

**Метаболический синдром, риск общей и сердечно-сосудистой смертности по данным четырнадцатилетнего проспективного когортного исследования в Сибири**Симонова Г. И.<sup>1</sup>, Мустафина С. В.<sup>1</sup>, Рымар О. Д.<sup>1</sup>, Щербакова Л. В.<sup>1</sup>, Никитенко Т. М.<sup>1</sup>, Бобак М.<sup>2</sup>, Малютин С. К.<sup>1</sup>**Цель.** Изучить риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и всех причин при метаболическом синдроме (МС) по данным четырнадцатилетнего проспективного когортного исследования в Сибири.**Материал и методы.** На материале российской ветви проекта HAPIEE в популяционной когорте, обследованной в 2003-2005 гг, проведена оценка частоты смерти от всех причин по 2017 гг у 9281 человек. Программа базового исследования включала измерение артериального давления (АД), антропометрию, биохимическое исследование. Средний период наблюдения — 13,6 лет. Фатальные случаи в изучаемой когорте были идентифицированы путем выкопировки данных из «Медицинских свидетельств о смерти» за период с 01.02.2003 по 31.12.2017 гг, полученных в Отделе регистрации актов гражданского состояния. Также собирали информацию о фатальных событиях в когорте в серии повторных скринингов и почтовых опросов. Сердечно-сосудистая смерть (ССС) была установлена в соответствии с кодами МКБ-10: I (0-99).**Результаты.** Частота смерти от всех причин у лиц с МС составила 16,6% — 751 случаев (25,1% у мужчин и 11,5% у женщин) и была на 20-30% выше, чем при отсутствии МС. Частота смерти от ССЗ у лиц с МС составила 12,6% — 572 случая (20,5% у мужчин и 8,9% у женщин) и была на 30% выше, чем при отсутствии МС. При мультивариантном Соx-регрессионном анализе выявлено, что из всех компонентов, входящих в МС, ведущую роль в увеличении риска общей смерти играет повышенное АД  $\geq 135/80$  мм рт.ст.: отношение рисков (ОР)=1,7 (1,4;2,1) — у мужчин, ОР=2,2 (1,7;2,8) — у женщин. Аналогичные данные получены по ССС: ОР=2,2 (1,5;3,0) у мужчин и ОР=2,8 (1,8;4,3) — у женщин. В мужской выборке уже при наличии 1 компонента МС растет риск общей и ССС в  $\geq 2,0$  раза, в женской выборке риск ССС при наличии 2-4 компонентов МС увеличивается в 3 раза, при 5 — в 4.**Заключение.** В исследованной популяционной когорте частота смерти от ССЗ и всех причин за 14 лет наблюдения у лиц с МС на 25-30% выше, чем без МС. Риск ССС и общей смерти при МС сопоставим с риском при наличии АД  $\geq 135/80$  мм рт.ст. С увеличением количества компонентов МС от 1 до 5 растет риск общей и ССС.**Ключевые слова:** метаболический синдром, риск, частота, смерть от всех причин, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, когорта.**Отношения и деятельность.** Проект HAPIEE поддержан грантами Wellcome Trust, UK064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z, грантом РНФ 14-45-00030. Настоящий анализ поддержан грантом РНФ № 20-15-00371 и бюджетной темой темы НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН ГЗ № 0324-2018-0001, Рег. № АААА-А17-117112850280-2.**Благодарности.** Авторы выражают признательность Е. Г. Веревкину за гармонизацию баз данных; Н. Pikhart, A. Peasey, M. Holmes, D. Steffler за ценные советы при планировании статьи и обсуждении результатов.<sup>1</sup> Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институтцитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия; <sup>2</sup> Университетский колледж Лондона, Лондон, Великобритания.

Симонова Г. И.\* — г.н.с., д.м.н., лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0002-4030-6130, Мустафина С. В. — с.н.с., д.м.н. лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0003-4716-876X, Рымар О. Д. — в.н.с., д.м.н., зав. лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0003-4095-0169, Щербакова Л. В. — с.н.с. лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9270-9188, Никитенко Т. М. — к.м.н., с.н.с. лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0002-3828-1077, Бобак М. — профессор эпидемиологии, зам. руководителя отдела эпидемиологии и общественного здоровья, ORCID: 0000-0002-2633-6851, Малютин С. К. — д.м.н., профессор, зав. лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-6539-0466.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
g.simonova2019@gmail.com

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ГТГ — гипертриглицеридемия, гипоХС-ЛВП — гипохолестеринемия липопротеидов высокой плотности, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеиды высокой плотности, МС — метаболический синдром, НУО — нарушение углеводного обмена, ОТ — окружность талии, ОР — отношение рисков, ОХС — общий холестерин, ОШ — отношение шансов, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая смерть, ТГ — триглицериды, РКО — Российское кардиологическое общество, ХС-ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, RR — относительный риск.

**Рукопись получена** 03.04.2020**Рецензия получена** 18.05.2020**Принята к публикации** 20.05.2020**Для цитирования:** Симонова Г. И., Мустафина С. В., Рымар О. Д., Щербакова Л. В., Никитенко Т. М., Бобак М., Малютин С. К. Метаболический синдром, риск общей и сердечно-сосудистой смертности по данным четырнадцатилетнего проспективного когортного исследования в Сибири. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(6):3821. doi:10.15829/1560-4071-2020-3821

## Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular and all-cause mortality: data of 14-year prospective cohort study in Siberia

Simonova G. I.<sup>1</sup>, Mustafina S. V.<sup>1</sup>, Rymar O. D.<sup>1</sup>, Shcherbakova L. V.<sup>1</sup>, Nikitenko T. M.<sup>1</sup>, Bobak M.<sup>2</sup>, Malyutina S. K.<sup>1</sup>

**Aim.** To study the risk of cardiovascular and all-cause mortality in patients with metabolic syndrome (MS) according to a 14-year prospective cohort study in Siberia.

