УДК 616.13-004.6-02-092-056.527+612.015.38+612-005.4-084+616-073.173

КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ОСЛОЖНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

© *Александр Владимирович Шабров[1], Галина Александровна Кухарчик[2, 3]*

[1] Институт экспериментальной медицины. 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12

[2] Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

[3] Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Контактная информация: Александр Владимирович Шабров — академик РАН, д.м.н., профессор, з.д.н. РФ, главный научный сотрудник. E-mail: shabrov.av@mail.ru

Поступила: 18.03.2021 ***Одобрена: 21.08.2021*** ***Принята к печати: 24.09.2021***

РЕЗЮМЕ. Известно, что у пациентов с метаболическим синдромом значительно выше риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Каждый отдельный компонент метаболического синдрома является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а сочетание этих факторов увеличивает частоту и тяжесть сердечно-сосудистых заболеваний, включая коронарный атеросклероз, инфаркт миокарда и сердечную недостаточность. Несмотря на то что в последнее время были достигнуты успехи в понимании этиологии метаболического синдрома, основные патофизиологические механизмы остаются не до конца ясными. Существует множество патогенетических аспектов и сигнальных путей, которые ведут к появлению и прогрессированию кардиальных осложнений при метаболическом синдроме, и их лучшее понимание может привести к формированию новых подходов к терапии данного состояния.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метаболический синдром; ожирение; атеросклероз; сердечно-сосудистые заболевания.

CARDIOLOGICAL MANIFESTATIONS AND COMPLICATIONS OF METABOLIC SYNDROME

© *Alexander V. Shabrov[1], Galina A. Kukharchik[2, 3]*

[1] Institute for Experimental Medicine. 197376, Saint-Petersburg, st. Academician Pavlova, 12

[2] V.A. Almazov National Medical Research Center. 197341, Saint-Petersburg, ul. Akkuratova, 2

[3] North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, Saint-Petersburg, ul. Kirochnaya, 41. 195067, Saint-Petersburg, Piskarevsky pr., 47

Contact information: Alexander V. Shabrov — Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Doctor of Sciences, RF, Chief Researcher. E-mail: shabrov.av@mail.ru

Received: 18.03.2021 ***Revised: 21.08.2021*** ***Accepted: 24.08.2021***

SUMMARY. It is known that patients with metabolic syndrome have a significantly higher risk of developing cardiovascular diseases. Each individual component of metabolic syndrome is an independent risk factor for cardiovascular disease, and the combination of these factors increases the incidence and severity of cardiovascular disease, including coronary atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. Despite recent advances in understanding the etiology of metabolic syndrome, the underlying pathophysiological mechanisms remain unclear. There are many pathogenetic aspects and signaling pathways that lead to the appearance and progression of cardiac complications in metabolic syndrome, and their better understanding may lead to the formation of new approaches to the therapy of this condition.

KEY WORDS: metabolic syndrome; obesity; atherosclerosis; cardiovascular diseases.

Метаболический синдром (МС) является, с одной стороны, известным кластером факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и в тоже время, с другой стороны — кластером сердечно-сосудистых проявлений (рис. 1). Проблема МС чрезвычайно важна и актуальна для здравоохранения и медицинской науки, так как заболевания, ассоциированные с МС, в настоящее время — основные причины заболеваемости и смертности населения во всем мире. Именно поэтому поиск и выявление первопричин МС были и остаются предметом многочисленных исследований.

Каждый отдельный компонент МС провоцирует сердечную дисфункцию, а их комбинация ведет к дополнительному риску. Действие факторов риска МС тесно связано с ускоренным артериальным старением и развитием различных клинических сценариев сердечно-сосудистых событий [96].

Из всех известных механизмов инсулинорезистентность, нейрогормональная активация и хроническое воспаление, по-видимому, являются основными участниками инициации, прогрессирования и перехода от факторов риска МС к ССЗ. Важнейшим патофизиологическим аспектом в связи с инсулинорезистентностью считается индукция увеличения вязкости сыворотки крови, активация протромботического состояния и высвобождение провоспалительных цитокинов из жировой ткани, что способствует увеличению риска ССЗ [54]. Увеличение массы тела и появление ожирения ведет к существенным нейрогормональным изменениям и появлению адаптивных процессов в сердечно-сосудистой системе [15, 22].

Висцеральная жировая ткань метаболически активна и синтезирует большое количество биоактивных секреторных белков, таких как ингибитор активатора плазминогена, способствующий протромботическому состоянию, гепарин-связывающий эпидермальный фактор роста, который способствует пролиферации клеток гладких мышц и ремоделированию сосудов [2, 92]. В жировой ткани происходит интенсивный метаболизм половых стероидов [1]. Открытие эндокринных и иммунных свойств адипоцитов обеспечило дальнейшее механистическое понимание развития МС. Было показано, что адипокины, высвобождаемые из висцеральной жировой ткани, связаны с МС

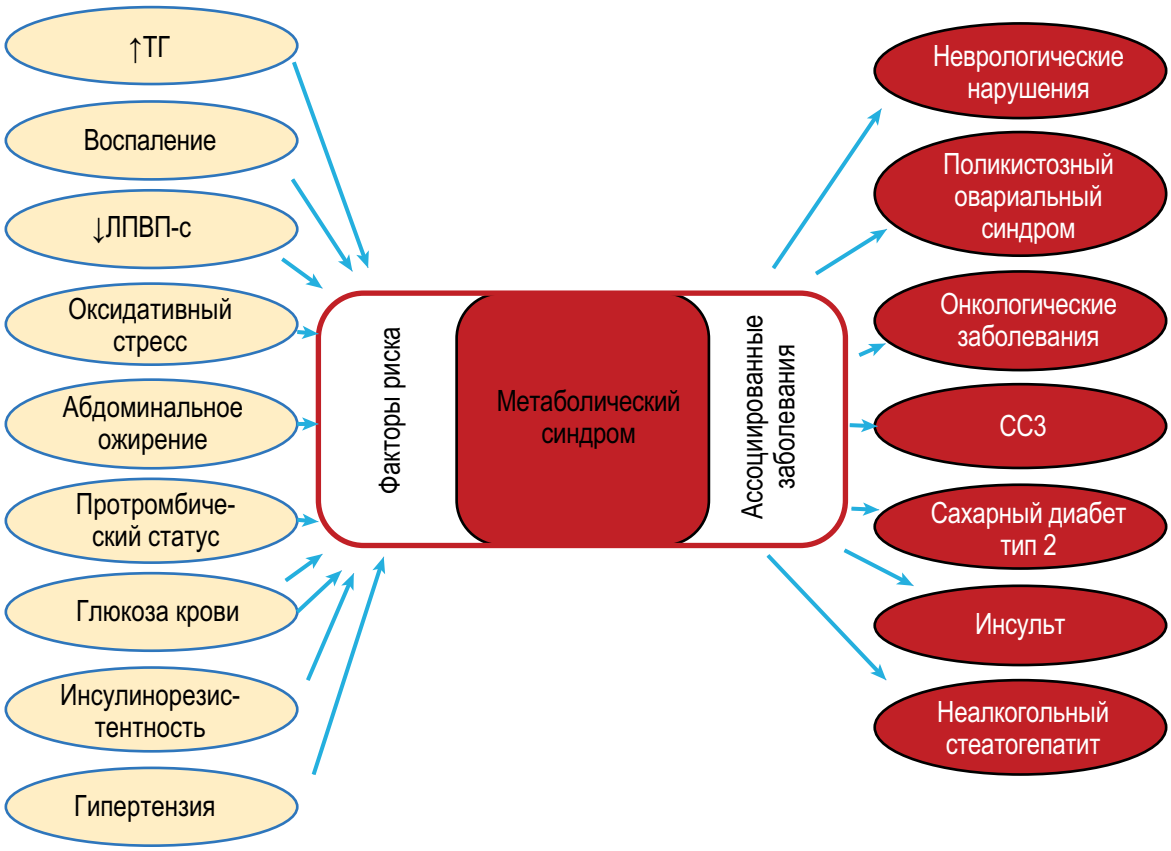


Рис. 1. Метаболический синдром: факторы риска и ассоциированные заболевания (адаптировано из [73])

и ССЗ [102]. Так, известно, что высокие уровни лептина напрямую связаны с повышенным сердечно-сосудистым риском, который играет важную роль в формировании атеросклеротической бляшки, вызывает гипертрофию гладкомышечных клеток сосудов и стимулирует ремоделирование сосудов, обладает протромбогенным эффектом [11]. В свою очередь, адипонектин — противовоспалительный и антиатерогенный адипокин, противодействует эффектам лептина. Существует отрицательная корреляция между содержанием адипонектина и объемом талии, индексом массы тела, артериальным давлением и индексом инсулинорезистентности [11]. Адипонектин обладает антиатерогенными свойствами и снижает реактивность сосудов, пролиферацию гладких мышц, а также повышает стабильность бляшек [65]. Таким образом, адипонектин является защитным фактором, противодействующим развитию сахарного диабета, гипертонии и острого инфаркта миокарда [90, 101]. Увеличение жировой ткани коррелирует со снижением адипонектина и повышением уровня лептина, что в конечном итоге повышает риск ССЗ.

Наиболее частое кардиальное проявление МС — артериальная гипертензия. Одним из патогенетических механизмов, который участвует в ее реализации, является эндотелиальная дисфункция. Эндотелий — это уникальный многофункциональный регуляторный секретирующий орган, выделяющий медиаторы вазоконстрикции и вазодилатации. При ожирении и инсулинорезистентности существенно снижается способность инсулина потенцировать вазодилатацию [11]. Другим чрезвычайно важным нейрогуморальным путем, способствующим развитию МС и последующим кардиальным проявлениям, в том числе артериальной гипертензии, является активация ренин-ангиотензиновой системы (РААС). Ангиотензин II, образующийся в результате активации ангиотензин-превращающего фермента, также продуцируется жировой тканью. Ожирение и резистентность к инсулину провоцируют увеличение выработки ангиотензина II [101, 8]. В свою очередь ангиотензин II посредством активации рецептора типа 1 активирует никотинамид-аденин-динуклеотид-фосфатоксидазу, что приводит к образованию активных форм кислорода (АФК) [71]. АФК вызывают множество эффектов, включая окисление липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), повреждение эндотелия, агрегацию тромбоцитов, экспрессию редокс-чувствительного фактора транскрипции, ядерного фактора каппа-активированных В-клеток (NF-κB) и экспрессию лептиноподобного окисленного рецептора липопротеинов низкой плотности-1 (LOX-1) на клетках эндотелия и гладких мышц сосудов [40]. РААС, АФК и LOX-1 имеют взаимосвязанную петлю положительной обратной связи, которая инициирует порочный цикл воспаления, повреждения эндотелия и пролиферации фибробластов, что способствует развитию артериальной гипертензии, дислипидемии, сахарного диабета 2-го типа, гипертрофии миокарда и, в конечном итоге, ССЗ [29].

Активация симпатической нервной системы способствует увеличению частоты сердечных сокращений, задержке натрия в проксимальных канальцах почек, повышению объема циркулирующей крови, конечного диастолического объема желудочков, сердечного выброса и артериального давления [22, 91, 43]. Известно, что вегетативная дисфункция оказывает влияние на уровень сердечно-сосудистого риска у пациентов с МС. В работе А.Е. Турсынбековой и соавт., в ходе которой было обследовано 750 человек от 35 до 70 лет, было показано, что в случае сочетания МС и вегетативной дисфункции значительно чаще развивались различные острые нарушения кровообращения на регионарном уровне (острый коронарный синдром, острое нарушение мозгового кровообращения, другие формы нарушения периферического артериального кровообращения), чем в случае отсутствия МС и вегетативной дисфункции. Как правило, чрезмерная активация симпатической нервной системы одновременно ведет к нарушениям сосудистой и сердечной функции (появляются вазоконстрикция, тахикардия), нарушениям метаболического баланса (избыточный липолиз, приводящий к повышению уровня жирных кислот, индуцированная катехоламинами, периферическая и печеночная инсулинорезистентность) [28]. С одной стороны, эти изменения происходят непосредственно в связи с активацией адренергических рецепторов, с другой — в связи с вторичными изменениями в адипокинах, цитокинах и задержкой натрия и воды.

Таким образом, патофизиологические изменения при МС включают изменения в метаболизме субстрата миокарда, микрососудистую дисфункцию, нарушение баланса между потребностью и потреблением кислорода, сердечную (диастолическую) сократительную дисфункцию и концентрическую гипертрофию сердца (рис. 2).



