

## Ранние структурно-функциональные нарушения левого желудочка у молодых лиц с артериальной гипертензией: роль инсулинорезистентности

Шаварова Е. К.<sup>1</sup>, Кобалава Ж. Д.<sup>1</sup>, Ежова Н. Е.<sup>1</sup>, Хомова И. А.<sup>1</sup>, Баздырева Е. И.<sup>2</sup>

Ремоделирование миокарда относится к факторам, повышающим риск сердечно-сосудистых событий у лиц с артериальной гипертензией (АГ). Структурно-функциональные изменения миокарда могут быть следствием не только отчетливого влияния гемодинамических причин, но и ряда метаболических нарушений.

**Цель.** Анализ ассоциаций инсулинорезистентности и ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) в когорте молодых пациентов с нелеченой неосложненной АГ и высоким нормальным артериальным давлением (АД).

**Материал и методы.** В когортное поперечное исследование включено 105 человек, у которых проанализированы клиничко-демографические, антропометрические характеристики, выполнены биохимический анализ крови (креатинин, калий, липидный спектр, глюкоза, инсулин, мочевиная кислота) с расчетом индексов инсулинорезистентности (НОМА-IR, METs-IR, TyG), анализ крови на гликированный гемоглобин, определяли соотношение альбумина/креатинина в разовой порции мочи. Всем обследованным измеряли офисное АД, выполняли суточное мониторирование АД, эхокардиографию с технологией 2D-спекл трекинг.

**Результаты.** Медиана возраста составила 23 года, 85% мужчин. Избыточную массу тела или ожирение имели 51%, 39% — дислипидемию, 21% — инсулинорезистентность. Признаки ремоделирования ЛЖ наблюдались у 38 (40%) обследованных, из них у 32 (34%) — концентрическое ремоделирование, у 5 (5%) — концентрическая гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ), у 1 (1%) — эксцентрическая ГЛЖ, нарушение глобального продольного систолического стрейна ЛЖ у 44 (47%) лиц молодого возраста с АГ и предгипертензией. При ступенчатом многофакторном регрессионном анализе независимым предиктором нарушения глобальной продольной деформации ЛЖ оказался индекс TyG ( $b=0,38$ ,  $p=0,001$ ).

**Заключение.** В когорте молодых лиц с АГ и высоким нормальным АД отмечается высокая частота как инсулинорезистентности, метаболических нарушений, так и ранних признаков ремоделирования ЛЖ и субклинического снижения его систолической функции. Индекс TyG, доступный для расчета на основании рутинного биохимического обследования, является независимым фактором, влияющим на глобальную продольную деформацию ЛЖ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, молодые, предгипертензия, инсулинорезистентность, гипертрофия левого желудочка, нарушение деформации левого желудочка, глобальный продольный систолический стрейн левого желудочка, 2D-спекл трекинг эхокардиография.

**Отношения и деятельность:** нет.

## Early structural and functional left ventricular disorders in young patients with hypertension: a role of insulin resistance

Shavarova E. K.<sup>1</sup>, Kobalava Zh. D.<sup>1</sup>, Yezhova N. E.<sup>1</sup>, Khomova I. A.<sup>1</sup>, Bazdyreva E. I.<sup>2</sup>

Cardiac remodeling refers to factors that increase the risk of cardiovascular events in patients with hypertension (HTN). Changes in myocardial structure and function can be caused not only by hemodynamic causes, but also a number of metabolic disorders.

**Aim.** To analyze the associations of insulin resistance and left ventricular (LV) remodeling in a cohort of young patients with untreated uncomplicated hypertension and high normal blood pressure (BP).

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов, Москва; <sup>2</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница им. В. В. Виноградова Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия.

Шаварова Е. К.\* — к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0002-9503-9236, Кобалава Ж. Д. — член-корр. РАН, д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, зав. кафедрой внутренних болезней, кардиологии и клинической фармакологии, ORCID: 0000-0003-1126-4282, Ежова Н. Е. — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0003-4382-1397, Хомова И. А. — аспирант кафедры внутренних болезней с курсом кардиологии и функциональной диагностики им. акад. В. С. Моисеева, ORCID: 0000-0002-8121-9965, Баздырева Е. И. — врач отделения функциональной диагностики, ORCID: 0000-0002-5937-3042.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
alisheva@rambler.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка, ГПСС — глобальная продольная деформация, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, МРТ — магнитно-резонансная томография, ОТС — относительная толщина стенок, САД — систолическое артериальное давление, ССС — сердечно-сосудистое событие, ТГ — триглицериды, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ФВ — фракция выброса, HbA<sub>1c</sub> — гликированный гемоглобин.

**Рукопись получена** 01.03.2020

**Рецензия получена** 09.03.2020

**Принята к публикации** 13.03.2020



**Для цитирования:** Шаварова Е. К., Кобалава Ж. Д., Ежова Н. Е., Хомова И. А., Баздырева Е. И. Ранние структурно-функциональные нарушения левого желудочка у молодых лиц с артериальной гипертензией: роль инсулинорезистентности. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3774.  
doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3774

**Results.** The median age was 23 years (men — 85%); 51% of participants were overweight or obese, 39% had dyslipidemia, 21% — insulin resistance. Signs of LV remodeling were observed in 38 (40%) subjects: 32 (34%) — concentric remodeling, 5 (5%) — concentric LV hypertrophy (LVH), 1 (1%) — eccentric LVH. Defects of LV systolic global longitudinal strain (GLS) were observed in 44 (47%) young patients with HTN and preHTN. Stepwise multivariate regression analysis revealed that the TyG index was an independent predictor of LV GLS defects ( $b=0,38$ ,  $p=0,001$ ).

**Conclusion.** In a cohort of young patients with HTN and high normal blood pressure, there is a high prevalence of insulin resistance, metabolic disorders, and early signs of LV remodeling and subclinical systolic dysfunction. The TyG index, available for estimation by routine biochemical tests, is an independent factor affecting the LV GLS.

**Key words:** hypertension, young patients, prehypertension, insulin resistance, left ventricular hypertrophy, left ventricular strain, left ventricular systolic global longitudinal strain, two-dimensional speckle-tracking echocardiography.

**Relationships and Activities:** not.

<sup>1</sup>Peoples' Friendship University of Russia, Moscow; <sup>2</sup>V.V. Vinogradov City Clinical Hospital, Moscow, Russia.