**Material and methods.** Based on the data from the Russian arm of the HAPIEE project, we assessed all-cause deaths occurred by 2017 in the population cohort examined at baseline in 2003-2005 (n=9273). The baseline examination included the assessment of blood pressure (BP), anthropometry, levels of fasting triglycerides, high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and blood glucose. The fatal cases in the studied cohort were identified from "Medical death certificates" for the period from February 1, 2003 to December 31, 2017, based on data from the Department of Civil Registration of Death Acts. Cardiovascular death was established using the International Classification of Diseases, the 10th revision (ICD-10): I (0-99).

**Results.** The mortality rate in subjects with MS was 16,6% — 751 deaths (25,1% in men and 11,5% in women), and it was 20-30% higher than in those without MS. Cardiovascular mortality in subjects with MS was 12,6% — 572 deaths (20,5% in men and 8,9% in women), and it was nearly 30% higher than in those without MS. Multivariable Cox regression revealed that among the components of MS, the elevated BP level even with BP  $\geq$ 135/80 mm Hg had the major impact on increasing the risk of all-cause mortality (HR=1,7 (1,4; 2,1) in men; HR=2,2 (1,7; 2,8) in women) and increasing the risk of cardiovascular mortality (HR=2,2 (1,5; 3,0) in men and HR=2,8 (1,8; 4,3) in women). Among men, already 1 component of MS increased the risk of cardiovascular and all-cause mortality by 2,0 or more times; among women, 2-4 components of MS increased the risk of death by 3 times, and 5 components — by 4.

**Conclusion.** In the studied population sample, cardiovascular and all-cause mortality during the 14-year follow-up in individuals with MS was about 25-30% higher compared to those without MS. The risk of cardiovascular and all-cause deaths in subjects with MS is comparable to the risk in case of blood pressure  $\geq$ 135/80 mm Hg. With an increase in the number of MS components from 1 to 5, the risk of all-cause and cardiovascular death increases.

**Key words:** metabolic syndrome, risk, frequency, all-cause death, cardiovascular death, cohort.

**Relationships and Activities.** The HAPIEE project was supported by Wellcome Trust grants (UK064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z), Russian Science Foundation grant (№ 14-45-00030). This analysis was supported by the Russian Science Foundation grant (№ 20-15-00371) and the Institution of Internal and Preventive Medicine (№ 0324-2018-0001, Reg. № AAAA-A17-117112850280-20).

**Acknowledgments.** The authors are grateful to E.G. Verevkin for data harmonization; to H. Pikhart, A. Peasey, M. Holmes, D. Steffer for valuable advice when planning an article and discussing the results.

**Relationships and Activities:** none.

<sup>1</sup>Research Institute of Therapy and Preventive Medicine — a branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Novosibirsk, Russia; <sup>2</sup>University College London, London, UK.

Simonova G. I.\* ORCID: 0000-0002-4030-6130, Mustafina S. V. ORCID: 0000-0003-4716-876X, Rymar O. D. ORCID: 0000-0003-4095-0169, Shcherbakova L. V. ORCID: 0000-0001-9270-9188, Nikitenko T. M. ORCID: 0000-0002-3828-1077, Bobak M. ORCID: 0000-0002-2633-6851, Malyutina S. K. ORCID: 0000-0001-6539-0466.

\*Corresponding author:  
g.simonova2019@gmail.com

**Received:** 03.04.2020 **Revision Received:** 18.05.2020 **Accepted:** 20.05.2020

**For citation:** Simonova G. I., Mustafina S. V., Rymar O. D., Shcherbakova L. V., Nikitenko T. M., Bobak M., Malyutina S. K. Metabolic syndrome and the risk of cardiovascular and all-cause mortality: data of 14-year prospective cohort study in Siberia. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(6):3821. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3821

Метаболический синдром (МС) является серьезной проблемой общественного здравоохранения из-за его высокой распространенности среди населения, значительного влияния на развитие сахарного диабета (СД) 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и на преждевременную смертность населения. Поскольку МС не включает в себя ряд таких весомых факторов риска ССЗ и других неинфекционных заболеваний, как курение, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛНП), он, по мнению Grundy S, не является адекватным инструментом оценки глобального риска. Главная задача диагностики МС — выявление групп риска для более тщательного обследования, интенсивного вмешательства с коррекцией образа жизни и назначением медикаментозного лечения компонентов МС [1]. В научном плане открытым остается вопрос о том, имеет ли большую прогностическую значимость общий кластер МС, по сравнению с его отдельными компонентами, для прогнозирования преждевременной смерти от всех причин и ССЗ.

Этот вопрос важен потому, что, например, шкала SCORE предназначена для возрастного диапазона 40-65 лет, то есть имеет возрастные ограничения. Она не позволяет рассчитывать риски фатальных ССЗ при предиабете или регипертонии, не учитывает некоторые "старые" и "новые" факторы риска, такие как ХС-ЛНП, абдоминальное ожирение (АО), гипертриглицеридемия (ГТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП). В ряде исследований, где изучалась связь между МС и смертью от всех причин или ССЗ, сообщалось, что МС увеличивает риск смерти от всех причин [2, 3] и от ССЗ [4]. В других — риск при МС не превышал уровни риска отдельных его компонентов [5, 6]. Изучение ассоциации МС с риском смерти от всех причин и ССЗ, включая злокачественные новообразования, представляется весьма перспективным направлением в связи с противоречивыми литературными данными, с одной стороны, и явным недостатком популяционных данных в этой области в России, с другой.

Цель: изучить риск смерти от ССЗ и всех причин при МС по данным четырнадцатилетнего проспективного когортного исследования в Сибири.

### Материал и методы

Объектом исследования явилась представительная популяционная выборка жителей 45-69 лет двух административных районов г. Новосибирска, типичных как для Новосибирска, так и для других крупных промышленных городов Сибири. Работа выполнена на материале российской ветви международного исследования НАРИЕЕ: “Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе” (фонд Welcome Trust, Великобритания).