Рис. 2. Патологические процессы, негативные молекулярные и системные изменения и сердечно-сосудистые следствия метаболического синдрома. ОЦК — объем циркулирующей крови; РААС — ренин-ангиотензиновая система; ЧСС — частота сердечных сокращений (адаптировано из [99])

Ожирение (в частности, висцеральное ожирение), играет стимулирующую роль, тогда как хроническое воспаление и резистентность к инсулину способствуют развитию нарушений метаболической регуляции. По сути, ожирение в этом контексте является зеркалом МС [33]. С 1999 года был опубликован целый ряд работ, посвященный «парадоксу ожирения» для описания парадоксальных результатов у пациентов с избыточным весом и ожирением, в том числе перенесших чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), которые показали лучший краткосрочный и долгосрочный (в течение 1 года) прогноз, чем пациенты без избыточного веса. В метаанализе, проведенном K.M. Flegal и соавт. (2013) (97 исследований, 2,88 млн человек), было показано, что долгосрочный прогноз среди пациентов с ожирением и избыточным весом I степени (индекс массы тела 30–35 кг/м^2) лучше, чем среди пациентов с нормальным индексом массы тела, в то время как среди пациентов с индексом массы тела более 35 кг/м^2 риск смерти был увеличен на 30% [37].

Анализ феномена «парадокса ожирения» привел к формированию гипотезы «липопротекции» при хронических заболеваниях. В то же время, феномены «парадокса» и гетерогенность фенотипов ожирения дали толчок для работ, посвященных анализу патофизиологических механизмов, лежащих в основе связи ожирения и ССЗ. Была доказана невысокая возможность индекса массы тела отражать процентное содержание жировой ткани, что при хронических ССЗ является одним из важных аспектов, объясняющих механизм формирования U-образной кривой зависимости между индексом массы тела и смертностью, что не имеет непосредственного отношения к истинному «парадоксу ожирения» [4]. Несмотря на отсутствие в настоящее время данных о взаимосвязи процентного содержания жировой ткани с риском общей и сердечно-сосудистой смерти на популяционном уровне, появляются результаты отдельных когортных проспективных исследований, свидетельствующих о наличии такой ассоциации. Высокое процентное содержание жировой ткани, выявляемое при рентгеновской абсорбциометрии, независимо от других факторов ассоциировано с увеличением риска смерти от всех причин на 19% для женщин и на 59% для мужчин [86].

В метаанализе 230 когортных исследований было убедительно показан характер ассоциации «индекс массы тела — смертность» в зависимости от наличия хронических заболеваний, курения, длительности наблюдения

за больными. Относительный риск смерти от всех причин при увеличении индекса массы тела на каждые 5 единиц составлял 1,18 среди не куривших; 1,21 — среди лиц без хронических заболеваний и не куривших, 1,05 — среди всех пациентов [20].

Особый интерес представляет тот факт, что риск ССЗ у пациентов с МС не является общей суммой его отдельных компонентов, кластеризация этих компонентов вызывает синергетический эффект. Результаты метаанализа, проведенного S. Motillo и соавт. (2010), показали, что МС удваивает риск ССЗ и увеличивает смертность от всех причин в 1,5 раза [76].

Связь фенотипа индекса массы тела и МС с ССЗ была убедительно доказана и в работах K. Dhana и соавт. (2016) [30]. Авторы предложили модель риска сердечно-сосудистых осложнений с учетом различных факторов (табл. 1).

Таблица 1

Относительный риск сердечно-сосудистых осложнений, рассчитанный для многовариантной модели, скорректированной с учетом пола, возраста, курения, общего холестерина, лечения гиперлипидемии, предполагаемой скорости клубочковой фильтрации, употребления алкоголя, физической активности и образования [30]

Показатель	Количество обследованных	Количество кардиальных исходов	Относительный риск (95% ДИ)
Без метаболического синдрома			
Нормальная масса тела	1444	203	1
Избыточная масса тела	1334	205	1,08 (0,89–1,32)
Ожирение	260	36	1,07 (0,75–1,53)
Метаболический синдром			
Нормальная масса тела	306	63	1,35 (1,02–1,80)
Избыточная масса тела	1182	219	1,32 (1,09–1,60)
Ожирение	788	135	1,33 (1,07–1,66)

Примечание: ДИ — доверительный интервал.

Связанные с ожирением изменения функции сердца были описаны как «кардиомиопатия ожирения». Данные многоэтнического исследования атеросклероза (MESA) демонстрируют прямую связь между конечным диастолическим объемом левого желудочка и индексом массы тела у мужчин и женщин [100]. Это большое популяционное исследование также показало, что масса левого желудочка при ожирении увеличилась намного больше, чем объем желудочка. Хотя ранние исследования «кардиомиопатии ожирения» предполагали, что ожирение приводило к перегрузке объемом и эксцентрической гипертрофии сердца [12, 16], более поздние исследования показали, что в большинстве случаев при этом развивается концентрическая гипертрофия левого желудочка, а также легкая (субклиническая) диастолическая и/или систолическая дисфункция с нормальной или даже повышенной фракцией выброса левого желудочка [21, 88, 105]. Более чувствительные показатели сократительной функции, такие как фракция укорочения левого желудочка, систолическая скорость и напряжение миокарда (радиальное и продольное) также нарушаются в условиях ожирения и/или МС [105, 14] при независимых от нагрузки измерениях сократимости миокарда (например, соотношение объема и конечного систолического давления). Важно отметить, что функциональные реакции сердца на физиологические нагрузки (например, физические упражнения) [89, 74], патологические состояния (например, ишемия миокарда) [78], или фармакологические стимулы (например, катехоламины, миметики глюкагоноподобного пептида-1) [94, 75] также оказывают существенное влияние на фенотип ожирения и МС.

Молекулярные механизмы, лежащие в основе сердечного и гемодинамического фенотипа кардиальных проявлений при МС, являются сложными и не полностью охарактеризованы. Исследователи в этой области определили важные молекулярные пути, связывающие МС с сердечной дисфункцией. В частности, они могут быть связаны с изменением активности и экспрессии ключевых белков, участвующих в реализации процесса возбуждения в миокарде и сокращения. Катастрофическое нарушение способности митохондрий удержать ионы Ca^{2+}может быть вызвано различными факторами, в том числе гибелью кардиомиоцитов при ишемии, инфаркте, реперфузионном повреждении, нейродегенерации, МС. Нарушения функции кардиомиоцитов опосредованы изменениями работы каналов Ca^{2+}в миокарде через снижение активности кальциевого насоса саркоплазматического ретикулума и снижения числа рианодиновых рецепторов митохондрий [5, 35]. В результате дисфункции митохондрий и нарушения потребления кальция и других связанных процессов происходит

перегрузка ионами кальция кардиомиоцитов и нарушение энергетического баланса. Как следствие, увеличивается время диастолического расслабления миокарда, развивается апоптоз и гибель кардиомиоцитов вследствие реакции пор мембраны митохондрий [3].

МС значительно ухудшает баланс между коронарным кровотоком и метаболизмом миокарда в ответ на физическую нагрузку как результат локального метаболического расширения кровеносных сосудов, с изменениями коронарного перфузионного давления (ауторегуляция потока давления), и в ответ на ишемию сердца (реактивная гиперемия) [23, 25].

Как и в случае физиологических изменений, наблюдаемых при ожирении и/или МС, генетические и молекулярные факторы, лежащие в основе сердечно-сосудистых нарушений, являются сложными и взаимосвязанными. Было получено значительное количество доказательств, идентифицирующих молекулярные изменения, связанные с ожирением и отдельными компонентами МС. Современные высокопроизводительные комплексные молекулярные методологии («омические методы») оценки генетики, нуклеиновых кислот, белков или метаболитов дают представление о биологических процессах с возможностью оценки всех одновременных молекулярных изменений. В 2015 году был опубликован подробный обзор о связи микроРНК и сердечно-сосудистых заболеваний [107]. Однако на данный момент существует не так много исследований, анализирующих ассоциации микроРНК с ССЗ при ожирении и/или МС. Известно, что существует важная группа посттранскрипционных модуляторов, микроРНК которых участвуют в регуляции метаболических заболеваний и ССЗ [34, 36, 45]. Первоначальные исследования эффектов микроРНК были ассоциативными и часто сосредоточены на отдельных видах микроРНК, но затем появились исследования регуляции, прямого действия микроРНК и одновременных изменений у нескольких видов микроРНК. Было выявлено, что сложная система факторов (ожирение и/или МС, ишемия миокарда, фармакологическая терапия) изменяет экспрессию микроРНК, которые, в свою очередь, связаны с регуляцией клеточных функций и/или патофизиологическими ответами. Появилась парадигма — изменения экспрессии микроРНК не обязательно неразрывно связаны с конкретной патологией (хотя в некоторых случаях возможно), а определяются множеством сопутствующих факторов, включая метаболическое заболевание, сердечно-сосудистую патологию (например, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность) и воздействие фармакотерапии [84, 98].

S. Motillo и соавт. в 2010 году провели метаанализ результатов 87 исследований, которые в целом включали результаты обследования 951 083 пациентов с МС. Было показано, что МС связан с увеличением риска ССЗ в 2,35 раза (при 95% ДИ 2,02–2,73), риск смерти от ССЗ увеличен при этом в 2,40 раза (при 95% ДИ 1,87–3,08), риск смерти от всех причин выше в 1,58 раза (при 95% ДИ 1,39–1,78), инфаркта миокарда в 1,99 раза (при 95% ДИ 1,61–2,46). При этом сердечно-сосудистый риск был неизменно выше у женщин по сравнению с мужчинами, особенно для смертности от всех причин (относительный риск (ОР) 1,86; при 95% ДИ 1,37–2,52; против ОР 1,42; при 95% ДИ 1,16–1,74 для мужчин). Даже в отсутствие сахарного диабета 2-го типа МС ассоциировался с повышенным риском смертности от ССЗ (ОР 1,75; при 95% ДИ 1,19–2,58), риском инфаркт миокарда (ОР 1,62; при 95% ДИ 1,31–2,01) [76].

Проведенное в более поздние сроки исследование A. Amouzegar и соавт. (2017) также показало, что МС является значимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности у мужчин (ОР 1,66; при 95% ДИ 1,23–2,24, и ОР 1,93; при 95% ДИ 1,26–2,94) и у женщин (ОР 2,01; при 95% ДИ 1,39–2,88 и ОР 2,71; при 95% ДИ 1,44–5,09) [17, 52]. A. Mozaffary и соавт. (2014), анализируя 10-летний риск сердечно-сосудистых заболеваний и общей смертности у 922 пациентов МС в возрасте 65 лет и старше, показали его увеличение соответственно в 1,55 раза (при 95% ДИ 1,15–2,09), и в 2,08 раза (при 95% ДИ 1,23–3,5) [80].

СВЯЗЬ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА СО СМЕРТНОСТЬЮ ОТ ВСЕХ ПРИЧИН И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ

Исследователи из Кореи проанализировали взаимосвязь между МС и смертностью среди пожилых пациентов [53]. Было показано влияние МС на относительный риск смерти от всех причин и смерти от ССЗ у взрослых в возрасте 60 лет и старше. Полученные данные свидетельствуют о более высоком риске смерти от всех причин и ССЗ при наличии у пожилых МС. Комбинированные риски смерти от всех причин и смерти от ССЗ составили 1,23 (при 95% ДИ 1,15–1,32) и 1,24 (при 95% ДИ 1,11–1,39) соответственно (рис. 3, 4). Во

всех исследованиях наблюдалась значительная статистическая гетерогенность.

Авторы этого исследования наблюдали повышение риска смерти от ССЗ на 24% и повышение риска смерти от всех причин среди пожилых людей с МС на 23% по сравнению с пациентами без МС. Связь МС с ССЗ и риском смерти от всех причин несколько различалась в зависимости от места проживания (географического положения), размера выборки, критериев МС и сложности в метаанализе подгруппы.