Shavarova E. K. ORCID: 0000-0002-9503-9236, Kobalava Zh. D. ORCID: 0000-0003-1126-4282, Yezhova N. E. ORCID: 0000-0003-4382-1397, Khomova I. A. ORCID: 0000-0002-8121-9965, Bazdyreva E. I. ORCID: 0000-0002-5937-3042.

**Received:** 01.03.2020 **Revision Received:** 09.03.2020 **Accepted:** 13.03.2020

**For citation:** Shavarova E. K., Kobalava Zh. D., Yezhova N. E., Khomova I. A., Bazdyreva E. I. Early structural and functional left ventricular disorders in young patients with hypertension: a role of insulin resistance. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3774. (In Russ.)

doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3774

Высокая распространенность артериальной гипертонии (АГ) в молодом возрасте и отсутствие убедительных доказательств снижения абсолютного риска сердечно-сосудистых событий (ССС) на фоне многолетней медикаментозной коррекции уровня артериального давления (АД) у молодых требуют изучения всего спектра субклинических гемодинамических, структурно-функциональных и метаболических нарушений, которые могут оказать потенциальное влияние на прогноз, и, возможно, стать аргументом в пользу раннего назначения лекарственной терапии. В 2018г опубликован анализ проспективной когорты исследования CARDIA, в которое включались лица моложе 40 лет, где подтвержден повышенный риск развития ССС у лиц с уровнем АД, превышающим 130/80 мм рт.ст. по сравнению с лицами с нормотонией при длительном наблюдении (медиана — 19 лет) [1]. Одним из независимых предикторов неблагоприятного прогноза является гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) — еще во Фрамингемском исследовании продемонстрировано, что увеличение массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) на каждые 50 г увеличивает относительный сердечно-сосудистый риск у женщин на 49%, а у мужчин на 57% [2]. В развитие ГЛЖ вносят вклад не только гемодинамические, но и метаболические факторы. Как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях многократно подтверждена роль инсулинорезистентности в развитии структурно-функциональных изменений миокарда. Американской Ассоциацией клинических эндокринологов сформулирована концепция о хронических заболеваниях, ассоциированных с дизгликемией, в которой инсулинорезистентность определяется как первая стадия, которую последовательно сменяют предиабет, диабет 2 типа, а замыкает континуум стадия сосудистых осложнений. [3].

Поскольку ГЛЖ скорее ассоциирована с диастолической дисфункцией ЛЖ, а нарушения глобальной сократительной способности ЛЖ, как правило, отсутствуют [4], при изучении роли метаболических нарушений в развитии доклинических морфофунк-

циональных изменений миокарда особое внимание должно уделяться более чувствительным методам диагностики снижения систолической функции ЛЖ. Прогностическое значение изменения деформации ЛЖ, оцененное по спекл-трекинг эхокардиографии, а также поиск эффективных профилактических стратегий у молодых лиц с АГ и предгипертонией, остаются предметом активной научной дискуссии. “Золотым стандартом” оценки деформации миокарда в динамике остается магнитно-резонансная томография (МРТ) с мечеными молекулами, однако ее применение в широкой практике ограничено стоимостью и низкой доступностью. Дополнение рутинного эхокардиографического исследования технологией 2D-спекл-трекинг, валидированной по МРТ, позволяет количественно оценить глобальную и регионарную сократительную функцию миокарда путем анализа пространственного смещения пятен, генерируемых ультразвуковым лучом и волокнами миокарда. Методика уже внедрена в действующие алгоритмы обследования пациента с кардиомиопатиями, после пересадки сердца, при проведении кардиотоксической химиотерапии, однако ее место в обследовании молодых лиц с АГ требует дальнейшего изучения. Целью нашего исследования явился анализ ассоциаций инсулинорезистентности и ремоделирования ЛЖ в когорте молодых пациентов с нелеченой неосложненной АГ и предгипертонией.

### Материал и методы

Исследование выполнялось на базе медицинского центра РУДН. В рамках диспансеризации студентов и сотрудников в возрасте от 18 до 45 лет проводилось двукратное измерение офисного АД с интервалом в 2 недели, которое выполнено у 965 человек, при этом у 57 (5,9%) диагностирована АГ, 64 (6,6%) имели значения АД, соответствовавшие уровню высоких нормальных. Проведение исследования одобрено Этическим Комитетом РУДН. Из этих 121 человек 105 согласились продолжить обследование в рамках исследования и подписали информированное согласие

на участие в нем, им выполнено суточное мониторирование АД, при этом у 11 выявлена гипертония “белого халата”, и они не включались в дальнейшее наблюдение. Полный спектр лабораторно-инструментальных обследований проведен 94 пациентам с неосложненной эссенциальной АГ, диагностированной при клиническом измерении АД и/или по данным суточного мониторирования АД. Критериями включения являлись клиническое АД  $\geq 140/90$  мм рт.ст. и/или среднесуточное АД  $\geq 130/80$  мм рт.ст. и/или среднедневное АД  $\geq 135/85$  мм рт.ст. и/или средненочное АД  $\geq 120/70$  мм рт.ст. К критериям исключения отнесены наличие в анамнезе ССС (инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия, инсульт, госпитализация в связи с сердечной недостаточностью); фибрилляция предсердий; скорость клубочковой фильтрации  $< 45$  мл/мин при расчете по формуле СКД-ЕРІ; любые формы вторичной АГ; гипертония “белого халата”; обострение/декомпенсация хронических заболеваний; сахарный диабет 2 типа; ампутация конечностей.

Всем пациентам проводился сбор анамнестических, демографических, антропометрических данных. Оценка употребления соли, фастфуда, алкоголя выполнялась по структурированному опроснику. Биохимический анализ крови включал креатинин, калий, липидный спектр, глюкозу, инсулин, мочевую кислоту. Определяли гликированный гемоглобин ( $HbA_{1c}$ ), а также соотношение альбумина/креатинина в разовой порции мочи.

**Оценка инсулинорезистентности.** Для подтверждения снижения чувствительности тканей к инсулину рассчитывали индекс инсулинорезистентности НОМА-ІR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), предложенный Matthews DR, et al. (1985) и продемонстрировавший высокую корреляцию с результатами определения инсулинорезистентности, полученными при гиперинсулинемическом эугликемическом клэмп [5] Индекс НОМА-ІR рассчитывали по формуле:  $\text{НОМА-ІR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$ . Пороговое значение резистентности к инсулину, выраженной в НОМА-ІR, определяли как превышение 75 перцентиля его кумулятивного популяционного распределения в популяции взрослых людей 20-60 лет, без диабета,  $\text{НОМА-ІR} > 2,7$  считали подтверждением инсулинорезистентности.

