

Внезапная сердечная смерть при метаболическом синдроме

И.С.Явелов

НИИ физико-химической медицины, Москва

В обзоре рассматриваются эпидемиологические данные о внезапной сердечной смерти больных с метаболическим синдромом. Обсуждаются возможные патофизиологические механизмы и пути первичной профилактики этого неблагоприятного исхода.

Ключевые слова: внезапная сердечная смерть, первичная профилактика, метаболический синдром.

Sudden cardiac death in patients with metabolic syndrome

I.S.Yavelov

Research Institute of Physico-Chemical Medicine of the Federal Medico-Biological Agency, Moscow

In this review epidemiologic data regarding sudden cardiac death in patients with metabolic syndrome are presented. Suspected pathophysiologic mechanisms and approaches to primary prevention of this event are considered.

Key words: sudden cardiac death, primary prevention, metabolic syndrome.

Под метаболическим синдромом понимают совокупность взаимосвязанных факторов риска возникновения и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, обусловленных атеросклерозом [1–4]. К ним относят абдоминальное ожирение, повышенное артериальное давление (АД), дислипидемию (повышение уровня триглицеридов и снижение холестерина липопротеидов высокой плотности в крови), резистентность к инсулину, клинически проявляющуюся нарушением толерантности к глюкозе, гипергликемией натощак и сахарным диабетом 2 типа, а также протромботические и провоспалительные изменения системы гемостаза. Кроме того, описаны другие метаболические и эндокринные нарушения [2, 3, 5, 6].

Критерии клинической диагностики метаболического синдрома (набор факторов риска, необходимых для констатации наличия этого состояния) претерпели заметные изменения (таблица). Так, первоначально к обязательным условиям относили наличие лабораторных признаков инсулинорезистентности, затем – абдоминальное ожирение, а в

дальнейшем отказались от выделения ведущего фактора риска. Подходы к диагностике метаболического синдрома продолжают уточняться и дискутироваться. Так, эксперты Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) настаивают на ведущей роли абдоминального ожирения (избыточного накопления висцерального жира) в патогенезе метаболического синдрома и возражают против уравнивания значимости этого фактора с другими критериями диагностики [7]. Пересматривается также допустимая окружность талии, которая по сегодняшним представлениям должна соответствовать этнической принадлежности и стране проживания индивида [3]. Все это в определенной степени затрудняет сопоставление результатов клинических исследований метаболического синдрома, выполненных с использованием различных способов его диагностики.

Метаболический синдром как фактор риска внезапной сердечной смерти

Результаты эпидемиологических исследований. В ряде проспективных исследований была продемонстрирована связь между наличием метаболического синдрома и общей смертностью и/или смертностью от сердечно-сосудистых причин [8–15]. Однако в них отсутствует анализ основных механизмов сердечной смерти (внезапная, не внезапная).

Вместе с тем, каждый из компонентов метаболического синдрома, взятых по отдельности (ожирение, артериальная гипертензия, нарушение обмена липидов, сахарный диабет), будучи в достаточной степени выраженным, являются факторами риска внезапной сердечной смерти [6, 16, 17]. В проспективном исследовании J.-P.Empana и соавт. [18] на протяжении 21 года были прослежены 6678 мужчин 43–52 лет, не имевшие сахарного диабета и коронарной болезни сердца, включенные в эпидемиологическое исследование Paris Prospective Study I. Набор больных осуществлялся с 1967 по 1972 гг. Наличие метаболического синдрома устанавливалось по критериям Национальной образовательной программы по холестерину (2001) и Международной диабетической федерации (2005) за исключение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, который измерен не был. Кроме того, в качестве свидетельства наличия абдоминального ожирения использовался верхний квинтиль передне-заднего диаметра живота в сагиттальной плоскости, измеренной раздвижным кронциркулем ниже уровня ксифоидального отростка (24 см). Согласно этим критериям исходное наличие метаболического синдрома было констатировано у 14,4% и 16,7% обследованных соответственно. При учете наличия других сердечно-сосудистых факторов риска, метаболический синдром, диагностированный по критериям Национальной образовательной программы по холестерину, был сопряжен с повышенным риском внезапной сердечной смерти (относительный риск 1,68 при 95% границах доверительного интервала 1,05–2,7) и тенденцией к увеличению риска не внезапной сердечной смерти (относительный риск 1,38 при 95% границах доверительного интервала 0,95–2,01). Для метаболического синдрома, диагностированного по критериям Международной диабетической федерации, указанные показатели составили 2,02 (при 95%