Выборка была сформирована на основе избирательных списков с использованием таблиц случайных чисел. Общий объем выборки из генеральной совокупности определен протоколом проекта НАРИЕЕ. С 2003 по 2005гг сотрудниками НИИ терапии СО РАМН проведено обследование 9360 мужчин и женщин в указанном возрасте (принципиальные исследователи новосибирского центра — акад. Ю.П. Никитин, проф., С.К. Малютина). Отклик составил 61% [7]. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинской Декларации. Протокол получил одобрение локального этического комитета НИИ терапии СО РАМН. Всеми обследуемыми предварительно подписано информированное согласие на участие в исследовании.

Распространенность МС и его компонентов оценена по критериям JIS (2009). По этим дефинициям МС устанавливали при наличии 3 из следующих компонентов: АО при окружности талии (ОТ)  $\geq 94$  см для мужчин европейской расы и  $\geq 80$  см для европейских женщин, триглицериды (ТГ)  $\geq 1,7$  ммоль/л; ХС-ЛВП  $< 1,0$  ммоль/л у мужчин и  $1,3$  ммоль/л у женщин или предшествующая гиполипидемическая терапия; артериальное давление (АД)  $\geq 130/85$  мм рт.ст. или предшествующая антигипертензивная терапия; гликемия  $\geq 5,6$  ммоль/л или наличие СД 2 типа.

Программа исследования описана ранее [7] и включала: оценку социально-демографических данных, измерение АД, антропометрию, определение в крови натошак ряда биохимических параметров, в частности, уровней ТГ, ХС-ЛВП, глюкозы крови.

Период наблюдения составил в среднем 13,6 лет ( $SD=0,69$ ,  $\min -12,5$  лет,  $\max -15,0$  лет). Фатальные случаи в изучаемой когорте были идентифицированы путем комбинации нескольких источников информации. Проводили выкопировку данных из “Медицинских свидетельств о смерти” за период с 01.02.2003 по 31.12.2017гг, полученных в Отделе регистрации актов гражданского состояния о смерти по городу Новосибирску (ЗАГС). Также собирали информацию о фатальных событиях при проведении повторных скринингов в 2006-2008гг и 2015-2017гг и двух почто-

вых опросов. Причины общей и сердечно-сосудистой смерти (ССС) были установлены в соответствии с кодами Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Общее число случаев смерти от всех причин и от ССЗ, а также доля смертей от ССЗ определялась у 9281 человек, имеющих полную информацию для настоящего анализа.

АД измеряли трижды с интервалом в 2 мин на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с помощью автоматического тонометра Omron M5-I с регистрацией среднего значения 3 измерений. Выясняли информированность участников скрининга о наличии у них ранее повышенного АД и о приеме гипотензивных препаратов в течение последних 2 нед. Лица с диагностированной ранее АГ, но с нормотонией на скрининге, в случаях приема препаратов снижающих АД, были также учтены как больные с артериальной гипертензией (АГ). АГ по критериям МС регистрировали при уровнях систолического АД (САД)  $\geq 130$  мм рт.ст. и/или диастолического АД (ДАД)  $\geq 85$  мм рт.ст.

Рост измеряли вертикальным ростометром. Определение массы тела производили с помощью рычажных весов. Для дальнейшего анализа использовали показатель индекса массы тела (ИМТ) — индекс Кетле, который рассчитывали по формуле:  $ИМТ (кг/м^2) = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$ . ИМТ  $\geq 30$   $кг/м^2$  оценивали как ожирение. Определение ОТ производили сантиметровой лентой, накладывая ее горизонтально по середине между нижним краем реберной дуги и крестцовым отделом подвздошной кости.

Кровь для биохимических исследований брали путем венепункции с помощью вакутейнеров натошак после 12-часового воздержания от приема пищи. Содержание ТГ и ХС-ЛВП определяли энзиматическими методами на автоанализаторе “KoneLab 30i” (ThermoFisher Scientific, США). Уровни глюкозы сыворотки крови натошак измеряли с использованием стандартных реактивов “Thermo Fisher” (Финляндия). Пересчет значений глюкозы сыворотки крови натошак в показатели плазмы крови проводили по формуле, предложенной экспертами Европейского общества кардиологов в 2007г:  $\text{глюкоза плазмы крови (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}$ .

Гипергликемия натошак диагностирована при уровнях глюкозы в плазме крови  $\geq 5,6$  ммоль/л (консенсус JIS, 2009).

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS (версия 13.0). С целью изучения характера распределения изучаемых параметров использовали тест Колмогорова-Смирнова на нормальность распределения. Значимость различий средних в группах для нормального распределения оценивали по критерию Стью-

Таблица 1

## Базовые демографические и клинические характеристики лиц с МС и без МС

Характеристики	Мужчины	Женщины	p	Мужчины	Женщины	p
	Есть МС, n=4536			Нет МС, n=4745		
Возраст (лет)	58,9±6,9	59,2±6,9	0,065	57,9±7,1	56,5±7,1	<0,0001
ИМТ	29,6±4,0	32,3±5,3	<0,0001	24,6±3,5	27,4±5,1	<0,0001
ОТ	102,8±9,9	97,4±11,5	<0,0001	88,0±9,8	84,7±12,0	<0,0001
САД	152,0±22,7	151,7±25,1	0,716	139,1±22,6	135,7±24,6	<0,0001
ДАД	95,7±12,6	94,3±12,7	<0,0001	87,4±12,8	85,7±13,0	<0,0001
Глюкоза плазмы крови	6,8±2,1	6,5±2,0	<0,0001	5,5±1,0	5,3±0,7	<0,0001
ТГ	2,0±1,0	1,9±1,0	0,007	1,1±0,4	1,2±0,3	0,330
ОХС	6,4±1,2	6,7±1,4	<0,0001	5,7±1,1	6,2±1,2	<0,0001
ХС-ЛВП	1,4±0,3	1,7±0,3	<0,0001	1,6±0,4	1,5±0,3	<0,0001