Альтернативными способами оценки инсулинорезистентного статуса было определение:

— индекса ТГ/Г, предложенного Simental-Mendía L, et al. (2008) и рассчитываемого как  $\ln(\text{триглицериды натощак, мг/дл} \times \text{глюкоза натощак, мг/дл} / 2)$ . За пограничный уровень, характеризующий нормальную чувствительность к инсулину, брали 8,29 [6];

— индекса METS-ІR, предложенного Bello-Chavolla O, et al. и рассчитываемого как  $\ln((2 \times \text{Глю-$

$\text{коза натощак}) + \text{ТГ натощак}) \times \text{ІМТ}) / (\ln(\text{ХС ЛВП}))$ , где ТГ — триглицериды, ІМТ — индекс массы тела, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности [7].

**Эхокардиография.** Всем пациентам выполняли оценку структурно-функционального состояния миокарда при стандартной эхокардиографии на аппарате VIVID-7 (General Electric, США). Проводилось исследование по общепринятому протоколу в В-режиме, М-режиме, режимах импульсного (PW) и постоянного доплера (CW), цветового доплеровского картирования с оценкой конечного диастолического и конечного систолического размеров ЛЖ (конечный диастолический размер и конечный систолический размер, соответственно), конечного диастолического объема, конечного систолического объема, ударного объема (УО) и фракции выброса (ФВ) ЛЖ по методу Симпсона, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) в диастолу, размеров левого и правого предсердий, соответственно, рассчитывали индекс объема левого предсердия, размеров правого желудочка, систолического давления в легочной артерии. Массу миокарда ЛЖ рассчитывали по формуле Devereux R (1986) и индексировали к площади поверхности тела ( $\text{м}^2$ ) [8]. Критериями гипертрофии ЛЖ считали индекс массы миокарда ЛЖ (ІММЛЖ)  $\geq 95$  г/ $\text{м}^2$  у женщин,  $\geq 115$  г/ $\text{м}^2$  у мужчин. Классификация типов ремоделирования ЛЖ проводилась по методу, предложенному Ganau A (1992) [9]. С целью оценки диастолической функции определяли максимальную скорость пика Е, отношение Е/А, среднюю скорость пика е'ср в режиме тканевого доплера, отношение Е/е'ср, индекс объема левого предсердия, максимальную скорость трикуспидальной регургитации. Всем пациентам проводили оценку глобальной продольной деформации (ГПСС) ЛЖ (GLPS LV — Global Peak Systolic Strain of the left ventricle) методом спекл-трекинг эхокардиографии. Из апикального доступа были получены изображения 4-, 2- и 3-камерных позиций. ГПСС ЛЖ рассчитывался автоматически. Нормальными значениями ГПСС ЛЖ считалось значение  $> -20\%$  [10].

**Суточное мониторирование АД** выполнялось по стандартной методике с использованием монитора VPlab с технологией Vasotens (ООО “Петр Телегин”, Нижний Новгород, Россия).

**Статистический анализ.** Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета статистических программ SPSS 10.0. Количественные переменные, отвечающие критериям нормального распределения, представлены в виде  $m \pm SD$ . Для описания количественных переменных при ненормальном распределении использовались медиана (Me) и 25; 75 перцентили (межквартильный интервал — МІ). Достоверность различий оценивали по непараметри-

**Таблица 1**  
**Клинико-демографическая характеристика группы лиц с неосложненной эссенциальной АГ молодого возраста**

Параметр	n=94
Возраст, лет	23 [21; 25]
Мужчины, n (%)	80 (85)
Раса:	
европеоиды, n (%)	85 (90,5)
негроиды, n (%)	5 (5,3)
монголоиды, n (%)	3 (3,2)
испанцы/латиноамериканцы, n (%)	1 (1,0)
Семейный анамнез ранних ССЗ, n (%)	32 (34)
Семейный анамнез АГ, n (%)	67 (71)
Масса тела, кг	81,8±17,0
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	25,9±4,8
ИМТ ≥25 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	48 (51)
ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup> , n (%)	16 (17)
ОТ, см	88,3±13,5
Абдоминальное ожирение по ОТ, n (%)	30 (32)
ОБ, см	100,9±10,9
ОТ/ОБ	0,86 [0,78; 0,91]
ОТ/рост	0,48 [0,44; 0,54]
Курение, n (%)	36 (38)
Употребление фастфуда не менее 1 р/нед., n (%)	45 (48)
Употребление соли более 5 г/сут., n (%)	45 (48)
рСКФ (СКД-ЕР), мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	100,7±15,4
Соотношение альбумин/креатинин мочи, мг/г	4 [0; 7]
ОХ, ммоль/л	4,6±1,0
ХС ЛНП, ммоль/л	2,7±0,8
ХС ЛВП, ммоль/л	1,3±0,4
ТГ, ммоль/л	0,9 [0,7; 1,4]
Дислипидемия, n (%)	37 (39)
Мочевая кислота, ммоль/л	345,8±70,8
Глюкоза, ммоль/л	4,9 [4,7; 5,3]
Инсулин, мкЕд/мл	8,1 [5,4; 12,3]
Индекс НОМА-IR	2,0±1,2
Индекс ТГ/Г	8,3±0,6
Индекс METS-IR	38,0±8,3
HbA <sub>1c</sub> , %	5,1±0,3

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, ОХ — общий холестерин, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ — триглицериды.

ческим критериям Вилкоксона и Манн-Уитни. Сравнение данных в трех подгруппах выполнялось с применением однофакторного дисперсионного анализа (one way Analysis Of Variance), а также теста Краскела-Уоллиса с поправкой Бонферрони или критерием Тьюки. Для оценки взаимосвязи между показателями рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмена или линейный корреляционный коэффициент Пирсона в зависимости от характера выборки. Для оценки независимости взаимосвязей между признаками использовался пошаговый регрессионный

анализ. Различия средних величин и корреляционные связи считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Клинико-демографическая характеристика обследованной группы представлена в таблице 1. Медиана возраста составила 23 года, что объясняется организацией процесса скрининга — в исследование включались, преимущественно, студенты РУДН, обследованные в рамках диспансеризации, 85% были мужчинами. Более половины обследованных имели избыточную массу тела или ожирение, причем абдоминальный тип распределения жировой ткани согласно окружности талии наблюдался у 32%. У 34% при опросе отмечен семейный анамнез ранних ССС. Дислипидемия выявлена у 39%. Более трети пациентов курили. Две трети пациентов (67%) имели маскированную АГ и диагноз АГ подтверждался данными суточного мониторирования АД. Офисное систолическое артериальное давление (САД) составило  $133,4 \pm 15,7$  мм рт.ст. и  $77,5 \pm 12,7$  мм рт.ст. диастолическое АД (ДАД). При суточном мониторировании АД зарегистрированы среднесуточные цифры САД  $134,3 \pm 14,5$  мм рт.ст., ДАД  $77,0$  [73,0; 85,5].