Сведения об авторе:

Явелов Игорь Семенович – д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории клинической кардиологии ФГБУН НИИ физико-химической медицины ФМБА России

Таблица 1. Критерии клинической диагностики метаболического синдрома [цитируется по 24]								
Фактор риска	ВОЗ (WHO, 1998)	Европейская группа по изучению инсулин-резистентности (EGIR, 1999)	Национальная образовательная программа по холестерину (АТР III, 2001)	Американская ассоциация клинической эндокринологии (ААСЕ, 2003)	Международная диабетическая федерация (IDF, 2005)	Американская ассоциация сердца/Националь- ный институт сердца, легких и крови (АНА/ННЛБИ, 2005)	Объединенное предварительное заключение ряда международных организаций (IDF, NHLBI, АНА, WHO, IAS, IASO, 2009)	Критерии Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2009)
Инсулино-резистент- ность	НТГ, ГГН, СД 2 типа или резистентность к инсулину и любые 2 фактора из перечисленных ниже	Уровень инсулина в плазме >75-го процентиля и любые 2 фактора из перечисленных ниже	Нет. Любые 3 фактора из перечисленных ниже	НТГ или ГГН и любой из перечисленных ниже	Нет	Нет. Любые 3 фактора из перечисленных ниже	Нет. Любые 3 фактора из перечисленных ниже	Нет
Масса тела	Отношение окружности талии к окружности бедер >0,90 у женщин или >0,85 у мужчин и/или индекс массы тела >30 кг/м²	Окружность талии ≥94 см у мужчин или ≥80 см у женщин	Окружность талии ≥102 см у мужчин или ≥88 см у женщин	Индекс массы тела ≥25 кг/м²	Увеличенная окружность талии (с учетом характерной для данной популяции: для Европейской расы ≥94 см у мужчин или ≥80 см у женщин) и любые 2 фактора из перечисленных ниже	Окружность талии ≥102 см у мужчин или ≥88 см у женщин (а также некоторых взрослых в США неазиатского происхождения с окружностью талии 94–101 см у мужчин и 80–87 см у женщин, а также лиц азиатского происхождения с окружностью талии ≥90 см у мужчин и ≥80 см у женщин)	Увеличенная окружность талии (с учетом популяции и страны) и любые 2 фактора из перечисленных ниже	Окружность талии ≥94 см у мужчин или ≥80 см у женщин и любые 2 фактора из перечисленных ниже
Липиды	ТГ ≥150 мг/дл (1,7 ммоль/л) и/или ХС ЛВН <35 мг/дл (0,9 ммоль/л) у мужчин или <39 мг/дл (1 ммоль/л) у женщин	ТГ ≥150 мг/дл (1,7 ммоль/л) и/или ХС ЛВН <39 мг/дл (<1 ммоль/л) у мужчин или женщин	ТГ ≥150 мг/дл (1,7 ммоль/л)	ТГ ≥150 мг/дл (1,7 ммоль/л) и ХС ЛВН <40 мг/дл (<1 ммоль/л) у мужчин или <50 мг/дл (<1,3 ммоль/л) у женщин	ТГ ≥150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или медикаментозное лечение для снижения ТГ	ТГ ≥150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или медикаментозное лечение для снижения ТГ*	ТГ ≥150 мг/дл (1,7 ммоль/л) или медикаментозное лечение для снижения ТГ*	ТГ ≥1,7 ммоль/л
			ХС ЛВН <1 ммоль/л у мужчин или <1,3 ммоль/л у женщин		ХС ЛВН <40 мг/дл (<1 ммоль/л) у мужчин или <50 мг/дл (<1,3 ммоль/л) у женщин или медикаментозное лечение для повышения ХС ЛВП	ХС ЛВН <40 мг/дл (<1 ммоль/л) у мужчин или <50 мг/дл (<1,3 ммоль/л) у женщин или медикаментозное лечение для повышения ХС ЛВП*	ХС ЛВН <40 мг/дл (<1 ммоль/л) у мужчин или <50 мг/дл (<1,3 ммоль/л) у женщин или медикаментозное лечение для повышения ХС ЛВП*	ХС ЛВН <1 ммоль/л у мужчин или <1,2 ммоль/л у женщин
АД	≥140/90 мм рт. ст.	≥140/90 мм рт. ст. или применение анти-гипертензивных препаратов	≥130/85 мм рт. ст.	≥130/85 мм рт. ст.	≥130/85 мм рт. ст. или применение антигипертензивны-х препаратов	≥130/85 мм рт. ст. или применение антигипертензивных препаратов	≥130/85 мм рт. ст. или применение антигипертензивны-х препаратов	≥130/85 мм рт. ст.
Обмен глюкозы	НТГ, ГГН или СД 2 типа	НТГ или ГГН (но не СД)	ГГН ≥110 мг/дл (6,1 ммоль/л) [≥100 мг/дл (5,6 ммоль/л) с 2004 г.], включая СД	ГГН или НТГ (но не СД)	ГГН ≥100 мг/дл (5,6 ммоль/л), включая СД	ГГН ≥100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или медикаментозное лечение для снижения повышенного уровня глюкозы	ГГН ≥100 мг/дл (5,6 ммоль/л) или медикаментозное лечение для снижения повышенного уровня глюкозы, большинство больных с СД 2 типа	ГГН ≥6,1 ммоль/л НТГ: глюкоза в крови через 2 ч после перорального приема 75 глюкозы в пределах >7,8 и <11,1 ммоль/л
Другие	Микроальбу- минурия			Другие признаки инсулино-резистентности (СД 2 типа, поликистоз яичников, малоподвижный образ жизни, пожилой возраст или этнические группы, предрасположенные к СД 2 типа)				
Примечание. ГГН – гипергликемия натощак; НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе; СД – сахарный диабет, ТГ – триглицериды; ХС ЛВН – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности. * обычно – это фибраты и никотиновая кислота при высоком уровне ТГ и низком ХС ЛВН; высокая доза ω-3 полиненасыщенных жирных кислот при высоком уровне ТГ.								