Таблица 2

## Частота смерти от ССЗ и всех причин у лиц с МС и без МС

Причины смерти	Пол	Есть МС, n=4536		Нет МС, n=4745		P <sub>МС+МС-</sub>	
		Смерти n (%)	n	%	n		%
Смерть от всех причин, n=1432	Женщины	n=497 (9,8%)	325	11,5	172	7,8	<0,0001
	Мужчины	n=935 (22,1%)	426	25,1	509	20,2	<0,0001
P <sub>м/ж</sub>			<0,0001		<0,0001		
Смерть от ССЗ, n=1046	Женщины	n=372 (7,6%)	244	8,9	128	5,9	<0,0001
	Мужчины	n=674 (17%)	328	20,5	346	14,6	<0,0001
P <sub>м/ж</sub>			<0,0001		<0,0001		

дента. При ненормальном распределении применяли непараметрические критерии. Анализ риска событий проводили с помощью Cox-регрессии в возраст-стандартизованной модели и серии мультивариантных моделей. Ковариаты включали: ГТГ, гипохолестеринемиию липопротеидов высокой плотности (гипоХС-ЛВП), гипергликемию, АД  $\geq 130/85$  мм рт.ст., АО, возраст. Критический уровень значимости p принимался  $<0,05$ .

Проект НАРПЕЕ поддержан грантами Wellcome Trust, UK064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z, грантом РФФИ 14-45-00030. Настоящий анализ поддержан грантом РФФИ № 20-15-00371 и бюджетной темой НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН ГЗ № 0324-2018-0001, Рег. № АААА-А17-117112850280-2.

## Результаты

В международном эпидемиологическом проекте НАРПЕЕ получены данные о высокой распространенности МС в Сибири. Среди населения в возрасте 45-69 лет в обследованной популяционной выборке по критериям JIS (2009) частота МС составила 49% со значительными гендерными и возрастными вариациями. В женской популяции МС распространен в 1,4 раза чаще, чем в мужской, и составляет, соответственно, 56,1 и 40,2%. В каждом пятилетнем возрастном диапазоне от 45-49 до 65-69 лет происходит статистически значимое увеличение распространенности

МС: от 33,2 до 44,1% — у мужчин и от 40,0 до 66,2% — у женщин.

В рамках исследования сформирована группа лиц с МС 4536 человек, группу сравнения составили 4745 человек без МС.

Основные характеристики подгрупп с МС и без представлены в таблице 1. У мужчин с МС значимо выше, чем у женщин, были средние значения ОТ, ДАД, глюкозы плазмы крови, ТГ, однако у женщин — выше среднее значение ИМТ. В подгруппе без МС констатированы аналогичные закономерности: средние значения ОТ, САД, ДАД, глюкозы плазмы крови, ХС-ЛВП у мужчин были выше, чем у женщин. Средние значения ИМТ и общего холестерина (ОХС) у мужчин без МС — ниже, чем у женщин (табл. 1). Обращает на себя внимание то, что у женщин без МС среднее значение ИМТ находится в диапазоне критериев избытка массы тела. Показатели ОХС — выше критериев, рекомендованных Российским кардиологическим обществом (РКО) как у мужчин, так и у женщин. У лиц обоего пола средние уровни САД и ДАД категорируются как “прегипертензия”.

За период 2003-2017гг (в среднем 13,6 лет) при проспективном наблюдении исходной популяционной выборки 45-69 лет (9360 чел., в анализ включено 9281 чел.) зарегистрировано 1447 случаев смерти от всех причин, что составило 15,5%, среди мужчин умерло 945 человек (22,2%) и 502 (9,9%) — среди женщин.

Таблица 3

**Риск смерти от всех причин и ССЗ в зависимости от МС и его компонентов по данным возраст-стандартизованного Соx-регрессионного анализа**

Переменные	Мужчины		Женщины	
	ОР (95% ДИ)*	p	ОР (95% ДИ)*	p
<b>Смерть от всех причин</b>				
Лица без МС	1,0		1,0	
ГТГ	1,2 (1,0;1,4)	0,011	1,1 (0,9;1,3)	0,387
гипоХС-ЛВП	1,2 (0,9;1,5)	0,096	1,2 (1,0;1,5)	0,035
Гипергликемия $\geq 5,6$ ммоль/л	1,2 (0,9;1,3)	0,078	1,2 (0,96;1,4)	0,115
Гипергликемия $\geq 7,0$ ммоль/л	1,3 (1,0;1,52)	0,014	1,9 (1,6;2,4)	0,0001
АД $\geq 130/85$ мм рт.ст.	1,7 (1,4;2,1)	0,0001	2,2 (1,6;3,0)	0,0001
АО JIS	1,1 (0,95;1,2)	0,214	1,2 (0,95;1,6)	0,111
АО NCEP ATR III	1,3 (1,2;1,5)	0,0001	1,2 (0,97;1,4)	0,097
CutOff (ОТ $\geq 95$ см)	1,1 (0,96;1,2)	0,166	1,4 (1,2;1,6)	0,0001
МС	1,2 (1,1;1,4)	0,005	1,2 (0,97;1,4)	0,100
<b>Смерть от ССЗ</b>				
Лица без МС	1,0		1,0	
ГТГ	1,3 (1,1;1,5)	0,001	1,0 (0,8;1,3)	0,749
ГипоХС-ЛВП	1,3 (0,98;1,7)	0,062	1,2 (0,9;1,5)	0,209
Гипергликемия	1,1 (0,97;1,3)	0,129	1,2 (0,9;1,4)	0,172
Гипергликемия $\geq 7,0$ ммоль/л	1,5 (1,2;1,8)	0,0001	2,1 (1,6;2,7)	0,0001
АД $\geq 130/85$ мм рт.ст.	2,3 (1,8;2,9)	0,0001	2,8 (1,8;4,3)	0,0001
АО JIS	1,2 (1,0;1,4)	0,028	1,2 (0,9;1,6)	0,300
АО NCEP ATR III	1,4 (1,2;1,7)	0,0001	1,2 (0,97;1,5)	0,079
CutOff (ОТ $\geq 95$ см)	1,2 (1,0;1,4)	0,024	1,4 (1,5;1,7)	0,001
МС	1,3 (1,2;1,6)	0,0001	1,1 (0,9;1,4)	0,223

Примечание: \* — в модели каждый компонент стандартизован по возрасту.