Признаки ремоделирования ЛЖ обнаружены у 38 (40%) обследованных, при этом преобладало выявление концентрического ремоделирования — у 32 (34%), концентрическая ГЛЖ диагностирована у 5 (5%) человек, эксцентрическая ГЛЖ — у 1 (1%). С целью оценки функциональных нарушений ЛЖ определяли ГПСС ЛЖ. Доклиническое снижение систолической функции ЛЖ при нормальных значениях ФВ ЛЖ наблюдалось у 44 (47%) лиц молодого возраста с АГ и предгипертонией.

Для выявления ранних нарушений углеводного обмена оценивали уровень HbA<sub>1c</sub> в обследованной популяции, не выявлено превышения HbA<sub>1c</sub> >5,7%, соответствующего предиабету. Инсулинорезистентность (НОМА-IR >2,7) диагностирована у 20 (21%) пациентов. Чувствительность к инсулину определялась также с использованием индексов TyG и METS-IR. Вся выборка была разделена на квартили по каждому из трех индексов инсулинорезистентности (табл. 2). В полученных подгруппах проведено сравнение клинико-демографических, антропометрических характеристик, результатов лабораторных методов обследования и показателей структурно-функционального состояния миокарда. Статистически значимых различий половозрастной структуры подгрупп, уровней клинического и среднесуточного САД и ДАД, ФВ ЛЖ выявлено не было. Во всех случаях от нижнего квартиля к верхнему отмечалось нарастание ИМТ и ОТ, как и доли лиц с абдоминальным ожирением в структуре подгруппы. Нарушения липидного обмена достоверно более значимо были

Таблица 2

## Сравнение структурно-функциональных параметров ЛЖ в зависимости от распределения между квартилями индексов инсулинорезистентности

Индекс НОМА-IR					
	1-й квартиль (n=21)	2-й квартиль (n=23)	3-й квартиль (n=23)	4-й квартиль (n=22)	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,2±2,2	23,3±1,6	27,1±2,0	31,9±3,9	<0,001
ОТ, см	75,9±7,8	81,3±6,6	90,9±5,9	105,5±9,2	<0,001
ФВ ЛЖ, %	60,3±5,2	60,0±4,6	59,4±5,4	60,8±5,6	НД
ТМЖП, см	1,0 [0,8; 1,1]	0,9 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	НД
ТЗСЛЖ, см	1,0 [0,8; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	НД
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	81,6 [71,4; 87,5]	86,4 [71,6; 95,6]	83,9 [78,0; 104,4]	88,0 [82,8; 100,7]	НД
ОТС	0,39±0,05	0,41±0,08	0,45±0,09	0,43±0,11	НД
ГПСС ЛЖ, %	-20,5±1,5	-20,1±1,3	-19,9±2,6	-20,0±3,0	НД
Индекс METS-IR					
	1-й квартиль (n=23)	2-й квартиль (n=24)	3-й квартиль (n=23)	4-й квартиль (n=23)	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,2±2,2	23,3±1,6	27,1±2,0	31,9±3,9	<0,001
ОТ, см	75,9±7,8	81,3±6,6	90,9±5,9	105,5±9,2	<0,001
ФВ ЛЖ, %	61,4±5,3	60,3±5,3	59,3±4,7	59,5±4,9	НД
ТМЖП, см	0,9 [0,8; 1,0]	0,9 [0,8; 1,0]	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [1,0; 1,2]	<0,001
ТЗСЛЖ, см	0,9 [0,8; 1,0]	0,95 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	1,1 [1,0; 1,2]	<0,001
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	81,5 [63,1; 89,4]	87,5 [71,7; 96,4]	86,8 [80,5; 101,2]	87,0 [78,0; 109,1]	НД
ОТС	0,38±0,06	0,41±0,09	0,41±0,05	0,47±0,12	0,003
ГПСС ЛЖ, %	-20,9±2,2	-20,2±2,0	-19,9±1,4	-19,4±2,8	НД
Индекс TuG					
	1-й квартиль (n=23)	2-й квартиль (n=23)	3-й квартиль (n=25)	4-й квартиль (n=23)	p
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	23,8±3,5	24,9±5,0	26,9±5,5	27,8±4,0	0,015
ОТ, см	82,1±10,2	82,3±11,9	92,2±13,6	95,3±12,9	0,001
ФВ ЛЖ, %	60,6±4,9	60,0±5,4	60,4±5,1	59,6±4,8	НД
ТМЖП, см	0,9 [0,8; 1,0]	1,0 [0,8; 1,0]	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,2]	НД
ТЗСЛЖ, см	0,9 [0,8; 1,0]	1,0 [0,9; 1,1]	1,0 [0,9; 1,1]	1,1 [1,0; 1,2]	0,012
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	87,3 [68,7; 101,9]	81,7 [74,4; 89,7]	86,2 [78,1; 93,8]	88,4 [81,0; 111,9]	НД
ОТС	0,37±0,06	0,42±0,07	0,42±0,09	0,45±0,11	0,014
ГПСС ЛЖ, %	-21,1±2,4	-20,5±1,6	-19,9±1,7	-18,6±2,3	0,003

**Сокращения:** ТМЖП — толщина межжелудочковой перегородки, ТЗСЛЖ — толщина задней стенки левого желудочка, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС — относительная толщина стенок, ГПСС ЛЖ — глобальный продольный систолический стрейн левого желудочка.

выражены в верхнем квартиле при делении обследованных по НОМА-IR. ИММЛЖ, ТМЖП, ТЗСЛЖ, относительная толщина стенок (ОТС), ГПСС ЛЖ не менялись в зависимости от квартиля НОМА-IR. Статистически значимых отличий ИММЛЖ между квартилями не получено и для двух других индексов инсулинорезистентности. При этом ОТС нарастала от нижнего к верхнему квартилю индексов METS-IR и TuG, а для последнего продемонстрировано и достоверно более значимое ухудшение деформации ЛЖ в верхнем квартиле.