Примечание. ГГН – гипергликемия натощак; НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе; СД – сахарный диабет, ТГ – триглицериды; ХС ЛВН – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности. * обычно – это фибраты и никотиновая кислота при высоком уровне ТГ и низком ХС ЛВН; высокая доза ω-3 полиненасыщенных жирных кислот при высоком уровне ТГ.

границах доверительного интервала 1,30–3,14) и 1,69 (при 95% границах доверительного интервала 1,20–2,38), соответственно. Статистически значимых различий связи метаболического синдрома с внезапной и не внезапной сердечной смертью не отмечено. При этом наибольшую прогностическую информацию нес показатель, характеризующий наличие абдоминального ожирения, степень связи которого с внезапной и не внезапной сердечной смертью была сопоставима с наличием диагностированного метаболического синдрома. Таким образом, эти данные с одной стороны подчеркивают несомненную связь метаболического синдрома с опасностью внезапной сердечной смерти у лиц среднего возраста без клинических проявлений коронарной болезни сердца, с другой – указывают на неспособность такого подхода предсказать ожидаемый механизм смертельного исхода (внезапный или не внезапный). Кроме того, ведущая роль абдоминального ожирения в оценке риска сердечной смерти заставляет сомневаться в целесообразности учета других компонентов метаболического синдрома (по крайней мере, для того набора критериев, которые использовались в данной работе).