Из общего числа умерших от всех причин 1046 случаев приходилось на ССЗ, в т.ч. 674 — у мужчин и 372 — у женщин. Следовательно, на долю ССС приходилось 72,3% у лиц обоего пола, 71,3% и 74,1% — у мужчин и женщин, соответственно, от числа всех смертей (табл. 2).

В анализ фатальных случаев в когортах с МС и без него были включены 9281 обследованных из 9360, т.к. в первичных данных у 79 человек (0,99%) имелись пропуски некоторых переменных. Это не позволило идентифицировать у них наличие или отсутствие МС и отнести к соответствующей подгруппе. В когорте с МС за 14 лет наблюдения зарегистрирован 751 случай смерти от всех причин, что составило 16,6% у лиц обоего пола (табл. 2). Доля умерших мужчин при МС была в выше, чем женщин, и составила 25,1 и 11,5%, соответственно. Среднее время дожития у женщин — 8,9, у мужчин — 7,7 лет.

Из 751 умершего от всех причин в когорте с МС зарегистрировано 572 фатальных сердечно-сосудистых события, что составило 12,6% от 4536 лиц обоего пола с МС, в мужской и женской когортах — 20,5 и 8,9%, соответственно. Среднее время дожития составило 7,3 года, у женщин — 8,6 лет. В мужской популяции с МС частота смерти от всех причин в 2,2

раза выше, чем у женщин, а от ССЗ — в 2,3 раза выше, чем у женщин.

При анализе фатальных случаев в рамках дизайна “случай-контроль” получены статистически значимые различия между двумя группами (с МС и без МС), как в частоте случаев смерти от всех причин, так и от ССЗ (табл. 2).

По данным возраст-стандартизованного Соx-регрессионного анализа риск смерти от всех причин у мужчин был значимо выше при наличии гипергликемии  $\geq 7,0$  ммоль/л, АГ, ГТГ и МС, у женщин — при гипергликемии  $\geq 7,0$  ммоль/л, гипоХС-ЛВП и АГ.

В мужской когорте риск ССС был повышен при наличии гипергликемии  $\geq 7,0$  ммоль/л, ГТГ, АГ, АО (табл. 3). У женщин риск ССС увеличивался при наличии гипергликемии  $\geq 7,0$  ммоль/л и АГ (в 2,8 раза).

Так как общим патогенетическим фактором для МС является АО, возникает вопрос, при каком показателе ОТ увеличивается риск общей или ССС? Дополнительно был проанализирован риск смерти при показателях ОТ  $\geq 102$  см у мужчин и  $\geq 88$  см у женщин. В возраст-стандартизованной модели показано, что ОТ  $> 102$  см у мужчин увеличивает риск как общей, так и ССС.

Таблица 4

**Риск смерти от всех причин и ССЗ в зависимости от МС  
и его компонентов по данным мультивариантного Соx-регрессионного анализа**

Переменные	Мужчины		Женщины	
	ОР (95% ДИ)*	p	ОР (95% ДИ)*	p
<b>Смерть от всех причин</b>				
Лица без МС	1,0		1,0	
ГТГ	1,1 (0,9;1,3)	0,295	1,2 (0,95;1,4)	0,147
ГипоХС-ЛВП	1,1 (0,9;1,4)	0,324	1,1 (0,87;1,5)	0,351
Гипергликемия	1,1 (0,9;1,2)	0,416	1,0 (0,86;1,2)	0,865
АД $\geq$ 130/85 мм рт.ст.	1,7 (1,4;2,1)	0,0001	2,2 (1,7;2,8)	0,0001
АО	1,0 (0,8;1,1)	0,520	1,0 (0,86;1,2)	0,831
Возраст	1,1 (1,1;1,1)	0,0001	1,1 (0,86;1,2)	0,0001
<b>Смерть от ССЗ</b>				
Лица без МС	1,0		1,0	
ГТГ	1,0 (0,8;1,2)	0,725	1,1 (1,1;1,2)	0,592
ГипоХС-ЛВП	1,2 (0,96;1,5)	0,110	1,1 (0,9;1,5)	0,338
Гипергликемия	1,1 (0,89;1,3)	0,439	1,1 (0,9;1,4)	0,424
АД $\geq$ 130/85 мм рт.ст.	2,2 (1,5;3,0)	0,0001	2,8 (1,8;4,3)	0,0001
АО	1,1 (0,8;1,4)	0,579	1,0 (0,8;1,4)	0,852
Возраст	1,1 (1,1;1,1)	0,0001	1,1 (1,1;1,2)	0,0001

**Примечание:** \* — стандартизация по возрасту, ГТГ, гипоХС-ЛВП, гипергликемия, АД  $\geq$ 130/85 мм рт.ст., АО.

Как у мужчин, так и у женщин значения ОТ  $\geq$ 95 см (пороговое значение ОТ для сибирской популяции, увеличивающее риск СД 2 типа) были ассоциированы с ростом фатальных сердечно-сосудистых случаев. У женщин данная отрезная точка увеличивает риск смерти от всех причин (табл. 3).

При оценке рисков в мультивариантной модели Соx-регрессионного анализа выявлено, что из всех компонентов, входящих в МС, ведущую роль в увеличении риска как общей, так и смерти от ССЗ оказывает АД  $\geq$ 130/85 мм рт.ст. (табл. 4).

При изучении связи количества компонентов МС и риска фатальных событий выявлено, что в мужской выборке риск смерти от всех причин был выше в 2 раза при наличии от 1 до 5 компонентов МС по сравнению с отсутствием компонентов МС; в женской выборке значимо повышается риск смерти от всех причин только при наличии всех 5 компонентов МС (табл. 5).

Сердечно-сосудистая смертность у мужчин увеличивается при наличии даже 1 компонента МС и становится максимальной у лиц с 4-компонентным МС. У женщин значимо наличие 2- и 5-компонентного МС, где риск развития ССС увеличивается в 4,2 раза (табл. 5), по сравнению с отсутствием МС.

### Обсуждение

Насколько нам известно, эпидемиологическое исследование в Новосибирске является первым в России проспективным когортным анализом риска общей и ССС в связи с МС.