Затем мы выделили 4 подгруппы в зависимости от наличия двух характеристик одновременно: инсулинорезистентности по индексу TuG и избыточной массы тела или ожирения (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>). Для данного анализа из индексов ИР был выбран именно TuG, поскольку по данным межквартильного анализа он обладал большей взаимосвязью с показателями

ремоделирования ЛЖ, чем НОМА-IR и при этом не демонстрировал прямой зависимости от ИМТ, как METS-IR. У представителей первой группы отсутствовали как инсулинорезистентность, так и избыточная масса тела/ожирение, во второй и третьей были отклонения лишь одной из характеристик: ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> при отсутствии инсулинорезистентности или наличие инсулинорезистентности при нормальном ИМТ, соответственно. Пациенты из четвертой подгруппы характеризовались и инсулинорезистентностью, и избыточной массой тела/ожирением. В качестве порогового уровня индекса TuG выбрано значение 8,29. Результаты сравнения подгрупп представлены в таблице 3.

Группы статистически значимо различались по ОТС и ГПСС ЛЖ, но не по ИММЛЖ, хотя для последнего показателя и прослеживается тенденция к большей величине у лиц с инсулинорезистент-

Таблица 3

Сравнение подгрупп в зависимости от наличия инсулинорезистентности и избыточной массы тела/ожирения

	ИМТ в норме, нет ИР (n=32)	ИМТ повышен, нет ИР (n=18)	ИМТ в норме, есть ИР (n=14)	ИМТ повышен, есть ИР (n=30)	p
Возраст, лет	23,5±1,4	24,2±2,1	23,9±3,3	27,1±1,4	НД
Пол, ж (%)	7 (22)	2 (11)	2 (14)	3 (10)	НД
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	21,8±0,3	28,7±0,4	22,8±0,6	29,8±0,3	<0,001
ОТ, см	77,5±6,4	94,4±9,0	80,2±7,6	99,9±10,6	<0,001
ОБ, см	92,7±9,5	106,7±12,3	94,3±6,2	108,0±9,7	<0,001
САДкл, мм рт.ст.	130,5±14,5	128,7±10,9	136,7±15,1	137,4±17,6	НД
ДАДкл, мм рт.ст.	76,5±11,7	73,2±8,6	79,7±14,1	80,2±13,5	НД
САД24, мм рт.ст.	133,6±12,3	132,8±12,4	134,5±13,9	136,3±16,0	НД
ДАД24, мм рт.ст.	82,1±9,2	75,4±4,0	81,3±13,9	80,3±14,0	НД
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	82,0 [69,3; 91,8]	82,6 [77,8; 102,1]	87,0 [75,4; 94,1]	87,0 [79,9; 109,8]	НД
ОТС	0,38±0,07	0,41±0,05	0,42±0,09	0,46±0,10	0,007
ГПСС ЛЖ, %	-20,9±2,3	-20,7±1,2	-19,1±1,5	-19,2±2,2	0,005

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, САДкл — клиническое систолическое артериальное давление, ДАДкл — клиническое диастолическое артериальное давление, САД24 — среднесуточное систолическое артериальное давление, ДАД24 — среднесуточное диастолическое артериальное давление, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка, ОТС — относительная толщина стенок, ГПСС ЛЖ — глобальный продольный систолический стрейн левого желудочка.

Таблица 4

Корреляции индексов инсулинорезистентности с антропометрическими и демографическими характеристиками

	НОМА-IR	TyG	METS-IR
Возраст, лет*	0,012	0,178	0,202
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	0,248*	0,323*	0,928**
ОТ, см	0,373**	0,456**	0,852**

**Примечание:** \* — указано ρ (Spearman), для остальных — r (Pearson) \* — p<0,05, \*\* — p<0,01.

**Сокращения:** ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии.

Таблица 5

Результаты многофакторного регрессионного анализа ассоциации продольной деформации ЛЖ с клиническими, гемодинамическими и эхокардиографическими параметрами

	b	p
Индекс TyG	0,38	0,001
Индекс METS-IR	- 0,18	0,49
ОТ	0,11	0,66
Офисное САД	0,12	0,62
Среднее офисное АД	0,29	0,22
ИММЛЖ	0,13	0,36

**Сокращения:** ОТ — окружность талии, САД — систолическое артериальное давление, ИММЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка.

ностью. При разделении выборки только по критерию наличия инсулинорезистентности (т.е. при слиянии подгрупп 1 и 2, 3 и 4) различия по ИММЛЖ остаются статистически незначимыми (p=0,087). При проведении множественного сравнения ОТС и ГПСС ЛЖ между подгруппами с применением поправки Бонферрони статистически значимые различия были выявлены лишь между первой и четвертой подгруппами.

При корреляционном анализе все три индекса инсулинорезистентности были закономерно взаимосвязаны с наличием ожирения по ИМТ и ОТ (табл. 4). Также изучены силы взаимосвязей между значениями индексов инсулинорезистентности и характеристик ремоделирования левого желудочка. Ассоциации НОМА-IR со структурными характеристиками ЛЖ были статистически значимыми лишь для ТЗСЛЖ (r=0,238, p<0,05) и ОТС (r=0,235, p<0,05) и сравнительно слабыми. Для индексов TyG и METS-IR были установлены более сильные связи с показателями ремоделирования ЛЖ, такими как ТМЖП,

ТЗС ЛЖ, ОТС, ГПСС ЛЖ, связь с ИММЛЖ оказалась статистически значимой только для METS-IR.

Для переменных, между которыми были выявлены наиболее сильные взаимосвязи при корреляционном анализе, мы провели однофакторный регрессионный анализ, где в роли переменной-предиктора выступал один из индексов ИР, а в качестве зависимой переменной — одна из характеристик ЛЖ. Индекс TyG оказался статистически значимым предиктором изменения ГПСС ЛЖ (r=0,46, p=0,005), ИММЛЖ (r=0,32, p=0,02), ТМЖП (r=0,31, p=0,03), ТЗСЛЖ (r=0,30, p=0,03), а METS-IR — как ГПСС ЛЖ (r=0,46, p=0,005), ИММЛЖ (r=0,42, p=0,002), ТМЖП (r=0,52, p=0,00006), ТЗСЛЖ (r=0,44, p=0,001), так и ОТС (r=0,31, p=0,03). Индекс НОМА-IR не был ассоциирован с ГПСС ЛЖ, при этом отмечены его связи с ИММЛЖ (r=0,40, p=0,003), ТМЖП (r=0,48, p=0,0004), ТЗСЛЖ (r=0,38, p=0,006), так и ОТС (r=0,33, p=0,02).