Последний результат перекликается с рядом наблюдений, согласно которым сочетание факторов риска, входящих в состав метаболического синдрома, не несет существенной дополнительной прогностической информации по сравнению с этими же предрасполагающими факторами, взятыми по отдельности [14, 19–21]. В частности, в проспективном исследовании ЗС, выполненном на 7612 больных 65 лет и старше, не имевших коронарной болезни сердца, наличие метаболического синдрома, диагностированного по критериям Национальной образовательной программы по холестерину (2001), не превосходило его компоненты по способности предсказывать коронарные осложнения (смертельные и не смертельные) при медиане длительности наблюдения 5,2 года [21]. Подобные результаты – один из поводов для сомнений в практической пользе использования понятия метаболического синдрома, по крайней мере, для прогнозирования неблагоприятных исходов [22, 23]. Однако имеются и иные данные. Так, в проспективном когортном исследовании S.Malik и соавт. [11], выполненном на 6255 больных обоего пола в возрасте 30–75 лет, вошедших во Вторую национальный регистр по оценке здоровья и питания в США, наличие метаболического синдрома, диагностированного по модифицированным критериям Национальной образовательной программы по холестерину (2001), было теснее связано с общей, сердечно-сосудистой и коронарной смертью, чем входящие в его состав отдельные факторы риска. В целом, какими бы не были причины этих несовпадений, очевидно, что накопленных фактов пока не достаточно, чтобы судить о наличии или отсутствии у метаболического синдрома самостоятельного значения в оценке риска внезапной сердечной смерти.

Возможные механизмы увеличения риска внезапной сердечной смерти при метаболическом синдроме. Многочисленные взаимосвязанные метаболические и эндокринные нарушения, свойственные метаболическому синдрому, могут способствовать появлению патологических расстройств, предрасполагающих к возникновению угрожающих жизни желудочковых аритмий [5, 16, 17, 24].

Одним из факторов риска внезапной сердечной смерти является неравномерность реполяризации

желудочков, которую обычно оценивают с помощью длительности и дисперсии интервала QT [16, 25]. В исследовании S.Soydinc и соавт. [26] в группе из 83 больных отмечено, что наличие неосложненного метаболического синдрома, диагностированного по критериям Национальной образовательной программы по холестерину (2001), сопряжено с более высокими минимальными и максимальными значениями скорректированного интервала QT, а также его дисперсии. Аналогичный результат получен в Турции на 1009 больных с метаболическим синдромом, диагностированным по критериям Международной диабетической федерации (2005), – у мужчин и женщин значения скорректированного интервала QT были достоверно выше, чем у лиц без метаболического синдрома [27]. Такая же закономерность отмечена в Китае у 5815 больных с метаболическим синдромом, диагностированным по критериям Национальной образовательной программы по холестерину (2001); при этом длительность скорректированного интервала QT возрастала при увеличении числа компонентов метаболического синдрома [28]. Удлинение интервала QT при метаболическом синдроме отмечено также отечественными исследователями [29, 30]. Так, по данным И.Е.Сапожникова и соавт. [29], у 92 больных с артериальной гипертензией наиболее выраженная гетерогенность реполяризации миокарда отмечалась при увеличении числа составляющих метаболического синдрома.