**Таблица 5  
Риск смерти от всех причин и ССЗ  
в зависимости от количества компонентов МС**

Количество компонентов МС	Смерть от всех причин			
	Мужчины		Женщины	
	ОР (95% ДИ)*	p	ОР (95% ДИ)*	p
0 компонентов	1,0		1,0	
1 компонент	2,1 (1,5;3,1)	<0,001	1,3 (0,57;2,9)	0,533
2 компонента	2,2 (1,5;3,1)	<0,001	2,0 (0,95;4,4)	0,068
3 компонента	2,2 (1,6;3,2)	<0,001	1,8 (0,84;3,9)	0,130
4 компонента	2,7 (1,9;3,8)	<0,001	2,1 (0,99;4,6)	0,052
5 компонентов	2,3 (1,4;3,7)	<0,001	2,7 (1,2;5,9)	0,012
<b>Смерть от ССЗ</b>				
	Мужчины		Женщины	
0 компонентов	1,0		1,0	
1 компонент	2,7 (1,7;4,4)	<0,001	1,9 (0,6;6,3)	0,304
2 компонента	2,9 (1,8;4,7)	<0,001	3,2 (1,0;10,2)	0,047
3 компонента	3,3 (2,0;5,3)	<0,001	3,0 (0,9;9,2)	0,070
4 компонента	3,8 (2,4;6,3)	<0,001	3,0 (0,9;9,5)	0,065
5 компонентов	3,2 (1,7;5,8)	<0,001	4,2 (1,3;13,3)	0,017

**Примечания:** \* — в модели каждый компонент стандартизован по возрасту; 0 компонентов МС — референсная категория.

Опубликованная в 2010г работа по прогностической значимости МС и его отдельных компонентов в отношении этих причин смерти [8] проведена на селективной выборке 977 жителей Санкт-Петербурга 40-59 лет, обследованных в 1974г и находившихся под наблюдением в отношении конечных

точек в течение 30 лет. Целью первичного скрининга данного проекта являлось изучение липидного спектра крови и качества лечения гиполипидемическими средствами. МС, его компоненты и смертность в связи с ними была проанализирована после повторного обследования в 1997г на 15% выборке пациентов, у которых на первом скрининге было обнаружено повышение уровня липидов крови. Фактически был проведен субанализ смертности у лиц с нарушениями липидного обмена в сочетании с МС по критериям IDF.

Одно из первых в мире исследований по этой проблеме было проведено в 2002г среди 1209 мужчин 42-60 лет в Восточной Финляндии (Куопио), исходно не имевших ССЗ, рака и диабета [9]. В среднем за 11,4 лет наблюдения на 1209 обследованных было зарегистрировано 109 смертей (9%) от всех причин, в т.ч. 46 (3,8%) — от ССЗ. МС, выявленный по критериям Всемирной организации здравоохранения, был связан с увеличением смертности в 1,9-2,1 раза (в зависимости от груза его компонентов) от ССЗ и в 1,3-3,3 раза — от всех причин. При использовании дефиниций NCEP АТР III, по мнению авторов, МС менее последовательно предсказывал фатальные случаи ССС и общей смерти, по сравнению с данными Всемирной организации здравоохранения.

Оценка риска смерти от всех причин для отдельных компонентов МС показала, что для мужчин значимо увеличивают риск общей смертности и смерти от ССЗ такие компоненты, как ГТГ, АД  $\geq 130/85$  мм рт.ст., а также наличие МС, однако риск у лиц с МС не превышает риск смерти у мужчин с отдельными перечисленными компонентами. Риски смерти были значимы также для более высоких значений ОТ и более высоких значений уровня глюкозы в крови. У женщин в увеличении риска смерти играет значимую роль АД  $\geq 130/85$  мм рт.ст.

В литературе фигурирует 2 критерия АО: NCEP АТР III (ОТ  $\geq 102$  см у мужчин и  $\geq 88$  см у женщин) и JIS (ОТ  $\geq 94$  см у мужчин и  $\geq 80$  см у женщин). По нашим результатам возраст-стандартизованного анализа данные показатели не оказывают значимого влияния на риск общей и ССС у женщин. У мужчин риск ССС увеличивается уже при значениях ОТ  $\geq 94$  см, а риск смерти от всех причин возрастает при ОТ  $\geq 102$  см. Нами проведен дополнительный анализ по определению показателей ОТ, ассоциированных с риском смерти от ССЗ, т.к. средние значения ОТ в популяции были  $94 \pm 12$  см у мужчин и  $91,8 \pm 13,3$  см у женщин [10].

Ранее в наших работах было проведено определение региональных значений отрезных точек ОТ (Cut-off point) для новосибирской популяции как наиболее информативного критерия АО для идентификации МС и его компонентов в рамках эпидемиологического исследования. Отрезными точками ОТ для лиц

с наличием двух и более компонентов МС в сибирской популяции 45-69 лет в соответствии с ROC-анализом являются 95 см для мужчин и 91 см для женщин [11]. По данным ROC-анализа точка разделения (Cut-off) ОТ для определения субъектов с СД 2 типа у мужчин составила 99,0 см, у женщин точка разделения ОТ равнялась 95,5 см. Для обследованных, с возникшим СД 2 типа за 10 лет наблюдения, получены следующие пороговые значения ОТ (Cut-off): для мужчин — 95,1 см, для женщин — 95,3 см [11]. Как у мужчин, так и у женщин ОТ  $\geq 95$  см является пороговым значением ОТ для сибирской популяции, которое увеличивает риск СД 2 типа и ассоциировано с ростом фатальных сердечно-сосудистых случаев. У женщин данная отрезная точка увеличивает риск смерти от всех причин (табл. 3). Независимо от того, какие дефиниции МС используются, центральное ожирение постулируется как ключевой компонент МС и имеет важное значение в патогенезе нарушений углеводного обмена (НУО) [10].