С целью оценки вклада антропометрических, метаболических, гемодинамических факторов в субклиническое изменение систолической функции ЛЖ провели ступенчатый многофакторный регрессионный анализ. Возраст и пол не оказались значимыми предикторами изменения ГПСС ЛЖ и в модель включены не были. В качестве предикторов приняты индексы  $TyG$ ,  $METS-IR$ ,  $HOMA-IR$ ,  $OT$ , офисное САД, офисное среднее АД, ИММЛЖ, а в качестве зависимой переменной — ГППСС ЛЖ (табл. 5). Независимым предиктором нарушения глобальной продольной деформации ЛЖ оказался индекс  $TyG$  ( $b=0,38$ ,  $p=0,001$ ). Таким образом, после включения в уравнение регрессии САД,  $OT$ , ИММЛЖ именно индекс  $TyG$  остается значимым фактором уменьшения глобальной продольной деформации ЛЖ.

### Обсуждение

Согласованная позиция экспертов относительно необходимости назначения медикаментозной терапии молодым с неосложненной АГ отсутствует, поскольку у таких пациентов затруднительно провести исследование с оценкой прогноза в связи с длительностью ожидания жестких конечных точек [11]. Тем не менее ряд эпидемиологических исследований с многолетним периодом наблюдения подтвердили, что у молодых пациентов с АД  $>130/80$  мм рт.ст., так же как и в более старших возрастных группах, существует отчетливая связь уровня АД с отдаленным риском ССС и смертности [12, 13]. Возможно, раннее начало терапии способно предупредить развитие более тяжелой АГ и поражений органов, обусловленных гипертонией, обычно не подвергающихся полному обратному развитию при поздно начатом лечении [14, 15].

В данной популяции необходим поиск ориентиров, позволяющих определить дебют морфофункциональных нарушений, обусловленных АГ, предпочтительно до развития ГЛЖ — одного из независимых факторов неблагоприятного прогноза среди лиц с диагностированной АГ. В качестве одного из таких параметров может рассматриваться оценка глобальной продольной деформации ЛЖ, оцененная при спекл-трэкинг эхокардиографии. В работе Navarini S, et al. продемонстрировано, что у детей и подростков при сравнении группы АГ и нормотонии (средний возраст 14 и 11 лет) при отсутствии изменений объемных показателей ЛЖ и фракции выброса ЛЖ отмечается значительное снижение ГПСС ЛЖ в группе АГ [16]. Более детально разобрав механику ЛЖ, Sengupta S, et al. обнаружили в своей работе, что в группе пациентов с АГ по сравнению с лицами без АГ наблюдается снижение пикового продольного стрейна ЛЖ в субэндокардиальных и субэпикардиальных отделах, а огибающий стрейн ЛЖ снижается в субэпикардиальных зонах, при этом радиальный стрейн ЛЖ не отличается между группами. Субэндокардиально-субэпикарди-

альный градиент огибающей деформации ЛЖ в обеих группах коррелировал с радиальным стрейном ЛЖ. Таким образом, при снижении продольного укорочения ЛЖ утолщение стенок ЛЖ при АГ происходит позже из-за относительно сохраненной огибающей деформации ЛЖ [17]. В нашем исследовании ранние нарушения систолической функции, оцененные по снижению деформации ЛЖ, выявлены почти у половины молодых лиц с АГ и высоким нормальным АД. При оценке распространенности различных типов ремоделирования обнаружено, что в данной популяции преобладает повышение относительной толщины стенок ЛЖ без увеличения массы миокарда ЛЖ, то есть концентрическое ремоделирование ЛЖ.

Одной из интересных находок явилась высокая частота маскированной АГ (67% обследованных), фенотипа гипертонии, диагностируемого у пациентов с нормальными значениями офисного АД и повышенными значениями амбулаторного АД. Это может быть объяснено тем, что медиана возраста обследованной популяции составила 23 года, а распространенность маскированной АГ среди молодых пациентов выше, чем среди лиц среднего возраста. Таким образом, еще раз подтверждена ценность дополнения клинического измерения АД суточным мониторингом АД у молодых лиц.

В рутинной практике диспансеризация здоровых лиц не предполагает выполнение суточного мониторинга АД, между тем при маскированной АГ гораздо чаще выявляются нарушения углеводного, липидного обмена и бессимптомное поражение органов-мишеней по сравнению с лицами с истинной нормотонией [18, 19]. В связи с этим нами проведен анализ частоты встречаемости инсулинорезистентности по индексу  $HOMA-IR$ , которая оказалась достаточно высокой — каждый пятый имел признаки нарушения чувствительности тканей к инсулину. Определение инсулина не входит в рутинное обследование пациента с АГ, что не позволяет рассчитывать индекс  $HOMA-IR$ , потому необходим поиск новых скрининговых тестов для оценки чувствительности тканей к инсулину. К таким новым инструментам относятся индексы  $TyG$  и  $METS-IR$ , рассчитываемые по показателям липидного спектра и гликемии. Предиктивная ценность индекса  $TyG$  продемонстрирована в исследовании da Silva A, et al. — частота симптомной ИБС была на 16% выше в верхнем тертиле индекса  $TyG$  ( $9,9\pm 0,5$ ) по сравнению с нижним тертилем ( $8,3\pm 0,3$ ) [20].