В метаанализе, включавшем результаты 21 исследования, проведенном S.H. Wu и соавт. (2010), была исследована связь между МС и смертностью от всех причин среди взрослых в возрасте 20 лет и старше. Авторы обнаружили, что в общей популяции взрослые

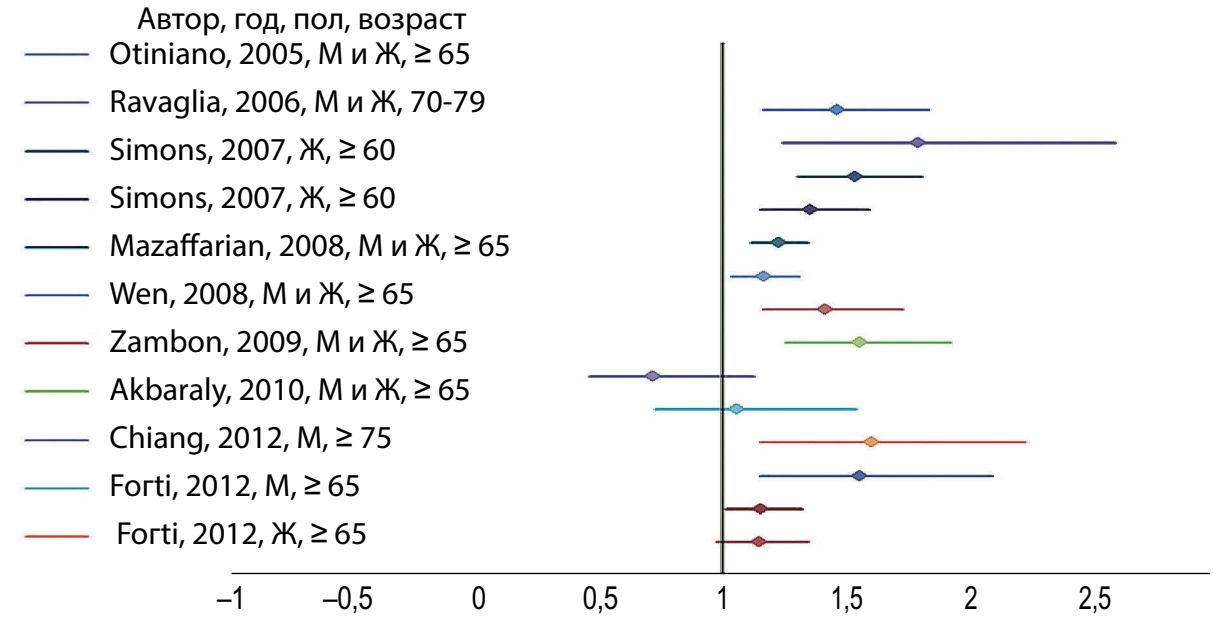


Рис. 3. Влияние метаболического синдрома на риск смерти от всех причин заболеваний у лиц старше 60 лет

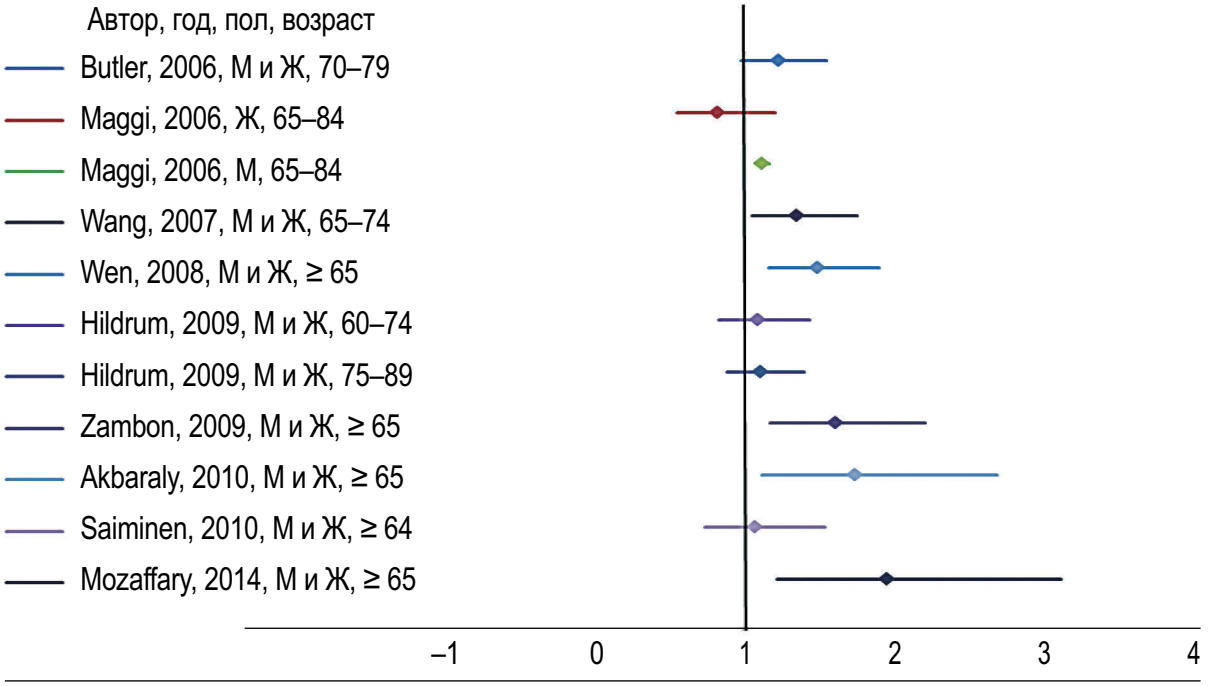


Рис. 4. Влияние метаболического синдрома на риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у лиц старше 60 лет

с МС имели повышенный риск смерти от всех причин по сравнению с взрослыми без МС (ОР 1,46; при 95% ДИ 1,35–1,57). Поскольку старение является одной из основных причин растущей распространенности МС, можно предположить, что пожилые люди чаще страдают от сочетания сердечно-сосудистых и метаболических факторов риска, которые составляют МС [108].

Позже L.J. Dominguez и соавт. (2016) подтвердили полученные результаты о том, что МС имеет предсказательную ценность в отношении риска смерти от ССЗ, в том числе у пожилых людей [32]. Исследование A.E. Kane и соавт. (2017) показало, что МС положительно коррелировал с индексом хрупкости у более молодых людей (до 65 лет), но не у пожилых людей (65 лет и старше) [56]. Кроме того, индекс хрупкости был лучшим предиктором риска смерти, чем МС в любом возрасте. Другое исследование показало, что физическая слабость и хроническое заболевание вместе представляют больший вклад, чем МС, в риск 19-летней смертности от всех причин у пожилых людей [47].

Среди компонентов МС повышенный уровень глюкозы предсказывает более высокую смертность у пожилых людей [79, 103, 113].

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ЧАСТОТУ И ТЯЖЕСТЬ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

У пациентов с МС значительно выше риск развития ССЗ в целом и ишемической болезни сердца (ИБС) в частности [99]. Особый интерес представляют работы, отражающие корреляции между МС и ранним началом ИБС [52].

Многие годы целенаправленных исследований показали, что увеличение степени ожирения и МС связано с ускоренным атеросклерозом и большей частотой ИБС [42, 69]. Эти более высокие показатели атеросклеротического поражения коронарных артерий, как было показано, приводят к двукратному увеличению риска инфаркта миокарда и значительному увеличению риска сердечно-сосудистой смертности [76]. Результаты исследования PROSPECT указывают на протяженное поражение и качественные особенности структуры коронарных бляшек, ассоциированных с большой частотой коронарных событий (некротическое ядро, содержание кальция) при поражениях коронарных артерий у пациентов с МС или сахарным диабетом [67, 106, 110].

M. Fudim и соавт. (2016) проанализировали результаты шкалы ASCVD (Atherosclerotic Cardiovascular Disease score) у 6742 пациентов в возрасте 62,1 ± 10,2 года, и оценили влияние на неблагоприятные исходы традиционных факторов риска, МС и содержания кальция в коронарных артериях, изученное при помощи компьютерной томографии. Исследователи представили убедительные данные о том, что пациенты, у которых были в анамнезе и МС и выраженный кальциноз коронарных артерий, имели гораздо более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, кардиальная смерть, реанимированные после остановки сердца, инсульт, в том числе фатальный) в будущем, по сравнению с теми, кто не имел ни одного из них, либо обоих (рис. 5) [39]. МС связан с более тяжелым течением ИБС, а большее количество компонентов МС коррелирует с более тяжелым поражением коронарных артерий, подтвержденным с помощью коронарной ангиографии [58, 93].

Молекулярные механизмы, лежащие в основе усиленной инициации и прогрессирования поражения коронарных сосудов, вызванного МС, остаются областью активных исследований. Так, одна из работ была посвящена исследованию гормонов и цитокинов, происходящих из жировой ткани (адипокины), в качестве молекулярных связей между ожирением и ССЗ [64]. Были описаны роли адипокинов в регуляции многих важных признаков ССЗ, связанных с ожирением, включая влияние адипокинов на чувствительность к инсулину (лептин, адипонектин и резистин), воспаление (IL-8, хемотаксический белок-1 моноцитов, лептин, хемерин), коагуляцию (ингибитор активатора плазминогена-1), сосудистую функцию и атеросклероз (лептин, резистин, альфа-фактор некроза опухоли, адипонектин, висфатин, оментин) [60, 81]. При висцеральном ожирении увеличивается количество перикардиального жира в сердце, однако накапливается жировая ткань преимущественно вокруг коронарных артерий, а атеросклеротические бляшки встречаются преимущественно в артериях, окруженных периваскулярной жировой тканью [31, 41]. Произошла оценка парадигмы передачи сигналов «снаружи внутрь», с помощью которого адипокины, высвобождаемые из коронарной периваскулярной жировой ткани, способны влиять на развитие сосудистой дисфункции и атеросклероза в непосредственно прилегающих сосудах [27, 31, 70, 82, 85].

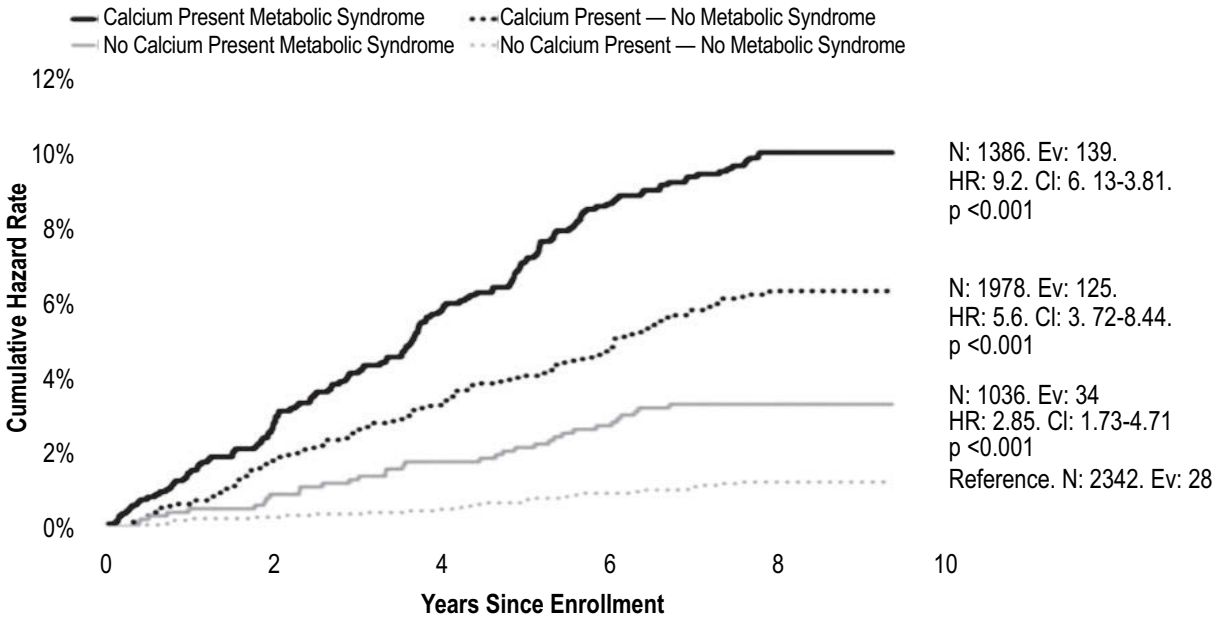


Рис. 5. Совокупный риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов, стратифицированный в зависимости от метаболического синдрома и содержания коронарного кальция [39]

Исследователи из Японии проанализировали риск ССЗ с продолжительностью МС в течение последних 4 лет до кардиального события. Они провели исследование «случай — контроль» в рамках Японского эпидемиологического сотрудничества по исследованию гигиены труда. В общей сложности 139 зарегистрированных случаев ССЗ и 561 зарегистрированный случай ССЗ были идентифицированы и сопоставлены индивидуально по возрасту, полу и месту работы с 695 и 2803 контрольными, соответственно. Отношение шансов (95% ДИ) для зарегистрированных ССЗ составило 4,7 (2,9; 7,5) для людей с МС (3 критерия и более) и 1,9 (1,1; 3,3) для МС (1–2 критерия), по сравнению с людьми без МС в течение последних 4 лет до кардиального события (p для тренда < 0,001). Связь с продолжительностью МС была более сильной для инфаркта миокарда, чем для других вариантов ССЗ [48]. Ф.М. Абдельлатиф и Т.А. Шишова в своей работе также показали, что МС влияет на долгосрочный прогноз у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. У пациентов с МС по сравнению с группой контроля чаще развивались сердечно-сосудистые осложнения (81,4% против 32,3%, соответственно; p = 0,027) и летальные исходы (37,1% против 9,7%, соответственно; p = 0,031). Частота возникновения повторного инфаркта миокарда и повторных госпитализаций значимо не различалась в зависимости от наличия или отсутствия МС. Данное исследование показало, что МС существенно увеличивает риск развития кардиальных осложнений (ОР 6,96; при 95% ДИ 2,87–16,89) и летальности (ОР 6,01; при 95% ДИ 1,66–21,77) у пациентов, перенесших инфаркт миокарда.