Как известно, НУО и СД ассоциированы с риском развития ССЗ и увеличением смертности от них. Мы проанализировали риск смерти от ССЗ и всех причин при разных уровнях НУО по показателям глюкозы крови натощак:  $\geq 5,6$  и  $\geq 7,0$  ммоль/л. При значениях глюкозы  $\geq 5,6$  ммоль/л риск смерти от всех причин и ССЗ существенно не возрастает, по сравнению с лицами без МС; при уровнях, соответствующих эпидемиологическому критерию СД ( $\geq 7,0$  ммоль/л), риск смерти увеличивается у лиц обоего пола (табл. 3). Следовательно, действия профилактической направленности должны быть нацелены именно на ту категорию лиц, у которых на скрининге выявлены уровни глюкозы крови натощак в интервале 5,6-7,0 ммоль/л, и которая не включена в шкалу риска SCORE, но является категорией для МС.

Наличие МС не увеличивает риск смерти в женской выборке.

Уровни прогностической значимости МС, по сравнению с предсказательной силой отдельных его компонентов (ожирение, АГ, гипергликемия, ГТГ и гипоХС-ЛВП), неоднократно обсуждались в литературе [12]. В ряде метаанализов, проведенных разными авторами в период 2010-2017гг, получены данные о том, что МС связан с риском смерти от ССЗ даже после корректировки на традиционные факторы риска. В метаанализе Ju SY, et al., 2017г по данным 20 проспективных когортных исследований у пожилых людей показано, что МС был связан с более высоким риском смерти от всех причин (отношение шансов (ОШ)=1,2; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,2-1,3) и от ССЗ (ОШ=1,2; 95% ДИ 1,1-1,4) [13]. По данным Mottillo S, et al., 2010г в метаанализе 87 исследований, включающих 951083 пациентов с МС и без МС по критериям NCEP АТР III, риск смерти от ССЗ составил — относительный риск

(RR)=2,4; 95% ДИ 1,87-3,08, общей смертности RR=1,58; 95% ДИ 1,39-1,78 [14].

Проведенный нами мультивариантный анализ показал, что из всех компонентов, входящих в МС, ведущую роль в увеличении риска как общей, так и ССС, оказывает АД  $\geq 135/80$  мм рт.ст. Схожие данные получены при оценке риска смерти от всех причин для отдельных компонентов МС. В этом исследовании среди всех компонентов МС, АГ и гипергликемия были достоверно связаны со смертностью от всех причин и ССЗ. Связь с АГ наблюдалась у мужчин, женщин и лиц обоего пола после корректировки по возрасту и полу, в то время как гипергликемия была предиктором смерти от ССЗ у женщин [15].

Thomas F, et al. сообщили, что у участников исследования старше 65 лет АГ, но не МС, являлась сильным предиктором смертности от всех причин [16]. Обследование пожилых людей в Китае выявило значительную связь между высоким АД и смертностью от ССЗ у мужчин (относительный риск (ОР)=3,23; 95% ДИ 2,06-5,08). Статистически значимой была связь между гипергликемией (ОР=3,68; 95% ДИ 1,63-8,34), высоким АД (ОР=3,58; 95% ДИ 1,68-7,60), ГТГ (ОР=0,34; 95% ДИ 0,15-0,76) и смертностью от ССЗ у женщин [17]. Ранее в новосибирской когорте проекта MONICA был показан независимый вклад АГ в 10-летний риск фатальных ССЗ и смерти от всех причин [18].

Результаты нашего исследования согласуются с выше изложенными литературными данными относительно АГ и гипергликемии  $\geq 7,0$  ммоль/л. Как в возраст-стандартизованном, так и в мультивариантном Сох-регрессионном анализе, у лиц обоего пола АГ статистически значимо повышала риск смерти от всех причин и ССЗ в когортах с МС и без него. Это обусловлено высокой распространенностью АГ в новосибирской популяции 45-69 лет, которая составляла 61,1% у мужчин и 62,9% у женщин в 2003-2005гг и остается на высоком уровне в 2015-2017гг — 61,7% и 56,6% [19].

В нашем исследовании риск смерти от всех причин и от ССЗ в зависимости от МС и его компонентов, по данным возраст-стандартизованного Сох-регрессионного анализа, имел существенные гендерные различия. Прежде всего, только в мужской когорте МС по критериям JIS статистически значимо увеличивал риски общей и ССС. Если обратиться к характеристике метаболических детерминант в мужской и женской подгруппах при МС (табл. 1), то можно найти частичное объяснение полученному нами факту. У мужчин, по сравнению с женщинами, при более низких показателях ИМТ (29,6 и 32,3 кг/м<sup>2</sup>, соответственно) и распространенности АО (49,4 и 80,9%, соответственно) констатированы более

высокие средние уровни диастолического АД, глюкозы крови натощак, триглицеридов, ХС-ЛВП и ОХС. Отсюда следует, что мужская когорта с МС имеет более высокие уровни большинства конвенционных факторов риска ССЗ, в основном определяющие все фатальные случаи и число ССС, которые в 2 раза выше, чем в женской когорте (табл. 2).

У мужчин сибирской популяции при наличии более чем 1 компонента МС статистически значимо растет риск как общей, так и смертности от ССЗ. У женщин значимый риск смерти от ССЗ выявлен при 5 компонентах МС, он был выше, чем у мужчин. Некоторые метаанализы 2007г показали, что МС был связан с более высоким сердечно-сосудистым риском у женщин по сравнению с мужчинами [12].

При накоплении количества компонентов МС у лиц обоего пола увеличивается риск общей и ССС (табл. 5). По данным Mazloomzadeh S, et al., 2019г получены аналогичные результаты. В этом исследовании риск смерти от всех причин и от ССЗ увеличивался с ростом количества компонентов МС, но не сохранялся после стандартизации по возрасту и полу ( $p=0,46$  и  $p=0,78$ , соответственно) [16]. Sun DL, et al. обнаружили больший риск смертности от ССЗ у лиц с 3, 4 или 5 компонентами МС (ОР=2,81-3,72) по сравнению с субъектами без МС [17].

### Заключение

1. Частота смерти от ССЗ и всех причин за 14 лет наблюдения у лиц с МС была на 25-30% выше, чем у лиц без МС.