Влияние инсулинорезистентности на структурно-функциональные параметры миокарда подтверждено в ряде клинических исследований. Так, в двух поперечных популяционных исследованиях обнаружена взаимосвязь степени повышения инсулинорезистентности, оцененной по индексу  $HOMA-IR$ , с выраженностью ГЛЖ, рассчитанной по результатам

MPT [21, 22]. В другом крупном поперечном исследовании подтверждена ассоциация более высоких значений индекса HOMA-IR со снижением глобального продольного стрейна ЛЖ, причем связь не зависела от наличия ожирения [23]. Lin JL, et al. (2018), подтвердив связь инсулинорезистентности с ремоделированием ЛЖ в китайской популяции, также не обнаружили отличий в группах и ИМТ выше и ниже 23 кг/м<sup>2</sup> [24]. В исследовании CARDIA, где анализировали когорту молодых лиц, именно в группе нарушения толерантности к глюкозе по сравнению с группой нормогликемии отмечена наибольшая относительная толщина стенок ЛЖ и наименьшие значения глобального продольного стрейна ЛЖ при выполнении эхокардиографии через 25 лет после первоначального обследования [13]. К ограничениям исследования CARDIA можно отнести проведение сравнительного статистического анализа параметров ремоделирования ЛЖ лишь в группах, отличающихся степенью нарушения метаболизма глюкозы (нормогликемия, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет) без оценки влияния инсулинорезистентности. Проспективный анализ динамики параметров ремоделирования ЛЖ в зависимости от наличия или отсутствия инсулинорезистентности выполнен Cauwenberghs N, et al. [25]. В нем продемонстрировано, что более высокие уровни инсулина и его повышение в течение 5-летнего периода наблюдения у лиц среднего возраста ассоциировались с более выраженным нарушением деформации ЛЖ, оцененного по глобальному продольному стрейну, и снижением фракции выброса ЛЖ, а также ухудшением диастолической функции ЛЖ ( $E/e'$ ), повышением индекса массы миокарда ЛЖ. Для подтверждения справедливости подобных тенденций в когорте молодых лиц с предгипертонией и АГ необходимо проведение дополнительных исследований.

В нашей работе при делении группы по квартилям индексов METS-IR и TuG отмечено нарастание ОТС от группы с наименьшими значениями индексов к группе с наибольшими, причем у группы верхнего квартиля индекса TuG определялось достоверно более значимое снижение деформации ЛЖ. Подобная закономерность подтверждена и в корреляционном анализе, при котором обнаружены ассоциации ТМЖП, ТЗСЛЖ, ОТС и ГПСС ЛЖ с индексами METS-IR и TuG, а индекса HOMA-IR с ОТС и ТЗСЛЖ ЛЖ. При меньшей силе взаимосвязей индекса TuG со структурными показателями, корреляция индекса с ГПСС ЛЖ оказалась более сильной при большем уровне статистической значимости по сравнению с METS-IR и, тем более с HOMA-IR, у которого связь с ГПСС ЛЖ была незначительной. Важным вопросом является, что же определяет развитие ранних признаков ремоделирования ЛЖ у лиц с АГ молодого возраста в большей степени — ожирение или инсулинорези-

стентность. В обследованной нами популяции в группе без инсулинорезистентности и ожирения значения ОТС и ГПСС ЛЖ были минимальными, достоверно последовательно повышаясь от группы ожирения без инсулинорезистентности к группе инсулинорезистентности без ожирения, являясь максимальными в группе с наличием обоих факторов. В обследованной группе лиц с предгипертонией и АГ отмечалась достаточно высокая частота абдоминального ожирения — 32%, при том что ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> регистрировался у 17% пациентов. При этом включение ОТ в регрессионную модель оценки роли индекса TuG в развитии ранних структурно-функциональных изменений миокарда ЛЖ не снижало его прогностической ценности, индекс TuG остается независимым предиктором уменьшения глобальной продольной деформации ЛЖ у молодых лиц с АГ.

Современная парадигма снижения риска ССС делает акцент на раннюю, доклиническую диагностику заболеваний сердечно-сосудистой системы и первичную профилактику осложнений. Тем не менее актуальные алгоритмы терапевтического вмешательства разработаны лишь для пациентов с уже развившимися заболеваниями. Исключения составляют рекомендации по отказу от курения, польза которого убедительно доказана, и коррекции дислипидемии, причем назначение гиполипидемической терапии сопровождается снижением риска ССС лишь на 30% [26]. Ряд исследователей объясняют сохранение остаточного риска на фоне терапии статинами именно наличием снижения чувствительности к инсулину [27-30]. Известно, что задолго до развития симптомных сердечно-сосудистых заболеваний начинаются процессы ремоделирования миокарда. Важную роль в появлении и прогрессировании поражения миокарда — метаболической кардиомиопатии — может играть инсулинорезистентность. Нечувствительные к инсулину кардиомиоциты в условиях ишемии, повышенной нагрузки давлением, повреждения миокарда хуже поглощают глюкозу и не способны переключить метаболизм с окисления жирных кислот на более энергетически эффективное окисление глюкозы, ограничивая возможности миокарда к адаптации [31]. Компенсаторное усиление метаболизма жирных кислот сопровождается повышенным потреблением кислорода, снижением эффективности работы кардиомиоцитов и развитием липотоксичности, ухудшением свободно-радикального профиля, развитием субклинического воспаления, микро- и макроваскулопатии [32, 33]. В связи с этим современные клинические рекомендации делают акцент на раннее выявление и профилактику таких факторов риска, как АГ, ожирение, нарушения углеводного обмена [34]. Требуются дополнительные проспективные исследования, изучающие перспективы немедикаментозной и медикаментозной кор-

рекции АГ и инсулинорезистентности у лиц молодого возраста с начальными степенями повышения АД.

### Заключение

В когорте молодых лиц с АГ и высоким нормальным АД отмечается высокая частота как инсулинорезистентности, метаболических нарушений, так и ранних признаков ремоделирования ЛЖ и субклинического снижения его систолической функции. Индекс инсулинорезистентности TuG, доступный для расчета на основании рутинного биохимического обследования, является независимым фактором, влияющим на глобальную продольную деформацию ЛЖ в популяции молодых лиц с предгипертонией и АГ. Данный индекс сохраняет свою значимую предска-

тельную ценность в отношении снижения ГПСС ЛЖ даже при включении в уравнение регрессии ОТ. Поскольку ранние нарушения углеводного обмена могут вносить весомый вклад в прогрессирование сердечно-сосудистой патологии они должны учитываться при разработке профилактических стратегий. Требуются проспективные исследования для изучения эффективности назначения антигипертензивной терапии молодым лицам с АГ и нарушением продольной деформации ЛЖ в отношении снижения риска ССС.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