В нескольких исследованиях сообщается о корреляции между МС и атеросклерозом сонных артерий [18]. Кластеризация абдоминального ожирения с двумя компонентами или более МС без гипергликемии привела к увеличению в 2,5 раза (в диапазоне 1,45–6,22) частоты увеличения толщины интима-медиа сонной артерии, что является ранним показателем субклинического атеросклероза, в то время как у пациентов с субклиническим атеросклерозом частота гипергликемии была в 6 раз (в диапазоне 2,64–11,8) выше [57]. Повышенное содержание глюкозы в крови на фоне абдоминального ожирения сильно коррелировало с развитием ИБС у женщин, в то время как низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) на фоне абдоминального ожирения был более сильным предиктором развития и тяжести ИБС у мужчин [50]. Важно, что даже одно абдоминальное ожирение, без дополнительных компонентов МС, предсказывает будущий сердечно-сосудистый риск у мужчин [59].

Пациенты с инсулинорезистентностью и гипергликемией в 2 раза чаще умирают от ИБС, чем пациенты с ИБС, но без инсулинорезистентности или гипергликемии. Пациенты

со всеми компонентами МС в 3,6–4,4 раза чаще умирают от ИБС [62, 95].

Следует отметить, что увеличение окислительного стресса было тесно связано с прогрессированием атеросклероза, приводящего к ИБС [61]. Фактически окисленные ЛПНП (специфический элемент, необходимый для инициации атеросклероза) стали самым сильным предиктором ИБС по сравнению с обычным профилем липопротеинов (липопротеины низкой и высокой плотности, триглицериды) и другими традиционными факторами риска (индекс массы тела или окружность талии, МС, курение). Повышенный уровень окисленных ЛПНП повышает вероятность развития ИБС в 4,25 раза [72]. Было также обнаружено, что содержание окисленных ЛПНП напрямую коррелирует с уровнями ЛПНП, но, что интересно, не зависит от каких-либо других компонентов МС, а также от возраста, пола и маркеров воспаления [114]. Таким образом, повышенный уровень окисленных ЛПНП сопряжен с риском, связанным с МС, но не с какими-либо его отдельными компонентами.

Следует заметить, что вазодилатация, происходящая вследствие активации АТФ-чувствительных калиевых каналов, является компенсаторной реакцией организма на гипоксию. При ожирении и МС, однако, наблюдается нарушение этого механизма артериолярной дилатации. Будущие исследования в этой области необходимы для лучшего понимания молекулярных механизмов, связывающих адипокины с патофизиологией сосудов, и оценки сигнальных путей, что может быть полезным в борьбе с ССЗ при ожирении и МС.

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

В дополнение к более тяжелой ИБС с худшим долгосрочным прогнозом, современные методы реваскуляризации, шунтирование коронарной артерии и ЧКВ у пациентов с МС связаны с более высоким перипроцедурным риском и более отдаленными исходами [26, 46, 55]. В одном из исследований из 551 пациента с МС, перенесшего коронарную реваскуляризацию с помощью коронарного шунтирования или ЧКВ, 256 подверглись реваскуляризации в течение последующих 10 лет, а 221 умерли за этот период (118 из-за сердечно-сосудистых событий) [109]. Было показано, что у пациентов с МС после ЧКВ наблюдается более высокий воспалительный ответ, чем у здоровых пациентов и пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [68]. В исследовании, в котором пациенты наблюдались в течение 4 лет после ЧКВ с использованием сиролимус-элюирующих стентов, частота тромбозов в стенте после ЧКВ была сопоставимой между пациентами с МС без инсулинорезистентности или гипергликемии и пациентами без МС (0,6 и 0,3%, соответственно), однако ежегодные показатели смертности были в 3 раза выше у пациентов с МС (3%). У пациентов с МС и инсулинорезистентностью и гипергликемией тромбоз в стенте был в 6 раз выше (6,1%), а годовая смертность — в 5 раз (5,6%) [13]. После коронарного шунтирования пациенты с МС имеют повышенную частоту неблагоприятных сердечных событий и повторного появления ангиографически значимых поражений в двух или более сосудах либо из-за недостаточности трансплантата, либо нового поражения в течение 2–5 лет. Этот эффект, вероятно, тесно связан с повышенным уровнем триглицеридов и глюкозы в крови [49, 83, 97]. Исследование, основанное на данных клиники Кливленда за 20 лет, показало, что уровни ЛПВП являются наиболее важным предиктором выживаемости у пациентов после аортокоронарного шунтирования [38]. Это интересно в свете того, что низкий уровень ЛПВП — единственный параметр, который сильно коррелирует с повышенным уровнем липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), что также, по-видимому, наиболее точно прогнозирует развитие риска ИБС.

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА РАЗВИТИЕ КОРОНАРНЫХ КОЛЛАТЕРАЛЕЙ

Учитывая ограниченную эффективность современных методов лечения ИБС, которая протекает с окклюзионным атеросклеротическим поражением коронарных артерий в популяции пациентов с МС, значительные усилия были направлены на разработку альтернативных методов лечения. Сужение коронарных артерий вследствие накопления атеросклеротической бляшки приводит к уменьшению кровотока в дистальных отделах. В ответ на повышенную потребность миокарда в кислороде ткань сердца, расположенная дистальнее окклюзии, подвергается временной, повторяющейся ишемии. Физиологический ответ сердца заключается в расширении нативных коллатеральных артериол в сосудистых каналах и инициации коронарного коллатерального роста или артериогенеза [12]. Это защищает сердце от ишемического по-

вреждения, восстанавливая кровоснабжение тканей сердца, дистальнее окклюзированной артерии. Однако у пациентов с МС снижается способность роста нативных коллатералей. M.B. Yilmaz и соавт. (2006) показали, что распространенность сахарного диабета 2-го типа и МС чаще встречались у пациентов со слабым развитием коронарных коллатералей, чем у пациентов с хорошими коронарными коллатералями. Увеличение числа компонентов МС коррелировало с ухудшением развития коллатеральных коронарных артерий, что было доказано при проведении коронароангиографии [111]. F. Mouquet и соавт. (2009) также установлено, что увеличение количества компонентов МС обратно коррелирует с развитием коронарных коллатералей согласно ангиографической классификации. Кроме того, они определили, что из отдельных компонентов МС гипергликемия, артериальная гипертензия и резистентность к инсулину отрицательно коррелировали с развитием коронарных коллатералей, причем гипергликемия имела самую сильную отрицательную корреляцию, а резистентность к инсулину была самой слабой [77]. Таким образом, восстановление коронарного коллатерального роста является потенциальной неинвазивной стратегией лечения окклюзионной ИБС в этой популяции пациентов.

Исследования на животных моделях диабета и МС также подтверждают полученные данные. Было показано, что рост коллатеральных коллатералей в ответ на окклюзию коронарных артерий нарушается на моделях МС у крыс и на модели инфузии декстрозы у собак [44, 104]. Тем не менее нормальное коллатеральное развитие сообщалось в модели МС у свиней [63]. Наиболее очевидное различие между моделями заключается в том, что в исследованиях на моделях на крысах и собаках использовалась преходящая повторяющаяся окклюзия коронарной артерии для стимуляции развития коллатералей, которая имитирует ситуацию у человека, тогда как модель на свиньях являлась моделью прогрессирующей хронической ишемии. Точная продолжительность коронарных окклюзий была связана со степенью коллатерального роста, по всей видимости, это различие между двумя моделями на животных и является вероятным объяснением различных результатов между крысой и собакой по сравнению с моделями свиней.

Окислительный стресс является основным механизмом нарушения коллатерального роста при МС. В течение нескольких лет стало ясно, что для роста коллатеральных коронарных сосудов абсолютно необходимо оптимальное количество АФК или оптимальное окислительно-восстановительное состояние клетки (окислительно-восстановительное окно). Было продемонстрировано, что уменьшение АФК ниже нижней границы этого окна уменьшает рост побочных эффектов, но увеличение АФК выше верхней границы этого окна также несовместимо с развитием побочных эффектов. Либо уменьшение супероксида кислорода с помощью ингибитора флавинсодержащей оксидазы, либо его увеличение с помощью ингибитора супероксиддисмутазы отменяет рост коллатеральных коронарных сосудов у нормальных, здоровых крыс [112]. Кроме того, снижение окислительного стресса с помощью апоцининов или блокады рецептора ангиотензина II типа I у нормальных крыс нарушало рост коллатеральных коронарных сосудов, но значительно улучшало рост коллатеральных коронарных сосудов в модели у крыс, где повышенный окислительный стресс, вызванный базальной и повторяющейся окклюзией, повышен. Таким образом, у нормальных здоровых животных количество АФК, генерируемых повторяющейся коронарной окклюзией, необходимо для развития коллатеральных коллатералей. Тем не менее у животных с МС, у которых повышены базовые уровни АФК, количество АФК, генерируемых повторяющейся коронарной окклюзией, значительно выше и несовместимо с развитием коронарных коллатералей [112]. Этот механизм может лежать в основе нарушения коронарного коллатерального развития у пациентов с МС.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ФИБРИЛЛЯЦИЯ ПРЕДСЕРДИЙ

Результаты исследования Framingham Heart Study (FHS) показали, что на единицу увеличения индекса массы тела как у женщин, так и у мужчин происходит примерно 5% увеличение риска фибрилляции предсердий (ФП). В то же время популяционное проспективное исследование ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) показало, что МС увеличивает риск развития ФП на 67%. Ожирение является фактором риска развития как пароксизмальной, так и постоянной ФП. Эпидемиологические данные подтверждают строгую связь между развитием ожирения и последующим риском развития ФП. Ожирение может взаимодействовать с множеством дополнительных факторов, способствующих

риску возникновения ФП. Таким образом, артериальная гипертензия тесно связана с ожирением, а также является известным фактором риска для ФП, а сахарный диабет также был в значительной степени связан с повышенным риском ФП, варьирующим от 1,4-кратного увеличения риска у мужчин до 1,6-кратного у женщин. Ожирение, сахарный диабет, гипертензия, а также дислипидемия имеют общие профили риска, поскольку они являются компонентами МС, который, в свою очередь, является фактором риска для ФП [10]. МС и ожирение, по-видимому, увеличивают размер левого предсердия и способствуют диастолической дисфункции. Было показано, что перикардиальная и эпикардиальная жировая ткань являются факторами, ассоциированными с пароксизмальной и персистирующей ФП и с рецидивом ФП после абляции [106]. В работе В.А. Ионина и соавт. (2015) было показано, что толщина эпикардиального жира положительно коррелирует с параметрами предсердий. Развивающийся фиброз миокарда предсердий способствует развитию условий повторного ввода возбуждения пациентов с МС и развитию ФП, что косвенно подтверждали высокие значения галектина-3. Так, содержание галектина-3 у пациентов с МС и ФП достигали более высоких значений, чем у здоровых (0,72 (0,44; 1,36) и 0,32 (0,28; 0,42) нг/мл, соответственно) [7]. В последующих работах авторы убедительно продемонстрировали, что процент площади фиброза ЛП у пациентов с ФП и МС больше, чем у пациентов с ФП без МС (16,1 и 10,5%, соответственно; $p = 0,028$). Были найдены также положительные корреляции между содержанием галектина-3 ($r = 0,410$; $p < 0,001$) и фактора роста-бета 1 ($r = 0,594$; $p < 0,001$) в сыворотке крови с процентом фиброза ЛП у пациентов с ФП. Авторы, применяя регрессионный анализ, установили влияние уровней галектина-3 ($\beta = 0,549$; $p < 0,001$) и фактора роста-бета1 ($\beta = 0,297$; $p = 0,025$) на площадь фиброза левого предсердия у пациентов с ФП [6]. Эпикардиальные адипофиброкины жировой ткани индуцируют фиброз предсердий. Это, в свою очередь, позволяет сделать вывод о том, что местоположение жировой ткани может на самом деле быть более важным, чем ее количество. В работе И.Н. Рябой и Е.В. Сердечной (2018) было продемонстрировано, что избыточный вес и абдоминальное ожирение оказывают влияние на течение ФП и ведут к увеличению повторных пароксизмов. Факторами риска развития повторных пароксизмов ФП являлись у женщин: окружность талии более 80 см, содержание лептина крови выше 8,7 мг/мл и диастолическое артериальное давление более 90 мм рт. ст.; у мужчин: индекс массы тела 25 кг/м^2 и более [9].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Большое число исследований показало, что МС ассоциирован с сердечной недостаточностью. Первое проспективное исследование, подтверждающее, что МС является важным предиктором возникновения сердечной недостаточности, было проведено в г. Упсала [51].