2. Относительные риски ССС и смерти от всех причин среди лиц с МС сопоставимы с рисками при наличии АГ.

3. С увеличением количества компонентов МС от 1 до 5 растет риск смерти от ССЗ и всех причин. Уже при наличии 1 компонента МС у мужчин растет риск общей и СС смертности в 2 раза, у женщин увеличивается риск смерти при наличии 5 компонентов МС.

**Благодарности.** Авторы выражают признательность Е. Г. Веревкину за гармонизацию баз данных; Н. Pikhart, А. Peasey, М. Holmes, D. Stefler за ценные советы при планировании статьи и обсуждении результатов.

**Отношения и деятельность.** Проект НАРИЕЕ поддержан грантами Wellcome Trust, UK064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z, грантом РФФ 14-45-00030. Настоящий анализ поддержан грантом РФФ № 20-15-00371 и бюджетной темой темы НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН ГЗ № 0324-2018-0001, Рег. № АААА-А17-117112850280-2.

## Литература/References

1. Grundy SM. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92:399-404. doi:10.1210/jc.2006-0513.
2. Forti P, Pirazzoli GL, Maltoni B, et al. Metabolic syndrome and all-cause mortality in older men and women. *Eur J Clin Invest.* 2012;42(9):1000-9. doi:10.1111/j.1365-2362.2012.02688.
3. Mozaffarian D, Kamineni A, Prineas RJ, et al. Metabolic syndrome and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2008;168(9):969-78. doi:10.1001/archinte.168.9.969.
4. Kondo T, Osugi S, Shimokata K, et al. Metabolic syndrome and all-cause mortality, cardiac events, and cardiovascular events: a follow-up study in 25,471 young- and middle-aged Japanese men. *Eur J Cardiovasc Prev. Rehabil.* 2011;18(4):574-80. doi:10.1177/1741826710389529.
5. Noale M, Maggi S, Zanoni S, et al. ILSA working group. The metabolic syndrome, incidence of diabetes and mortality among the elderly: the Italian Longitudinal Study of Ageing. *Diabetes Metab.* 2012;38(2):135-41. doi:10.1016/j.diabet.2011.09.005.
6. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, et al. The metabolic syndrome predicts cardiovascular mortality: a 13-year follow-up study in elderly non-diabetic Finns. *Eur Heart J.* 2007;28(7):857-64. doi:10.1093/eurheartj/ehl524.
7. Peasey A, Bobak M, Kubinova R, et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: Rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health.* 2006;18(6):255-65. doi:10.1186/1471-2458-6-255.
8. Plavinsky SN, Plavinsky SL. Metabolic syndrome, its components and mortality in a long-term prospective study. *Russian family doctor.* 2010;14.1:24-32. (In Russ.) Плавинская С. Н., Плавинский С. Л. Метаболический синдром, его компоненты и смертность в длительном проспективном исследовании. *Российский семейный врач.* 2010;14(1):24-32. <http://www.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=222424>.
9. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002;288(21):2709-16. doi:10.1001/jama.288.21.2709.
10. Mustafina SV, Malyutina SK, Rymar OD, et al. The epidemiology of obesity and the development of disorders of carbohydrate metabolism, according to a prospective study in Siberia. *Obesity and metabolism.* 2015;12(4):24-8. (In Russ.) Мустафина С. В., Малюткина С. К., Рымар О. Д. и др. Эпидемиология ожирения и развитие нарушений углеводного обмена, по данным проспективного исследования в Сибири. *Ожирение и метаболизм.* 2015;12(4):24-8. doi:10.14341/OMET2015424-28.
11. Simonova GI, Mustafina SV, Nikitin YP, et al. Waist circumference as an indicator of the components of the metabolic syndrome in the Siberian population. *Bulletin of Siberian medicine.* 2014;13(2):88-94. (In Russ.) Симонова Г. И., Мустафина С. В., Никитин Ю. П. и др. Окружность талии как индикатор компонентов метаболического синдрома в сибирской популяции. *Бюллетень сибирской медицины.* 2014;13(2):88-94. doi:10.20538/1682-0363-2014-2-88-94.
12. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:403-14. doi:10.1016/j.jacc.2006.09.032.
13. Ju SY, Lee JY, Kim DH. Association of metabolic syndrome and its components with all-cause and cardiovascular mortality in the elderly: A meta-analysis of prospective cohort studies *Medicine.* 2017;96(45):8491. doi:10.1097/MD.0000000000008491.
14. Mottillo S, Filion KB, Genest J, et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;28;56(14):1113-32. doi:10.1016/j.jacc.2010.05.034.
15. Mazloomzadeh S, Zarandi FK, Shoghli A, et al. Metabolic syndrome, its components and mortality: A population-based study *Med J Islam Repub Iran.* 2019;33:11. doi:10.34171/mjiri.33.11.
16. Thomas F, Panner B, Benetos A, et al. The impact of the metabolic syndrome--but not of hypertension--on all-cause mortality disappears in the elderly. *J Hypertens.* 2011;29(4):663-8. doi:10.1097/HJH.0b013e32834320dc.
17. Sun DL, Wang JH, Jiang B, et al. Metabolic syndrome vs its components for prediction of cardiovascular mortality: A cohort study in Chinese elderly adults. *J Geriatr Cardiol.* 2012;9(2):123-9. doi:10.3724/SP.J.1263.2012.01172.
18. Malyutina S, Simonova G, Nikitin Y. The incidence of coronary heart disease and cardiovascular mortality in the urban Siberian population: Gender specific findings from the 10-year cohort study. In: *Heart Disease: Environment, Stress and Gender. NATO Science Series, Series I: Life and Behavioral Sciences.* 2002;327:69-79.
19. Malyutina SK, Denisova DV, Bobak M, et al. 30-year trends in hypertension prevalence, awareness and control in a definite Russian population by six large-scale surveys of 24,000 subjects. *European Heart Journal.* 2018;39(Suppl.1):P1276. doi:10.1093/eurheartj/ehy565.