### Литература/References

1. Yano Y, Reia JP, Colangelo LA, et al. Association of Blood Pressure Classification in Young Adults Using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline With Cardiovascular Events Later in Life. *JAMA*. 2018;320(17):1774-82. doi:10.1001/jama.2018.13551.
2. Sullivan JM, Vander Zwaag RV, el-Zeky F, et al. Left ventricular hypertrophy: effect on survival. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993;22:508-13.
3. Mechanick JL, Garber AJ, Grunberger G, et al. Dysglycemia-based chronic disease: An American Association of Clinical Endocrinologists Position Statement. *Endocr Pract.* 2018;24:995-1011. doi:10.4158/PS-2018-0139.
4. Edwardsen T, Rosen BD, Pan L, et al. Regional diastolic dysfunction in individuals with left ventricular hypertrophy measured by tagged magnetic resonance imaging — the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) Am Heart J. 2006;151:109-14.
5. Matthews DR. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9.
6. Simental-Mendia LE, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008;6:299-304. doi:10.1089/met.2008.0034.
7. Bello-Chavolla O, Almeda-Valdes P, Gomez-Velasco D, et al. METS-IR, a Novel Score to Evaluate Insulin Sensitivity, Is Predictive of Visceral Adiposity and Incident Type 2 Diabetes. *Eur J Endocrinol* 2018;178(5):533-44. doi:10.1530/EJE-17-0883. Epub 2018 Mar 13.
8. Devereux RB, Alonso DR, Lutas EM, et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol*. 1986;57:450-8.
9. Ganau A, Devereux RB, Roman MJ, et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *JACC*. 1992;19(7):1550-8.
10. Negishi K, Negishi T, Kurosawa K, et al. Practical guidance in echocardiographic assessment of global longitudinal strain. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(4):489-92. doi:10.1016/j.jcmg.2014.06.013. Epub 2014 Aug 13.
11. Sundstrom J, Neovius M, Tynelius P. Association of blood pressure in late adolescence with subsequent mortality: cohort study of Swedish male conscripts. *BMJ*. 2011;342:d643. doi:10.1136/bmj.d643.
12. Williams B. High blood pressure in young people and premature death. *BMJ*. 2011;342:d1104. doi:10.1136/bmj.d1104.
13. Kishi S, Gidding SS, Reis JP, et al. Association of insulin resistance and glycemic metabolic abnormalities with LV structure and function in middle age: the CARDIA study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:105-14. doi:10.1016/j.jcmg.2016.02.033. Epub 2016 Aug 17.
14. Vishram JK, Borglykke A, Andreassen AH, et al. Impact of age on the importance of systolic and diastolic blood pressures for stroke risk: the MONICA, Risk, Genetics, Archiving, and Monograph (MORGAM) project. *Hypertension*. 2012 Nov;60(5):1117-23. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201400. Epub 2012 Sep 24.
15. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, et al. Hypertension Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blockers. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20;354(16):1685-97. Epub 2006 Mar 14.
16. Navarini S, Bellsham-Revell H, Chubb H, et al. Myocardial deformation measured by 3-Dimensional speckle tracking in children and adolescents with systemic arterial hypertension. *Hypertension*. 2017 Dec;70(6):1142-1147. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09574. Epub 2017 Oct 30.
17. Sengupta SP, Caracciolo G, Thompson C, et al. Early impairment of left ventricular function in patients with systemic hypertension: New insights with 2-dimensional speckle tracking echocardiography. *Indian Heart J*. 2013 Jan-Feb;65(1):48-52. doi:10.1016/j.ihj.2012.12.009. Epub 2012 Dec 26.
18. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. Long-term risk of mortality associated with selective and combined elevation in office, home, and ambulatory blood pressure. *Hypertension*. 2006 May;47(5):846-53. Epub 2006 Mar 27.
19. Tientcheu D, Ayers C, Das SR, et al. Target Organ Complications and Cardiovascular Events Associated With Masked Hypertension and White-Coat Hypertension: Analysis From the Dallas Heart Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Nov 17;66(20):2159-2169. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.007.
20. da Silva A, Caidas A, Hermsdorff H, et al. Triglyceride-glucose index is associated with symptomatic coronary artery disease in patients in secondary care. *Cardiovasc Diabetol*. 2019 Jul 11;18(1):89. doi:10.1186/s12933-019-0893-2.
21. Velagaleti RS, Gona P, Chuang ML, et al. Relations of insulin resistance and glycemic abnormalities to cardiovascular magnetic resonance measures of cardiac structure and function: the Framingham Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010 May;3(3):257-63. doi:10.1161/CIRCIMAGING.109.911438. Epub 2010 Mar 5.
22. Shah RV, Abbasi SA, Heydari B, et al. Insulin resistance, subclinical left ventricular remodeling, and the obesity paradox: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr 23;61(16):1698-706. doi:10.1016/j.jacc.2013.01.053.
23. Ho JE, McCabe EL, Wang TJ, et al. Cardiometabolic traits and systolic mechanics in the community. *Circ Heart Fail*. 2017 May;10(5). pii: e003536. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.116.003536.
24. Lin JL, Sung KT, Su CH, et al. Cardiac structural remodeling, longitudinal systolic strain and torsional mechanics in lean and nonlean dysglycemic Chinese adults. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2018 May;11(5):e007047. doi:10.1161/CIRCIMAGING.117.007047.
25. Cauwenberghs N, Knez J, Thijs L, et al. Relation of Insulin Resistance to Longitudinal changes in Left Ventricular Structure and Function in a General Population. *J Am Heart Assoc*. 2018 Mar 24;7(7). pii: e008315. doi:10.1161/JAHA.117.008315.
26. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005;366:1267-78.
27. Rewers M, Zaccaro D, D'Agostino R, et al. Insulin Resistance Atherosclerosis Study Investigators. Insulin sensitivity, insulinemia, and coronary artery disease: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care*. 2004;27:781-7.
28. Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, et al. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(12):e52036. doi:10.1371/journal.pone.0052036. Epub 2012 Dec 28.
29. Rewers M, Zaccaro D, D'Agostino HG, et al. Insulin sensitivity and atherosclerosis: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators. *Circulation* 1996;93:1809-17.
30. Saad MF, Rewers M, Selby J, et al. Insulin resistance and hypertension: the Insulin Resistance Atherosclerosis study. *Hypertension*. 2004;43:1324-31.
31. Velez M, Kohli S, Sabbah HN. Animal models of insulin resistance and heart failure. *Heart Fail Rev*. 2014 Jan;19(1):1-13. doi:10.1007/s10741-013-9387-6.
32. Witteles RM, Fowler MB. Insulin-resistant cardiomyopathy clinical evidence, mechanisms, and treatment options. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Jan 15;51(2):93-102. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.021
33. Nishida K, Otsu K. Inflammation and metabolic cardiomyopathy. *Cardiovasc Res*. 2017 Mar 15;113(4):389-398. doi:10.1093/cvr/cvx012.
34. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACCF/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA guidelines for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Aug 8;70(6):776-803. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.025. Epub 2017 Apr 28.