Инсулинорезистентность является важным предиктором сердечной недостаточности независимо от сахарного диабета и наличия других установленных факторов риска сердечной недостаточности. Существует несколько возможных объяснений для наблюдаемой связи. Во-первых, увеличение содержания конечных продуктов гликолиза приводит к активации РААС, изменению состава коллагена в миокарде и повышению жесткости миокарда. Во-вторых, инсулин может действовать как фактор роста в миокарде. Гиперинсулинемия приводит к увеличению массы миокарда и снижению сердечного выброса, задержке натрия, что может спровоцировать декомпенсацию у пациентов с субклинической дисфункцией миокарда. Кроме того, гиперинсулинемия также ведет к активации симпатической нервной системы и постепенно приводит к нарушению сердечной деятельности. В последние годы было также показано, что инсулинорезистентность связана с повышенным прессорным ответом на ангиотензин, что ведет к гипертрофии миокарда и развитию фиброза [19].

В выполненном post-hoc-анализе результатов североамериканского проспективного многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования Look AHEAD, включавшего 5000 пациентов с сахарным диабетом и ожирением, было показано, что у пациентов при снижении веса более чем на 10% частота неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов уменьшилась на 21% [66].

В одном из исследований, посвященном сердечной недостаточности, GISSI-HF, было показано влияние МС на смертность у пациентов с сердечной недостаточностью [87] (рис. 6).

20-летнее исследование у пожилых подтвердило, что МС увеличивает частоту сердечной недостаточности в 1,45–1,74 раза [103].

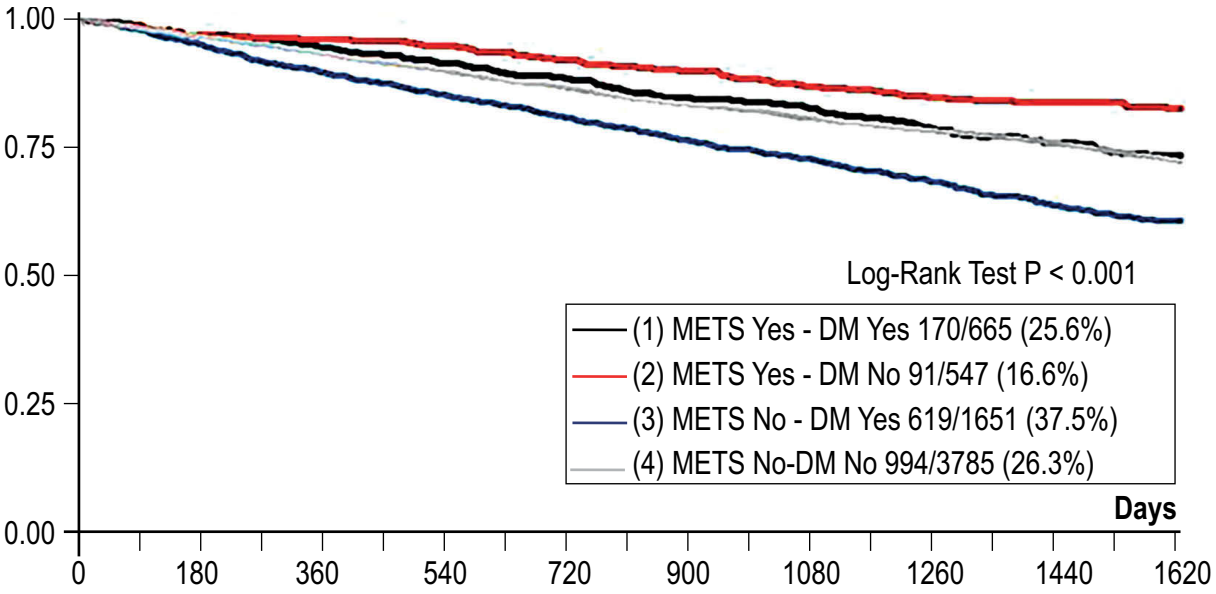


Рис. 6. Кривые выживаемости Каплана–Меера для случаев смерти от всех причин у пациентов с метаболическим синдромом и сахарным диабетом [87]

Взаимосвязь между МС и сердечной недостаточностью все еще остается не полностью ясной и весьма сложной. МС ведет к увеличению риска развития сердечной недостаточности, и этот эффект кажется опосредованным в основном через механизмы, связанные с инсулинорезистентностью.

Учитывая, что инсулинорезистентность и сердечная недостаточность часто встречаются вместе, следует уделять больше внимания скринингу, профилактике и лечению инсулинорезистентности и сахарного диабета, потому что они являются наиболее важным прогностическим фактором неблагоприятного исхода у пациентов с сердечной недостаточностью [19].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И РИСК ИНСУЛЬТА

Исследователи делают предположение о том, что в ближайшие десятилетия распространенность МС и связанного с МС инсульта резко возрастет. Было проанализировано 16 исследований (116 496 участников), у лиц, включенных в исследование, изначально не было ССЗ. Было выявлено, что при МС участники исследования имели значительно более высокий риск возникновения инсульта (ОР 1,70; при 95% ДИ 1,49–1,95). Анализ в подгруппах показал, что большее влияние на риск развития инсульта МС оказывал в группе женщин (ОР 1,83; при 95% ДИ 1,31–2,56), чем мужчин (ОР 1,47; при 95% ДИ 1,22–1,78). Причем у пациентов с МС значительно выше риск ишемического инсульта (ОР 2,12; при 95% ДИ 1,46–3,08), чем геморрагического инсульта (ОР 1,48; при 95% ДИ 0,98–2,24). В 5 исследованиях, включавших 7752 пациента с инсультом, у которых в анамнезе был инсульт или транзиторная ишемическая атака, было показано, что люди с МС имеют значительно более высокий риск повторного инсульта (ОР 1,52; при 95% ДИ 1,17–1,97). Сила этой ассоциации выше, чем у отдельных компонентов МС, таких как гипертензия (ОР 1,05; при 95% ДИ 0,72–1,52), высокое содержание триглицеридов (ОР 1,04; при 95% ДИ 0,84–1,29), низкое содержание ЛПВП (ОР 1,16; при 95% ДИ 0,91–1,48) или ожирения (ОР 1,12; при 95% ДИ 0,89–1,41). Риск рецидивирующего инсульта был самым высоким в группе с повышенной гликемией (ОР 1,70; при 95% ДИ 1,12–2,56).

Кардиологические проявления МС многообразны и представляют реальную угрозу жизни пациента. Существует множество патогенетических аспектов и сигнальных путей, которые ведут к появлению и прогрессированию кардиальных осложнений при МС. Весьма неоднозначны и сложны механизмы интеграции причин и проявлений МС, и не только сердечно-сосудистых. Пока мы только пытаемся найти «один крапчатый камень, который убивает стаю птиц» [24], понимая, что в основе решения проблемы МС, подходов к профилактике и эффективному терапевтическому воздействию при МС и ССЗ лежит глубокое знание патофизиологии МС, его проявлений и его ассоциации с различными осложнениями, в первую очередь с кардиальным кластером.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бокарев И.Н. Метаболический синдром. Клиническая медицина. 2014; 8: 71–6.
2. Губергриц Н.Б. и др. Метаболический синдром: как избежать полипрагмазии? М. ПримаПринт. 2017; 96.
3. Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. Диабет и сердце — поражение миокарда при диабетической кардиомиопатии. Эндокринология: Новости. Мнения. Обучение. 2015; 12(3): 84–92.
4. Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилова О.Ю. Парадоксы ожирения: основные причины формирования «обратной» кардиоваскулярной эпидемиологии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018; 17(5): 92–8.
5. Заводник И.Б. Митохондрии, кальциевый гомеостаз и кальциевая сигнализация. Биомедицинская химия. 2016; 2(3): 311–7.
6. Заславская Е.Л. Роль трансформирующего фактора роста-бета1 и галектина-3 в формировании фиброза левого предсердия у пациентов с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий и метаболическим синдромом. Российский кардиологический журнал. 2018; 2: 60–6.
7. Ионин В.А. Роль галектина-3 и эпикардиального жира в развитии фибрилляции предсердий при метаболическом синдроме. Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И. П. Павлова. 2015; 22(1): 43–6.
8. Красильникова Е.И. и др. Ожирение и ангиотензин II. Артериальная гипертензия. 2013; 19(3): 196–203.
9. Рябая И.Н. Фибрилляции предсердий у пациентов с ожирением в практике терапевта. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2018; 1: 30–5.
10. Хидирова Л.Д. Гипертоническая болезнь в сочетании с фибрилляцией предсердий и экстракардиальными заболеваниями. Казанский мед. ж. 2018; 99 (6):894–9.
11. Цанава И.А. и др. Метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания. РМЖ Медицинское обозрение. 2017; 11: 785–9.
12. Alexander J.K. Chronic heart disease due to obesity. J Chronic Dis. 1965; 18(9): 895–8.
13. Almalla M., Schröder J., Deserno V., Vogt F., Koos R., Koch K.C., Marx N., Hoffmann R. Long-term clinical outcome of sirolimus-eluting stent implantation in metabolic syndrome and diabetes. J Invasive Cardiol. 2010; 22(7): 317–21. PMID: 20603503.
14. Almeida A.L., Teixido-Tura G., Choi E.Y. et al. Metabolic syndrome, strain, and reduced myocardial function: multi-ethnic study of atherosclerosis. Arq Bras Cardiol. 2014; 102(4): 327–35.
15. Alpert M.A. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. Am J Med Sci. 2001; 321(4): 225–36.
16. Amad K.H., Brennan J.C., Alexander J.K. The cardiac pathology of chronic exogenous obesity. Circulation. 1965; 32(5): 740–5.
17. Amouzegar A., Mehran L., Hasheminia M., Kheirkhah Rahimabad P., Azizi F. The predictive value of metabolic syndrome for cardiovascular and all-cause mortality: Tehran Lipid and Glucose Study. Diabetes Metab Res Rev. 2017; 33(1). DOI: 10.1002/dmrr.2819.
18. Antonini-Canterin F., La Carrubba S., Gullace G. et al. Research Group of the Italian Society of Cardiovascular Echography. Association between carotid atherosclerosis and metabolic syndrome: results from the ISMIR study. Angiology. 2010; 61(5): 443–8. DOI: 10.1177/0003319709360523.
19. Arcopinto M., Schiavo A., Salzano A. et al. Metabolic Syndrome in Heart Failure: Friend or Foe? Heart Fail Clin. 2019; 15(3): 349–58. DOI: 10.1016/j.hfc.2019.02.004.
20. Aune D., Sen A., Prasad M., et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose — response metaanalysis of 230 cohort studies with 3,74 million deaths among 30,3 million participants. BMJ. 2016; 353: i2156.
21. Avelar E., Cloward T.V., Walker J.M. et al. Left ventricular hypertrophy in severe obesity — Interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, and body mass. Hypertension. 2007; 49(1): 34–9.
22. Bastien M. et al. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis. 2014; 56(4): 369–81.
23. Berwick Z.C., Dick G.M., Moberly S.P. Contribution of voltage-dependent K^+channels to metabolic control of coronary blood flow. J Mol Cell Cardiol. 2012; 52(4): 912–9. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.07.004.
24. Bonde Y. Metabolic Syndrome: One Speckled Stone Kills a Flock of Birds? Trends Mol Med. 2017; 23(2): 97–9.
25. Borbouse L., Dick G.M., Payne G.A. et al. Metabolic syndrome reduces the contribution of K^+channels to ischemic coronary vasodilation. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010; 298(4): H1182–9. DOI: 10.1152/ajpheart.00888.2009.
26. Brackbill M.L., Sytsma C.S., Sykes K. Perioperative outcomes of coronary artery bypass grafting: effects of metabolic syndrome and patient's sex. Am J Crit Care. 2009; 18(5): 468–73. DOI: 10.4037/ajcc2009718.
27. Chatterjee T.K., Aronow B.J., Tong W.S. et al. Human coronary artery perivascular adipocytes overexpress genes responsible for regulating vascular morphology, inflammation, and hemostasis. Physiol Genomics. 2013; 45(16): 697–709. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00042.2013.
28. Ciccarelli M., Santulli G., Pascale V. et al. Adrenergic receptors and metabolism: role in development of cardiovascular disease. Front Physiol. 2013; 4: 265.