Еще одним фактором, предрасполагающим к внезапной сердечной смерти, является патологически измененная регуляция деятельности сердца со стороны вегетативной нервной системы (ее дисфункции) с преобладанием симпатических влияний и/или снижением вагусной активности [31, 32]. Соотношение симпатических и вагусных воздействий на сердце обычно оценивают по особенностям проявления синусовой аритмии, анализируя вариабельность ритма сердца или иные показатели, характеризующие изменения частоты синусового ритма в покое или в ответ на различные возмущающие факторы [33, 34]. В исследовании S.K.Park. и соавт. [35] у 413 пожилых мужчин с метаболическим синдромом были обнаружены более низкие нормализованные значения мощности в диапазоне HF, более высокие – в диапазоне LF, а также более высокие значения отношения мощностей LF/HF, что свидетельствует об относительном преобладании симпатических влияний на синусовый ритм [36]. При анализе отдельных компонентов метаболического синдрома аналогичная тенденция отмечалась для абдоминального ожирения и сахарного диабета, однако статистически значимые различия отмечались только для артериальной гипертензии. В исследовании T.Koskinen и соавт. [37] у 1889 финнов в возрасте 24–39 лет наличие неосложненного метаболического синдрома, диагностированного по критериям Национальной образовательной программы по холестерину (2001) было сопряжено с более низкими значениями мощностей в диапазонах HF, LF и общей мощности спектра, оцененных на 3-минутных участках ЭКГ. При этом у женщин оказалась выше также отношение мощностей LF/HF. Min K.B. и соавт. [38] при обследовании 1041 человек обоего пола в возрасте 20–87 лет проанализировали вариабельность ритма сердца на 5-минутных участках ЭКГ с использованием различных критериев метаболического синдрома – Национальной образовательной программы по холестерину (2001) или Международной диабетической федерации (2005). Наличие метаболического синдрома ассоциировалось с более низкими значениями SDNN, а также мощностей в диапазонах HF и

LF. Характерно, что эти изменения усугублялись с увеличением числа компонентов метаболического синдрома. Уменьшение этих показателей, оцененных на 2-минутных участках ЭКГ в покое, по мере увеличения числа компонентов метаболического синдрома (артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет), отмечено и у 2359 лиц обоего пола, вошедших в популяционное исследование ARIC [39]. Аналогичные наблюдения опубликованы в отечественной литературе [5, 30, 40–44]. При этом, по разным данным, измененная вариабельность ритма сердца соотносилась с различными компонентами метаболического синдрома. Наиболее вероятно, что такие несовпадения во многом являются следствием особенностей изученных контингентов больных, когда на первое место по представленности и/или степени выраженности выходили отдельные составляющие метаболического синдрома. В целом накопленные факты свидетельствуют о наличии у лиц с метаболическим синдромом дисфункции вегетативной нервной системы с относительным преобладанием симпатической активности. Есть также основания полагать, что тяжесть этих нарушений сопряжена с выраженностью проявлений метаболического синдрома.

Достаточно длительное существование метаболического синдрома способствует формированию морфологических изменений, сопряженных с ростом вероятности внезапной сердечной смерти (субстрата для возникновения угрожающих жизни желудочковых аритмий), к которым относится, прежде всего, гипертрофия миокарда левого желудочка. Так, по данным Фремингемского исследования, гипертрофия левого желудочка является независимым фактором риска внезапной смерти на протяжении ближайших 14 лет (при повышенной массе левого желудочка относительный риск достоверно увеличивается в 1,53 раза, при ультразвуковых признаках гипертрофии – в 3,28 раза) [45]. При изучении 707 пациентов 45–54 лет в рамках популяционного исследования Gubbio масса левого желудочка, оцененная при эхокардиографии, была достоверно выше при метаболическом синдроме и наиболее тесно коррелировала с окружностью талии, наличием повышенного АД и гипергликемии [46]. При этом анализ результатов в подгруппе больных без артериальной гипертензии указывает, что самостоятельную роль в развитии гипертрофии левого желудочка может играть ожирение [47]. Связь гипертрофии левого желудочка с ожирением подтверждают и результаты исследования F.Guerra и соавт., выполненного на 380 больных с эссенциальной артериальной гипертензией в возрасте 65 лет и старше [48]. Эти закономерности соответствуют представлениям о формировании характерных структурных изменений сердца при ожирении, повышающих риск внезапной сердечной смерти, что как полагают, во многом опосредовано обменными нарушениями, описанными при метаболическом синдроме [49, 50].

