko A.V., Zhaboeva S.L. 2014. Vozrastnaja dinamika vyrazhennosti skringingovyh kriteriev sarkopenii [Age dynamics of severity of sarcopenia screening criteria]. Fundamental'nye issledovaniya. 1: 1048-1051. (in Russian)
3. Горшунова Н.К., Медведев Н.В. 2015. Патогенетические особенности этапного развития хронической сердечной недостаточности у больных артериальной гипертензией при старении. Клиническая геронтология. 21 (3-4): 8-13.
Gorshunova N.K., Medvedev N.V. 2015. Patogeneticheskie osobennosti jetapnogo razvitija hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti u bol'nyh arterial'noj gipertoniej pri starenii [Pathogenetic features of stage development of chronic heart failure in patients with arterial hypertension in aging]. Klinicheskaya gerontologiya. 21 (3-4): 8-13. (in Russian)
4. Медведев Н.В., Горшунова Н.К. 2012. Возраст-ассоциированная саркопения как фактор риска развития миокардиальной дисфункции и хронической сердечной недостаточностью у больных пожилого возраста с артериальной гипертензией. Успехи геронтологии. 25 (3): 456-460.
Medvedev N.V., Gorshunova N.K. 2012. Vozrast-associirovannaja sarkopenija kak faktor riska razvitija miokardial'noj disfunkcii i hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju u bol'nyh pozhilogo vozrasta s arterial'noj gipertenziej [Age-associated sarcopenia as a risk factor for myocardial dysfunction and chronic heart failure in elderly patients with hypertension]. Uspekhi gerontologii. 25 (3): 456-460. (in Russian)
5. Носков С.Н., Заводчиков А.А., Лаврухина А.А., Гульнева М.Ю., Цурко В.В. 2015. Клиническое значение миопении и саркопии. Клиническая геронтология. 5-6: 46-50.



Noskov S.N., Zavodchikov A.A., Lavruhina A.A., Gulneva M.J., Tsurko V.V. 2015. Klinicheskoe znachenie miopenii i sarkopenii [Clinical significance morpnie and sarcopenia]. *Klinicheskaya gerontologiya*. 5-6: 46-50. (in Russian)

6. Прощаев К.И., Ильницкий А.Н., Бочарова К.А., Герасименко А.В. 2016. Ассоциация саркопении с синдромом падений. *Остеопороз и остеопатия*. 2: 109-110.

Proshchaev K.I., Il'nickij A.N., Bocharova K.A., Gerasimenko A.V. 2016. Associacija sarkopenii s sindromom padenij [Association of sarcopenia with falls syndrome]. *Osteoporoz i osteopatiya*. 2: 109-110. (in Russian)

7. Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Капустина Т.Е., Назарова О.А. 2014. Структурные изменения миокарда и эластические свойства сосудистой стенки у лиц пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией. *Вестник Ивановской медицинской академии*. 19 (1): 34-37.

Ryabihin E.A., Mozhejko M.E., Kapustina T.E., Nazarova O.A. 2014. Strukturnye izmenenija miokarda i jelasticheskie svojstva sosudistoj stenki u lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta s arterial'noj gipertenziej [Structural changes of myocardium and elastic properties of vascular wall in elderly and senile patients with arterial hypertension]. *Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii*. 19 (1): 34-37. (in Russian)

8. Сафонов Ю.А., Зоткин Е.Г. 2016. Диагностическая значимость функциональных тестов для оценки возраст-ассоциированной саркопении. *Остеопороз и остеопатия*. 2: 109.

Safonov YU.A., Zotkin E.G. 2016. Diagnosticheskaja znachimost' funkcional'nyh testov dlja ocenki vozrast-associirovannoj sarkopenii [Diagnostic value of functional tests to assess age-associated sarcopenia]. *Osteoporoz i osteopatiya*. 2: 109. (in Russian)

9. Хамидов Н.Х., Умарова С.А., Шаропова Н.М. 2014. Структурно-функциональное состояние миокарда у больных изолированной систолической гипертензией пожилого возраста с комбинированной депрессией. *Здравоохранение Таджикистана*. 4: 61-66.

Hamidov N.H., Umarova S.A., Sharopova N.M. 2014. Strukturno-funkcional'noe sostojanie miokarda u bol'nyh izolirovannoj sistolicheskoy gipertoniej pozhilogo vozrasta s kombinirovannoj depressiej [Structural and functional state of myocardium in patients with isolated systolic hypertension of elderly age with combined depression]. *Zdravoohranenie Tadjhikistana*. 4: 61-66. (in Russian)

10. Шепелькевич А.П., Дыдышко Ю.В. 2012. Саркопения как ассоциированное состояние. *Arsmedica*. 15 (70): 81-94.

Shepel'kevich A.P., Dydysenko Yu.V. 2012. Sarkopenija kak associirovannoe sostojanie [Sarcopenia as an associated state]. *Arsmedica*. 15 (70): 81-94. (in Russian)

11. Arango-Lopera V.E., Arroyo P., Gutiérrez-Robledo L.M., Perez-Zepeda M.U., Cesari M. 2013. Mortality as an adverse outcome of sarcopenia. *J. Nutr. Health. Aging*. 17 (3): 259-262.

12. Carro A., Bastiaenen R., Kaski J. 2012. Cardiovascular Disease in the Elderly. *Comment. Rev Esp Cardiol*. 65(2): 196-200

13. Fleg J.L., Strait J.B. 2012. Age-associated changes in cardiovascular structure and function: a fertile milieu for future disease. *Heart Fail Rev*. 17(0): 545-554.

14. Ivanović B., Dinčić D., Tadić M., Simić D. 2011. Arterial hypertension in the elderly. *Vojnosanitetski pregled*. 68 (9): 779-785.

15. Strait J.B., Lakatta E.G. 2012. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Fail Clin*. 8 (1): 143-164.