29. Dai Y., Mercanti F., Dai D. et al. LOX-1, a bridge between GLP-1R and mitochondrial ROS generation in human vascular smooth muscle cells. Biochem Biophys Res Commun. 2013; 437(1): 62–6.
30. Dhana K., Koolhaas C.M., van Rossum E.F. et al. Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease in the Elderly Population. PLoS One. 2016; 11(4): DOI: 10.1371/journal.pone.0154273
31. Ding J., Hsu F.C., Harris T.B. et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Am J Clin Nutr. 2009; 90(3): 499–504. DOI: 10.3945/ajcn.2008.27358.
32. Dominguez L.J., Barbagallo M. The biology of the metabolic syndrome and aging. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2016; 19: 5–11.
33. Dommermuth R., Ewing K. Metabolic Syndrome: Systems Thinking in Heart Disease. Prim Care. 2018; 45(1): 109–29.
34. Fernández-Hernando C., Ramírez C.M., Goedeke L., Suárez Y. MicroRNAs in metabolic disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013; 33(2): 178–85. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300144.
35. Fernández-Miranda G., Romero-Garcia T., Barrera-Lechuga T.P. et al. Impaired Activity of Ryanodine Receptors Contributes to Calcium Mishandling in Cardiomyocytes of Metabolic Syndrome Rats. Front Physiol. 2019; 10: 520. DOI: 10.3389/fphys.2019.00520.
36. Fiedler J., Thum T. MicroRNAs in myocardial infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013; 33(2): 201–5. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300137.
37. Flegal K.M., Kit B.K., Orpana H., Graubard B.I. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2013; 309(1): 71–82.
38. Foody J.M., Ferdinand F.D., Pearce G.L. et al. HDL cholesterol level predicts survival in men after coronary artery bypass graft surgery: 20-year experience from The Cleveland Clinic Foundation. Circulation. 2000; 102(19 Suppl 3): III90–4. DOI: 10.1161/01.cir.102.suppl_3.iii-90. PMID: 11082369.
39. Fudim M., Zalawadiya S., Patel D.K. et al. The metabolic syndrome, coronary artery calcium score and cardiovascular risk reclassification. Int J Cardiol. 2016; 204: 81–2. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.11.134.
40. Gobal F., Deshmukh A., Shah S. et al. Triad of metabolic syndrome, chronic kidney disease, and coronary heart disease with a focus on microalbuminuria: death by overeating. J Am Coll Cardiol. 2011; 57(23): 2303–8.
41. Greif M., Becker A., von Ziegler F. et al. Pericardial adipose tissue determined by dual source CT is a risk factor for coronary atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009; 29(5): 781–6. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.180653.
42. Grundy S.M. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. Circulation. 2002; 105(23): 2696–8. DOI: 10.1161/01.cir.0000020650.86137.84.
43. Hall J.E., do Carmo J.M., da Silva A.A. et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. Circ Res. 2015; 116(6): 991–1006.
44. Hattan N., Chilian W.M., Park F. et al. Restoration of coronary collateral growth in the Zucker obese rat. Basic Res Cardiol 102, 217 (2007). https://doi.org/10.1007/s00395-007-0646-3.
45. Hinkel R., Penzkofer D., Zühlke S. et al. Inhibition of microRNA-92a protects against ischemia/reperfusion injury in a large-animal model. Circulation. 2013; 128(10): 1066–75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001904.
46. Hoffmann R., Stellbrink E., Schröder J. et al. Impact of the metabolic syndrome on angiographic and clinical events after coronary intervention using bare-metal or sirolimus-eluting stents. Am J Cardiol. 2007; 100(9): 1347–52. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.06.021. Epub 2007 Aug 9.
47. Hoogendijk E.O., Huisman M., van Ballegooijen A.J. The role of frailty in explaining the association between the metabolic syndrome and mortality in older adults. Exp Gerontol. 2017; 91: 5–8. DOI: 10.1016/j.exger.2017.02.007.
48. Hu H., Nakagawa T., Honda T. et al. Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study Group. Metabolic Syndrome Over 4 Years Before the Onset of Cardiovascular Disease — Nested Case-Control Study. Circ J. 2018; 82(2): 430–6. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0513.
49. Hu R., Ma C.S., Nie S.P. et al. Effect of metabolic syndrome on prognosis and clinical characteristics of revascularization in patients with coronary artery disease. Chin Med J (Engl). 2006; 119(22): 1871–6.
50. Iglseder B., Cip P., Malaimare L. et al. The metabolic syndrome is a stronger risk factor for early carotid atherosclerosis in women than in men. Stroke. 2005; 36(6): 1212–7. DOI: 10.1161/01.STR.0000166196.31227.91.
51. Ingelsson E., Arnlöv J., Lind L., Sundström J. Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. Heart. 2006; 92(10): 1409–13. DOI: 10.1136/hrt.2006.089011.
52. Iribarren C., Go A.S., Husson G. et al. Metabolic syndrome and early-onset coronary artery disease: is the whole greater than its parts? J Am Coll Cardiol. 2006; 48(9): 1800–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.070.
53. Ju S.Y. Association of metabolic syndrome and its components with all-cause and cardiovascular mortality in the elderly: A meta-analysis of prospective cohort studies. Medicine (Baltimore). 2017; 96(45): 8491. DOI: 10.1097/MD.0000000000008491.
54. Juhan-Vague I. et al. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. J Thromb Haemost. 2003; 1(7): 1575–9.

55. Kajimoto K., Kasai T., Miyauchi K. et al. Amano A. Metabolic syndrome predicts 10-year mortality in non-diabetic patients following coronary artery bypass surgery. Circ J. 2008; 72(9): 1481–6. DOI: 10.1253/circj.cj-07-0928.
56. Kane A.E., Gregson E., Theou O. et al. The association between frailty, the metabolic syndrome, and mortality over the lifespan. Geroscience. 2017; 39(2): 221–9. DOI: 10.1007/s11357-017-9967-9.
57. Kawamoto R., Tomita H., Ohtsuka N. et al. Metabolic syndrome, diabetes and subclinical atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness. J Atheroscler Thromb. 2007; 14(2): 78–85. DOI: 10.5551/jat.14.78.
58. Kim J.Y., Mun H.S., Lee B.K. et al. Impact of metabolic syndrome and its individual components on the presence and severity of angiographic coronary artery disease. Yonsei Med J. 2010; 51(5): 676–82. DOI: 10.3349/ymj.2010.51.5.676.
59. Kip K.E., Marroquin O.C., Kelley D.E. et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. Circulation. 2004; 109(6): 706–13. DOI: 10.1161/01.CIR.0000115514.44135.A8.
60. Knudson J.D., Dick G.M., Tune J.D. Adipokines and coronary vasomotor dysfunction. Exp Biol Med (Maywood). 2007; 232(6): 727–36. PMID: 17526764.
61. Kotur-Stevuljevic J., Memon L., Stefanovic A. Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in coronary artery disease patients. Clin Biochem. 2007; 40(3–4): 181–7. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2006.09.007.
62. 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(21): 2709–16. DOI: 10.1001/jama.288.21.2709.
63. Lassaletta A.D., Chu L.M., Robich M.P. et al. Overfed Ossabaw swine with early stage metabolic syndrome have normal coronary collateral development in response to chronic ischemia. BasicResCardiol. 2012; 107(2): 243. DOI: 10.1007/s00395-012-0243-y.
64. Lau D.C., Dhillon B., Yan H. et al. Adipokines: molecular links between obesity and atheroslcerosis. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005; 288(5): H2031–41. DOI: 10.1152/ajpheart.01058.2004.
65. Lindsay R.S. et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. Lancet. 2002; 360(9326): 57–8.
66. Look AHEAD Research Group, Gregg E.W., Jakicic J.M., Blackburn G. et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016; 4(11): 913–21. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30162-0.
67. Marso S.P., Mercado N., Maehara A. et al. Plaque composition and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients with metabolic syndrome or diabetes. JACC Cardiovasc Imaging. 2012; 5(3 Suppl): S42–52. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.01.008.
68. Marso S.P., Murphy J.W., House J.A. et al. Metabolic syndrome-mediated inflammation following elective percutaneous coronary intervention. Diab Vasc Dis Res. 2005; 2(1): 31–6. DOI: 10.3132/dvdr.2005.003. PMID: 16305070.
69. McGill H.C. Jr., McMahan C.A., Herderick E.E. et al. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. Circulation. 2002; 105(23): 2712–8. DOI: 10.1161/01.cir.0000018121.67607.ce.
70. McKenney M.L., Schultz K.A., Boyd J.H. et al. Epicardial adipose excision slows the progression of porcine coronary atherosclerosis. J Cardiothorac Surg. 2014; 9: 2. DOI: 10.1186/1749-8090-9-2.
71. Mehta P.K., Griendling K.K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. Am J Physiol Cell Physiol. 2007; 292(1): 82–97.
72. Meisinger C., Baumert J., Khuseyinova N. et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. Circulation. 2005; 112(5): 651–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529297.
73. Mendrick D.L. et al. Metabolic Syndrome and Associated Diseases: From the Bench to the Clinic. Toxicol Sci. 2018; 162(1): 36–42.
74. Milia R., Velluzzi F., Roberto S. et al. Differences in hemodynamic response to metaboreflex activation between obese patients with metabolic syndrome and healthy subjects with obese phenotype. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015; 309(5): H779–89. DOI: 10.1152/ajpheart.00250.2015.
75. Moberly S.P., Mather K.J., Berwick Z.C. et al. Impaired cardiometabolic responses to glucagon-like peptide 1 in obesity and type 2 diabetes mellitus. Basic Res Cardiol. 2013; 108(4): 365. DOI: 10.1007/s00395-013-0365-x.
76. Mottillo S., Filion K.B., Genest J. et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010; 56(14): 1113–32.
77. Mouquet F., Cuilleret F., Susen S. et al. Metabolic syndrome and collateral vessel formation in patients with documented occluded coronary arteries: association with hyperglycaemia, insulin-resistance, adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1. Eur Heart J. 2009; 30(7): 840–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn569.
78. Mozaffari M.S. Myocardial ischemic-reperfusion injury in a rat model of metabolic syndrome. Obesity (Silver Spring). 2008; 16(10): 2253–8.

79. 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(9): 969–78. DOI: 10.1001/archinte.168.9.969.
80. Mozaffary A., Bozorgmanesh M., Sheikholeslami F. et al. Added value of different metabolic syndrome definitions for predicting cardiovascular disease and mortality events among elderly population: Tehran Lipid and Glucose Study. Eur J Clin Nutr. 2014; 68(7): 853–8. DOI: 10.1038/ejcn.2014.91.
81. Noblet J.N., Goodwill A.G., Sassoon D.J., Kiel A.M., Tune J.D. Leptin augments coronary vasoconstriction and smooth muscle proliferation via a Rho-kinase-dependent pathway. Basic Res Cardiol. 2016; 111(3): 25. DOI:10.1007/s00395-016-0545-6
82. Noblet J.N., Owen M.K., Goodwill A.G. et al. Lean and Obese Coronary Perivascular Adipose Tissue Impairs Vasodilation via Differential Inhibition of Vascular Smooth Muscle K+Channels. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015; 35(6): 1393–400. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.305500.
83. Onishi T., Shimada K., Sunayama S. et al. Effects of cardiac rehabilitation in patients with metabolic syndrome after coronary artery bypass grafting. Journal of Cardiology. 2009; 53(3): 381–7.
84. Ortega F.J., Mercader J.M., Moreno-Navarrete J.M. et al. Profiling of circulating microRNAs reveals common microRNAs linked to type 2 diabetes that change with insulin sensitization. Diabetes Care. 2014; 37(5): 1375–83. DOI: 10.2337/dc13-1847.
85. Owen M.K., Noblet J.N., Sassoon D.J. et al. Perivascular adipose tissue and coronary vascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014; 34(8): 1643–9. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303033.
86. Padwal R., Leslie W., Lix L. et al. Relationship among body fat percentage, body mass index, and all-cause mortality: a cohort study. Ann Intern Med. 2016; 164: 532–41.
87. Perrone-Filardi P., Savarese G., Scarano M. et al. Prognostic impact of metabolic syndrome in patients with chronic heart failure: data from GISSI-HF trial. Int J Cardiol. 2015; 178: 85–90. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.094.
88. Peterson L.R., Waggoner A.D., Schechtman K.B., et al. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. J Am Coll Cardiol. 2004; 43(8): 1399–1404.
89. Pinto T.E., Gusso S., Hofman P.L. et al. Systolic and diastolic abnormalities reduce the cardiac response to exercise in adolescents with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2014; 37(5): 1439–46. DOI: 10.2337/dc13-2031.
90. Pischon T. et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. JAMA. 2004; 291(14): 1730–7.
91. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities — the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. N Engl J Med. 1996; 334(6): 374–81.
92. Rochlani Y. et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2017; 11(8): 215–25.
93. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2011 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2011; 123(4): e18–209. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182009701.
94. Sassoon D.J., Goodwill A.G., Noblet J.N. et al. Obesity alters molecular and functional cardiac responses to ischemia/reperfusion and glucagon-like peptide-1 receptor agonism. Basic Res Cardiol. 2016; 111(4): 43. DOI:10.1007/s00395-016-0563-4
95. Schernthaner G. Cardiovascular mortality and morbidity in type-2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 1996; 31: S3–13. DOI: 10.1016/0168-8227(96)01224-7.
96. Scuteri A. et al. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. Eur J Prev Cardiol. 2015; 22(4): 486–91.
97. Sung S.H., Wu T.C., Huang C.H. et al. Prognostic impact of body mass index in patients undergoing coronary artery bypass surgery. Heart. 2011; 97(8): 648–54. DOI: 10.1136/hrt.2010.211110.
98. Thomé J.G., Mendoza M.R., Cheuiche A.V. et al. Circulating microRNAs in obese and lean heart failure patients: A case-control study with computational target prediction analysis. Gene. 2015; 574(1): 1–10. DOI: 10.1016/j.gene.2015.07.068.
99. Tune J.D., Goodwill A.G., Sassoon D.J., Mather K.J. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. Transl Res. 2017; 183: 57–70.
100. Turkbey E.B., McClelland R.L., Kronmal R.A. et al. The impact of obesity on the left ventricle: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). JACC Cardiovasc Imaging. 2010; 3(3): 266–74.
101. Vanecková I. et al. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. J Endocrinol. 2014; 223(3): 63–78.
102. Wallace A.M. et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). Circulation. 2001; 104(25): 3052–6.
103. 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.
104. Weihrauch D., Lohr N.L., Mraovic B. et al. Chronic hyperglycemia attenuates coronary collateral development and impairs proliferative properties of myo-