Профилактика внезапной сердечной смерти при метаболическом синдроме

В настоящее время нет оснований утверждать, что при метаболическом синдроме профилактика и лечение угрожающих жизни желудочковых аритмий должны осуществляться каким-то особым образом. Речь идет прежде всего о своевременном выявлении и адекватной коррекции отдельных заболеваний и нарушений, входящих в состав метаболического синдрома (избыточная масса тела и ожирение, артериальная гипертензия, сахарный диабет и пре-

диабет, гипер- и дислипидемия) [51–53]. При этом стоит учитывать, что в разных клинических ситуациях доказательства эффективности в первичной и вторичной профилактике угрожающих жизни желудочковых аритмий получены для β -адреноблокаторов. Кроме того, уменьшению выраженности расстройств, предрасполагающих к возникновению желудочковых аритмий при артериальной гипертензии, ожирении и сахарном диабете, может способствовать использование ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецептора ангиотензина [16, 17, 54].

Метаболический синдром и его составляющие являются факторами риска возникновения и прогрессирования коронарной (ишемической) болезни сердца как одной из причин внезапной сердечной смерти [15]. Соответственно, необходима настороженность в отношении наличия у подобных лиц ишемии миокарда для своевременного определения ее тяжести, оценки индивидуальных последствий и определения возможной степени поражения коронарного русла, поскольку при отдельных локализациях стенозирующего коронарного атеросклероза для улучшения прогноза показана реваскуляризация миокарда [55].

Кроме того, при обнаружении выраженных метаболических расстройств следует проявить настороженность в отношении возможного наличия ряда дополнительных факторов риска внезапной сердечной смерти: гипокалиемии [56], гипогликемии, способствующей активации симпатической нервной системы и нарушению реполяризации миокарда с удлинением интервала QT [57,58], автономной нейропатии с повышением симпатической и/или снижением вагусной активности, выраженной гипертрофии миокарда левого желудочка, а также синдрома обструктивного сонного апноэ, сопряженного с наличием многих компонентов метаболического синдрома, включая преобладание симпатической активности [59–62]. Очевидно, при некоторых из этих состояний могут потребоваться дополнительные корректирующие мероприятия.

Литература

1. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002; 106: 3143–3421.
2. Grundy S.M., Cleeman J.I., Daniels S.R. et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005; 112: 2735–2752.
3. Alberti K.G.M.M., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation task force on epidemiology and prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120: 1640–1645.
4. Рекомендации экспертов ВНОК по диагностике и лечению метаболического синдрома. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009; 6, приложение 2.
5. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. Москва, Медиа Медика. 2004; 168.
6. Bray G.A., Bellanger T. Epidemiology, Trends, and Morbidities of Obesity and the Metabolic Syndrome. *Endocrine*. 2006; 29: 109–117.
7. Консенсус российских экспертов по проблеме метаболического синдрома: определение, диагностические критерии, первичная профилактика и лечение. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (5): 5–11.

8. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001; 24: 683–689.
9. Lakka H.M., Laaksonen D.E., Lakka T.A. et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002; 288: 2709–2716.
10. Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J. et al.; DECODE Study Group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med*. 2004; 164: 1066–1076.
11. Malik S., Wong N.D., Franklin S.S. et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation*. 2004; 110: 1245–1250.
12. Ford E.S. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis*. 2004; 173: 309–314.
13. Hunt K.J., Resendez R.G., Williams K. et al.; San Antonio Heart Study. National Cholesterol Education Program versus World Health Organization metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in the San Antonio Heart Study. *Circulation*. 2004; 110: 1251–1257.
14. Dekker J.M., Girman C., Rhodes T. et al. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the Hoorn Study. *Circulation*. 2005; 112: 666–673.
15. Ford E.S. Risks for all-cause mortality, cardiovascular disease, and diabetes associated with the metabolic syndrome: a summary of the evidence. *Diabetes Care*. 2005; 28: 1769–1778.
16. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death – Executive Summary. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *JACC*. 2006; 48: 1064–1108.
17. Priori S. G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2001; 22: 1374–1450.
18. Empena J-P., Ducimetiere P., Balkau B., Jouve X. Contribution of the metabolic syndrome to sudden death risk in asymptomatic men: the Paris Prospective Study I. *Eur Heart J*. 2007; 9: 1149–1154.
19. Resnick H.E., Jones K., Ruotolo G. et al. Insulin Resistance, the Metabolic Syndrome, and Risk of Incident Cardiovascular Disease in Nondiabetic American Indians. The Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 2003; 26: 861–867.
20. Mozaffarian D., Kamineni A., Prineas R.J., Siscovick D.S. Metabolic syndrome and mortality in older adults: the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2008; 168: 969–978.
21. Rachas A., Raffaitin C., Barberger-Gateau P. et al. Clinical usefulness of the metabolic syndrome for the risk of coronary heart disease does not exceed the sum of its individual components in older men and women. The Three-City (3C) Study. *Heart*. 2012; 98: 650–655.
22. Gale E.A.M. The myth of the metabolic syndrome. *Diabetologia*. 2005; 48: 1679–1683.
23. Kahn R., Buse J., Ferrannini E., Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005; 28: 2289–2304.
24. Шурыгина В.Д., Шубик Ю.В. Нарушения ритма сердца при метаболическом синдроме. *Вестник аритмологии*. 2008; 53: 56–63.
25. Goldberger J.J., Cain M.E., Hohnloser S.H. et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death. A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *JACC*. 2008; 52: 1179–1199.
26. Soyuncu S., Davutoglu V., Akcay M. Uncomplicated metabolic syndrome is associated with prolonged electrocardiographic QT_c interval and QT_c dispersion. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2006; 11: 313–317.
27. Paksoy F., Ula T., Bes C. et al. Corrected Qt interval in patients with metabolic syndrome. *Dicle Med J*. 2011; 38: 274–277.
28. Li W., Bai Y., Sun K. et al. Patients with Metabolic Syndrome Have Prolonged Corrected QT Interval (QT_c). *Clin Cardiol*. 2009; 32: E93–E99.
29. Сапожникова И.Е., Тарловская Е.И., Тарловский А.К., Соболев А.А. Дисперсия интервалов $Q-T$ и $J-T$ у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическими нарушениями в рамках инсулинорезистентного синдрома. *Вестник аритмологии*. 2001; 24: 22–26.
30. Рябыкина Г.В., Шишова Т.А., Лаптев Д.Н., и соавт. Динамика артериального давления, вариабельности ритма сердца и QT_c у больных с метаболическим синдромом при лечении селективным бета-блокатором и бигуанидами. *Системные гипертензии*. 2009; 3: 38–56.
31. Lown B., Verrier R.L. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 1976; 294: 1165–1170.
32. Schwartz P.J. The role of the autonomic nervous system in sudden coronary death. *Ann Ny Acad Sci*. 1982; 382: 162–180.
33. Verrier R.L., Antzelevitch C. Autonomic aspects of arrhythmogenesis: the enduring and the new. *Curr Opin Cardiol*. 2004; 19: 2–11.
34. Явелов И. С. Вариабельность ритма сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд клинициста. *Сердце*. 2006; 1: 18–23.
35. Park S.K., Schwartz J., Weisskopf M. et al. Low-Level Lead Exposure, Metabolic Syndrome, and Heart Rate Variability: The VA Normative Aging Study. *Environ Health Perspect*. 2006; 114: 1718–1724.
36. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation, and Clinical Use. *Circulation*. 1996; 93: 1043–1065.
37. Koskinen T., KKHönen M., Jula A. et al. Metabolic syndrome and short-term heart rate variability in young adults. The cardiovascular risk in young Finns study. *Diabet Med*. 2009; 26: 354–361.
38. Min K.B., Min J.Y., Paek D., Cho S.I. The impact of the components of metabolic syndrome on heart rate variability: using the NCEP-ATP III and IDF definitions. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2008; 31: 584–591.
39. Liao D., Sloan R.P., Cascio W.E. et al. Multiple Metabolic Syndrome Is Associated With Lower Heart Rate Variability: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care*. 1998; 21: 2116–2122.
40. Невзоров В.А., Абрамов Е.А., Власенко А.Н. Особенности липидного спектра, вариабельности артериального давления и сердечного ритма у больных с клиническими проявлениями метаболического синдрома. *Вестник аритмологии*. 2004; 36: 27–30.
41. Аничков Д.А., Шостак Н.А., Котлярова Л.А., Иванов Д.С. Дисфункция вегетативной нервной системы у больных метаболическим синдромом: исследование вариабельности сердечного ритма. *Кардиоваскул. тер. и профилактика*. 2005; 4 (4): 85–90.
42. Кратнов А.Е., Климачева О.В., Третьяков С.В. Влияние факторов метаболического синдрома на изменение вариабельности ритма сердца. *Современные технологии в медицине*. 2011; 3: 102–105.
43. Хурс Е.М., Андреев П. В., Поддубная А. В. и др. Вегетативный дисбаланс в патогенезе метаболического синдрома. *Клиническая медицина*. 2010; 88 (6): 39–42.
44. Минаков Э.В., Кудаева Л.А. Изучение особенностей формирования кардиальной нейропатии у лиц с метаболическим синдромом и нарушением углеводного обмена (по данным анализа вариабельности сердечного ритма). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2010; 6 (3): 582–585.
45. Haider A.W., Larson M.G., Benjamin E.J., Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. *JACC*. 1998; 32: 1454–1459.
46. Ferrara L.A., Cardoni O., Mancini M., Zanchetti A. Metabolic syndrome and left ventricular hypertrophy in a general population. Results from the Gubbio Study. *J Hum Hypertens*. 2007; 21: 795–801.
47. Ferrara A.L., Vaccaro O., Cardoni O. et al. Is there a relationship between left ventricular mass and plasma glucose and lipids independent of body mass index? Results of the Gubbio Study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2003; 13: 126–132.