cardial interstitial fluid by production of angiostatin. Circulation. 2004; 109(19): 2343–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000129225.67353.1F.
105. Wong C.Y., O'Moore-Sullivan T., Leano R. et al. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. Circulation. 2004; 110(19): 3081–7.
106. Wong N.D., Nelson J.C., Granston T. et al. Metabolic syndrome, diabetes, and incidence and progression of coronary calcium: the Multiethnic Study of Atherosclerosis study. JACC Cardiovasc Imaging. 2012; 5(4): 358–66. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.12.015.
107. Wronska A., Kurkowska-Jastrzebska I., Santulli G. Application of microRNAs in diagnosis and treatment of cardiovascular disease. Acta Physiol (Oxf). 2015; 213(1): 60–83. DOI: 10.1111/apha.12416.
108. Wu S.H., Liu Z., Ho S.C. Metabolic syndrome and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. Eur J Epidemiol. 2010; 25(6): 375–84. DOI: 10.1007/s10654-010-9459-z.
109. Yaginuma K., Kasai T., Miyauchi K. et al. Propensity score analysis of 10-year long-term outcome after bypass surgery or plain old balloon angioplasty in patients with metabolic syndrome. Int Heart J. 2011; 52(6): 372–6. DOI: 10.1536/ihj.52.372.
110. Yamazoe M., Hisamatsu T., Miura K. et al. SESSA Research Group. Relationship of Insulin Resistance to Prevalence and Progression of Coronary Artery Calcification Beyond Metabolic Syndrome Components: Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016; 36(8): 1703–8. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307612.
111. Yilmaz M.B., Caldir V., Guray Y. et al. Relation of coronary collateral vessel development in patients with a totally occluded right coronary artery to the metabolic syndrome. Am J Cardiol. 2006; 97(5): 636–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.09.103.
112. Yun J., Rocic P., Pung Y.F. et al. Redox-dependent mechanisms in coronary collateral growth: the "redox window" hypothesis. Antioxid Redox Signal. 2009; 11(8): 1961–74. DOI:10.1089/ars.2009.2476
113. Zambon S., Zanoni S., Romanato G. et al. Metabolic syndrome and all-cause and cardiovascular mortality in an Italian elderly population: the Progetto Veneto Anziani (Pro.V.A.) Study. Diabetes Care. 2009; 32(1): 153–9. DOI: 10.2337/dc08-1256.
114. Zelzer S., Fuchs N., Almer G. et al. High density lipoprotein cholesterol level is a robust predictor of lipid peroxidation irrespective of gender, age, obesity, and inflammatory or metabolic biomarkers. Clin Chim Acta. 2011; 412(15–16): 1345–9. DOI: 10.1016/j.cca.2011.03.031.

REFERENCES

1. Bokarev I.N. Metabolicheskiy sindrom. [Metabolic syndrome]. Klinicheskaya meditsina. 2014; 8: 71–6. (in Russian)
2. Gubergrits N.B. i dr. Metabolicheskiy sindrom: kak izbezhat' polipragmazii? [Metabolic syndrome: how to avoid polypharmacy?] Moskva: PrimaPrint Publ. 2017; 96. (in Russian)
3. Drapkina O.M., Gegenava B.B. Diabet i serdtse — porazheniye miokarda pri diabeticheskoy kardiomiopatii. [Diabetes and heart — myocardial damage in diabetic cardiomyopathy]. Endokrinologiya: Novosti. Mneniya. Obucheniye. 2015; 12(3): 84–92. (in Russian)
4. Druzhilov M.A., Kuznetsova T.Yu., Druzhilova O.Yu. Paradoksy ozhireniya: osnovnyye prichiny formirovaniya "obratnoy" kardiovaskulyarnoy epidemiologii. [Obesity paradoxes: the main reasons for the formation of "reverse" cardiovascular epidemiology]. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2018; 17(5): 92–8. (in Russian)
5. Zavodnik I.B. Mitokhondrii, kal'tsiyevyy gomeostaz i kal'tsiyevaya signalizatsiya. [Mitochondria, calcium homeostasis and calcium signaling]. Biomeditsinskaya khimiya. 2016; 2(3): 311–7. (in Russian)
6. Zaslavskaya Ye.L. Rol' transformiruyushchego faktora rosta-beta1 i galektina-3 v formirovanii fibroza levogo predserdiya u patsiyentov s paroksizmal'noy formoy fibrillyatsii predserdiy i metabolicheskim sindromom. [The role of transforming growth factor-beta1 and galectin-3 in the formation of left atrial fibrosis in patients with paroxysmal atrial fibrillation and metabolic syndrome]. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal. 2018; 2: 60–6. (in Russian)
7. Ionin V.A. Rol' galektina-3 i epikardial'nogo zhira v razvitii fibrillyatsii predserdiy pri metabolicheskom sindrome. [The role of galectin-3 and epicardial fat in the development of atrial fibrillation in metabolic syndrome]. Uchenyye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova. 2015; 22(1): 43–6. (in Russian)
8. Krasil'nikova Ye.I. i dr. Ozhireniye i angiotenzin II. [Obesity and angiotensin II]. Arterial'naya gipertenziya. 2013; 19(3): 196–203. (in Russian)
9. Ryabaya I.N. Fibrillyatsii predserdiy u patsiyentov s ozhireniyem v praktike terapevta. [Atrial fibrillation in obese patients in the practice of a therapist]. Kurskiy nauchno-prakticheskiy vestnik "Chelovek i yego zdorov'ye". 2018; 1: 30–5. (in Russian)
10. Khidirova L.D. Gipertonicheskaya bolezn' v sochetanii s fibrillyatsiyey predserdiy i ekstrakardial'nymi zabolevaniyami. [Khidirova L.D. Hypertension in combination with atrial fibrillation and extracardiac diseases. Kazan honey. f.] Kazanskiy med. zh. 2018; 99 (6): 894–9. (in Russian)
11. Tsanava I.A. i dr. Metabolicheskiy sindrom i serdechno-sosudistyye zabolevaniya. [Metabolic syndrome and cardiovascular disease]. RMZH Meditsinskoye obozreniye. 2017; 11: 785–9. (in Russian)
12. Alexander J.K. Chronic heart disease due to obesity. J Chronic Dis. 1965; 18(9): 895–8.

13. Almalla M., Schröder J., Deserno V., Vogt F., Koos R., Koch K.C., Marx N., Hoffmann R. Long-term clinical outcome of sirolimus-eluting stent implantation in metabolic syndrome and diabetes. J Invasive Cardiol. 2010; 22(7): 317–21. PMID: 20603503.
14. Almeida A.L., Teixido-Tura G., Choi E.Y., et al. Metabolic syndrome, strain, and reduced myocardial function: multi-ethnic study of atherosclerosis. Arq Bras Cardiol. 2014; 102(4): 327–35.
15. Alpert M.A. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. Am J Med Sci. 2001; 321(4): 225–36.
16. Amad K.H., Brennan J.C., Alexander J.K. The cardiac pathology of chronic exogenous obesity. Circulation. 1965; 32(5): 740–5.
17. Amouzegar A., Mehran L., Hasheminia M., Kheirkhah Rahimabad P., Azizi F. The predictive value of metabolic syndrome for cardiovascular and all-cause mortality: Tehran Lipid and Glucose Study. Diabetes Metab Res Rev. 2017; 33(1). DOI: 10.1002/dmrr.2819.
18. Antonini-Canterin F., La Carrubba S., Gullace G. et al. Research Group of the Italian Society of Cardiovascular Echography. Association between carotid atherosclerosis and metabolic syndrome: results from the ISMIR study. Angiology. 2010; 61(5): 443–8. DOI: 10.1177/0003319709360523.
19. Arcopinto M., Schiavo A., Salzano A. et al. Metabolic Syndrome in Heart Failure: Friend or Foe? Heart Fail Clin. 2019; 15(3): 349–58. DOI: 10.1016/j.hfc.2019.02.004.
20. Aune D., Sen A., Prasad M., et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose — response metaanalysis of 230 cohort studies with 3,74 million deaths among 30,3 million participants. BMJ. 2016; 353: i2156.
21. Avelar E., Cloward T.V., Walker J.M. et al. Left ventricular hypertrophy in severe obesity — Interactions among blood pressure, nocturnal hypoxemia, and body mass. Hypertension. 2007; 49(1): 34–9.
22. Bastien M. et al. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. Prog Cardiovasc Dis. 2014; 56(4): 369–81.
23. Berwick Z.C., Dick G.M., Moberly S.P. Contribution of voltage-dependent K^+ channels to metabolic control of coronary blood flow. J Mol Cell Cardiol. 2012; 52(4): 912–9. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2011.07.004.
24. Bonde Y. Metabolic Syndrome: One Speckled Stone Kills a Flock of Birds? Trends Mol Med. 2017; 23(2): 97–9.
25. Borbouse L., Dick G.M., Payne G.A. et al. Metabolic syndrome reduces the contribution of K^+ channels to ischemic coronary vasodilation. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2010; 298(4): H1182–9. DOI: 10.1152/ajpheart.00888.2009.
26. Brackbill M.L., Sytsma C.S., Sykes K. Perioperative outcomes of coronary artery bypass grafting: effects of metabolic syndrome and patient's sex. Am J Crit Care. 2009; 18(5): 468–73. DOI: 10.4037/ajcc2009718.
27. Chatterjee T.K., Aronow B.J., Tong W.S. et al. Human coronary artery perivascular adipocytes overexpress genes responsible for regulating vascular morphology, inflammation, and hemostasis. Physiol Genomics. 2013; 45(16): 697–709. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00042.2013.
28. Ciccarelli M., Santulli G., Pascale V. et al. Adrenergic receptors and metabolism: role in development of cardiovascular disease. Front Physiol. 2013; 4: 265.
29. Dai Y., Mercanti F., Dai D. et al. LOX-1, a bridge between GLP-1R and mitochondrial ROS generation in human vascular smooth muscle cells. Biochem Biophys Res Commun. 2013; 437(1): 62–6.
30. Dhana K., Koolhaas C.M., van Rossum E.F. et al. Metabolically Healthy Obesity and the Risk of Cardiovascular Disease in the Elderly Population. PLoS One. 2016; 11(4): DOI: 10.1371/journal.pone.0154273
31. Ding J., Hsu F.C., Harris T.B. et al. The association of pericardial fat with incident coronary heart disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Am J Clin Nutr. 2009; 90(3): 499–504. DOI: 10.3945/ajcn.2008.27358.
32. Dominguez L.J., Barbagallo M. The biology of the metabolic syndrome and aging. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2016; 19: 5–11.
33. Dommermuth R., Ewing K. Metabolic Syndrome: Systems Thinking in Heart Disease. Prim Care. 2018; 45(1): 109–29.
34. Fernández-Hernando C., Ramírez C.M., Goedeke L., Suárez Y. MicroRNAs in metabolic disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013; 33(2): 178–85. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300144.
35. Fernández-Miranda G., Romero-Garcia T., Barrera-Lechuga T.P. et al. Impaired Activity of Ryanodine Receptors Contributes to Calcium Mishandling in Cardiomyocytes of Metabolic Syndrome Rats. Front Physiol. 2019; 10: 520. DOI: 10.3389/fphys.2019.00520.
36. Fiedler J., Thum T. MicroRNAs in myocardial infarction. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013; 33(2): 201–5. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.300137.
37. Flegal K.M., Kit B.K., Orpana H., Graubard B.I. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2013; 309(1): 71–82.
38. Foody J.M., Ferdinand F.D., Pearce G.L. et al. HDL cholesterol level predicts survival in men after coronary artery bypass graft surgery: 20-year experience from The Cleveland Clinic Foundation. Circulation. 2000; 102(19 Suppl 3): III90–4. DOI: 10.1161/01.cir.102.suppl_3.iii-90. PMID: 11082369.
39. Fudim M., Zalawadiya S., Patel D.K. et al. The metabolic syndrome, coronary artery calcium score and cardiovascular risk reclassification. Int J Cardiol. 2016; 204: 81–2. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.11.134.