48. Guerra F., Mancinelli L., Angelini L. et al. The Association of Left Ventricular Hypertrophy with Metabolic Syndrome is Dependent on Body Mass Index in Hypertensive Overweight or Obese Patients. *PLoS One*. 2011; 6 (1): e16630.

49. Alpert M.A. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *Am J Med Sci*. 2001; 321: 225–236.

50. Wong C., Marwick T.H. Obesity cardiomyopathy: pathogenesis and pathophysiology. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*. 2007; 4: 436–443.

51. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K., et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardio Prev Rehab*. 2007; 14 Suppl. 2: S1–S113.

52. Reiner Z., Catapano A.L., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011; 32: 1769–1818.

53. Smith S.C., Benjamin E.J., Bonow R.O., et al. AHA/ACCF Secondary Prevention and Risk Reduction Therapy for Patients With Coronary and Other Atherosclerotic Vascular Disease: 2011 Update. A Guideline From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 2011; 124: 2458–2473.

54. Priori S.G., Aliot E., Blomstrom-Lundqvist C. et al. Update of the guidelines on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2003; 24: 13–15.

55. Wijns W., Kolh P., Danchin N., et al. Guidelines on myocardial revascularization. The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). Developed with the special contribution of the European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2010; 31: 2501–2555.

56. Higham P.D., Adams P.C., Murray A., Campbell R.W. Plasma potassium, serum magnesium and ventricular fibrillation: a prospective study. *Q J Med*. 1993; 86: 609–617.

57. Marques J.L., George E., Peacey S.R. et al. Altered ventricular repolarization during hypoglycaemia in patients with diabetes. *Diabet Med*. 1997; 14: 648–654.

58. Heller S.R. Abnormalities of the electrocardiogram during hypoglycaemia: the cause of the dead in bed syndrome? *Int J Clin Pract Suppl*. 2002; 129: 27–32.

59. Vgontzas A.N., Bixler E.O., Chrousos G.P. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev*. 2005; 9:211–224.

60. Sharma S.K., Agrawal S., Damodaran D. et al. CPAP for the Metabolic Syndrome in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2277–2286.

61. Lattimore J.L., Celermajor D.S., Wilcox I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *JACC*. 2003; 41: 1429–1437.

62. Somers V.K., White D.P., Amin R. et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *JACC*. 2008; 52: 686–717.