40. Gobal F., Deshmukh A., Shah S. et al. Triad of metabolic syndrome, chronic kidney disease, and coronary heart disease with a focus on microalbuminuria: death by overeating. J Am Coll Cardiol. 2011; 57(23): 2303–8.
41. Greif M., Becker A., von Ziegler F. et al. Pericardial adipose tissue determined by dual source CT is a risk factor for coronary atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009; 29(5): 781–6. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.180653.
42. Grundy S.M. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. Circulation. 2002; 105(23): 2696–8. DOI: 10.1161/01.cir.0000020650.86137.84.
43. Hall J.E., do Carmo J.M., da Silva A.A. et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. Circ Res. 2015; 116(6): 991–1006.
44. Hattan N., Chilian W.M., Park F. et al. Restoration of coronary collateral growth in the Zucker obese rat. Basic Res Cardiol 102, 217 (2007). https://doi.org/10.1007/s00395-007-0646-3.
45. Hinkel R., Penzkofer D., Zühlke S. et al. Inhibition of microRNA-92a protects against ischemia/reperfusion injury in a large-animal model. Circulation. 2013; 128(10): 1066–75. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001904.
46. Hoffmann R., Stellbrink E., Schröder J. et al. Impact of the metabolic syndrome on angiographic and clinical events after coronary intervention using bare-metal or sirolimus-eluting stents. Am J Cardiol. 2007; 100(9): 1347–52. DOI: 10.1016/j.amjcard.2007.06.021. Epub 2007 Aug 9.
47. Hoogendijk E.O., Huisman M., van Ballegooijen A.J. The role of frailty in explaining the association between the metabolic syndrome and mortality in older adults. Exp Gerontol. 2017; 91: 5–8. DOI: 10.1016/j.exger.2017.02.007.
48. Hu H., Nakagawa T., Honda T. et al. Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study Group. Metabolic Syndrome Over 4 Years Before the Onset of Cardiovascular Disease — Nested Case-Control Study. Circ J. 2018; 82(2): 430–6. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0513.
49. Hu R., Ma C.S., Nie S.P. et al. Effect of metabolic syndrome on prognosis and clinical characteristics of revascularization in patients with coronary artery disease. Chin Med J (Engl). 2006; 119(22): 1871–6.
50. Iglseder B., Cip P., Malaimare L. et al. The metabolic syndrome is a stronger risk factor for early carotid atherosclerosis in women than in men. Stroke. 2005; 36(6): 1212–7. DOI: 10.1161/01.STR.0000166196.31227.91.
51. Ingelsson E., Arnlöv J., Lind L., Sundström J. Metabolic syndrome and risk for heart failure in middle-aged men. Heart. 2006; 92(10): 1409–13. DOI: 10.1136/hrt.2006.089011.
52. Iribarren C., Go A.S., Husson G. et al. Metabolic syndrome and early-onset coronary artery disease: is the whole greater than its parts? J Am Coll Cardiol. 2006; 48(9): 1800–7. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.03.070.
53. Ju S.Y. Association of metabolic syndrome and its components with all-cause and cardiovascular mortality in the elderly: A meta-analysis of prospective cohort studies. Medicine (Baltimore). 2017; 96(45): 8491. DOI: 10.1097/MD.0000000000008491.
54. Juhan-Vague I. et al. Plasminogen activator inhibitor-1, inflammation, obesity, insulin resistance and vascular risk. J Thromb Haemost. 2003; 1(7): 1575–9.
55. Kajimoto K., Kasai T., Miyauchi K. et al. Amano A. Metabolic syndrome predicts 10-year mortality in non-diabetic patients following coronary artery bypass surgery. Circ J. 2008; 72(9): 1481–6. DOI: 10.1253/circj.cj-07-0928.
56. Kane A.E., Gregson E., Theou O. et al. The association between frailty, the metabolic syndrome, and mortality over the lifespan. Geroscience. 2017; 39(2): 221–9. DOI: 10.1007/s11357-017-9967-9.
57. Kawamoto R., Tomita H., Ohtsuka N. et al. Metabolic syndrome, diabetes and subclinical atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness. J Atheroscler Thromb. 2007; 14(2): 78–85. DOI: 10.5551/jat.14.78.
58. Kim J.Y., Mun H.S., Lee B.K. et al. Impact of metabolic syndrome and its individual components on the presence and severity of angiographic coronary artery disease. Yonsei Med J. 2010; 51(5): 676–82. DOI: 10.3349/ymj.2010.51.5.676.
59. Kip K.E., Marroquin O.C., Kelley D.E. et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. Circulation. 2004; 109(6): 706–13. DOI: 10.1161/01.CIR.0000115514.44135.A8.
60. Knudson J.D., Dick G.M., Tune J.D. Adipokines and coronary vasomotor dysfunction. Exp Biol Med (Maywood). 2007; 232(6): 727–36. PMID: 17526764.
61. Kotur-Stevuljevic J., Memon L., Stefanovic A. Correlation of oxidative stress parameters and inflammatory markers in coronary artery disease patients. Clin Biochem. 2007; 40(3–4): 181–7. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2006.09.007.
62. 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(21): 2709–16. DOI: 10.1001/jama.288.21.2709.
63. Lassaletta A.D., Chu L.M., Robich M.P. et al. Overfed Ossabaw swine with early stage metabolic syndrome have normal coronary collateral development in response to chronic ischemia. BasicResCardiol. 2012; 107(2): 243. DOI: 10.1007/s00395-012-0243-y.
64. Lau D.C., Dhillon B., Yan H. et al. Adipokines: molecular links between obesity and atheroslcerosis. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2005; 288(5): H2031–41. DOI: 10.1152/ajpheart.01058.2004.

65. Lindsay R.S. et al. Adiponectin and development of type 2 diabetes in the Pima Indian population. Lancet. 2002; 360(9326): 57–8.
66. Look AHEAD Research Group, Gregg E.W., Jakicic J.M., Blackburn G. et al. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016; 4(11): 913–21. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30162-0.
67. Marso S.P., Mercado N., Maehara A. et al. Plaque composition and clinical outcomes in acute coronary syndrome patients with metabolic syndrome or diabetes. JACC Cardiovasc Imaging. 2012; 5(3 Suppl): S42–52. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.01.008.
68. Marso S.P., Murphy J.W., House J.A. et al. Metabolic syndrome-mediated inflammation following elective percutaneous coronary intervention. Diab Vasc Dis Res. 2005; 2(1): 31–6. DOI: 10.3132/dvdr.2005.003. PMID: 16305070.
69. McGill H.C. Jr., McMahan C.A., Herderick E.E. et al. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. Circulation. 2002; 105(23): 2712–8. DOI: 10.1161/01.cir.0000018121.67607.ce.
70. McKenney M.L., Schultz K.A., Boyd J.H. et al. Epicardial adipose excision slows the progression of porcine coronary atherosclerosis. J Cardiothorac Surg. 2014; 9: 2. DOI: 10.1186/1749-8090-9-2.
71. Mehta P.K., Griendling K.K. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. Am J Physiol Cell Physiol. 2007; 292(1): 82–97.
72. Meisinger C., Baumert J., Khuseyinova N. et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. Circulation. 2005; 112(5): 651–7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.529297.
73. Mendrick D.L. et al. Metabolic Syndrome and Associated Diseases: From the Bench to the Clinic. Toxicol Sci. 2018; 162(1): 36–42.
74. Milia R., Velluzzi F., Roberto S. et al. Differences in hemodynamic response to metaboreflex activation between obese patients with metabolic syndrome and healthy subjects with obese phenotype. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2015; 309(5): H779–89. DOI: 10.1152/ajpheart.00250.2015.
75. Moberly S.P., Mather K.J., Berwick Z.C. et al. Impaired cardiometabolic responses to glucagon-like peptide 1 in obesity and type 2 diabetes mellitus. Basic Res Cardiol. 2013; 108(4): 365. DOI: 10.1007/s00395-013-0365-x.
76. Mottillo S., Filion K.B., Genest J. et al. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Cardiol. 2010; 56(14): 1113–32.
77. Mouquet F., Cuilleret F., Susen S. et al. Metabolic syndrome and collateral vessel formation in patients with documented occluded coronary arteries: association with hyperglycaemia, insulin-resistance, adiponectin and plasminogen activator inhibitor-1. Eur Heart J. 2009; 30(7): 840–9. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn569.
78. Mozaffari M.S. Myocardial ischemic-reperfusion injury in a rat model of metabolic syndrome. Obesity (Silver Spring). 2008; 16(10): 2253–8.
79. 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(9): 969–78. DOI: 10.1001/archinte.168.9.969.
80. Mozaffary A., Bozorgmanesh M., Sheikholeslami F. et al. Added value of different metabolic syndrome definitions for predicting cardiovascular disease and mortality events among elderly population: Tehran Lipid and Glucose Study. Eur J Clin Nutr. 2014; 68(7): 853–8. DOI: 10.1038/ejcn.2014.91.
81. Noblet J.N., Goodwill A.G., Sassoon D.J., Kiel A.M., Tune J.D. Leptin augments coronary vasoconstriction and smooth muscle proliferation via a Rho-kinase-dependent pathway. Basic Res Cardiol. 2016; 111(3): 25. DOI:10.1007/s00395-016-0545-6
82. Noblet J.N., Owen M.K., Goodwill A.G. et al. Lean and Obese Coronary Perivascular Adipose Tissue Impairs Vasodilation via Differential Inhibition of Vascular Smooth Muscle K+Channels. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2015; 35(6): 1393–400. DOI: 10.1161/ATVBAHA.115.305500.
83. Onishi T., Shimada K., Sunayama S. et al. Effects of cardiac rehabilitation in patients with metabolic syndrome after coronary artery bypass grafting. Journal of Cardiology. 2009; 53(3): 381–7.
84. Ortega F.J., Mercader J.M., Moreno-Navarrete J.M. et al. Profiling of circulating microRNAs reveals common microRNAs linked to type 2 diabetes that change with insulin sensitization. Diabetes Care. 2014; 37(5): 1375–83. DOI: 10.2337/dc13-1847.
85. Owen M.K., Noblet J.N., Sassoon D.J. et al. Perivascular adipose tissue and coronary vascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014; 34(8): 1643–9. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303033.
86. Padwal R., Leslie W., Lix L. et al. Relationship among body fat percentage, body mass index, and all-cause mortality: a cohort study. Ann Intern Med. 2016; 164: 532–41.
87. Perrone-Filardi P., Savarese G., Scarano M. et al. Prognostic impact of metabolic syndrome in patients with chronic heart failure: data from GISSI-HF trial.

Int J Cardiol. 2015; 178: 85–90. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.10.094.
88. Peterson L.R., Waggoner A.D., Schechtman K.B. et al. Alterations in left ventricular structure and function in young healthy obese women: assessment by echocardiography and tissue Doppler imaging. J Am Coll Cardiol. 2004; 43(8): 1399–1404.
89. Pinto T.E., Gusso S., Hofman P.L. et al. Systolic and diastolic abnormalities reduce the cardiac response to exercise in adolescents with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2014; 37(5): 1439–46. DOI: 10.2337/dc13-2031.
90. Pischon T. et al. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. JAMA. 2004; 291(14): 1730–7.
91. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities — the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. N Engl J Med. 1996; 334(6): 374–81.
92. Rochlani Y. et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2017; 11(8): 215–25.
93. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics — 2011 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2011; 123(4): e18–209. DOI: 10.1161/CIR.0b013e3182009701.
94. Sassoon D.J., Goodwill A.G., Noblet J.N. et al. Obesity alters molecular and functional cardiac responses to ischemia/reperfusion and glucagon-like peptide-1 receptor agonism. Basic Res Cardiol. 2016; 111(4): 43. DOI:10.1007/s00395-016-0563-4.
95. Schernthaner G. Cardiovascular mortality and morbidity in type-2 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 1996; 31: S3–13. DOI: 10.1016/0168-8227(96)01224-7.
96. Scuteri A. et al. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. Eur J Prev Cardiol. 2015; 22(4): 486–91.
97. Sung S.H., Wu T.C., Huang C.H. et al. Prognostic impact of body mass index in patients undergoing coronary artery bypass surgery. Heart. 2011; 97(8): 648–54. DOI: 10.1136/hrt.2010.211110.
98. Thomé J.G., Mendoza M.R., Cheuiche A.V. et al. Circulating microRNAs in obese and lean heart failure patients: A case-control study with computational target prediction analysis. Gene. 2015; 574(1): 1–10. DOI: 10.1016/j.gene.2015.07.068.
99. Tune J.D., Goodwill A.G., Sassoon D.J., Mather K.J. Cardiovascular consequences of metabolic syndrome. Transl Res. 2017; 183: 57–70.
100. Turkbey E.B., McClelland R.L., Kronmal R.A. et al. The impact of obesity on the left ventricle: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). JACC Cardiovasc Imaging. 2010; 3(3): 266–74.
101. Vanecková I. et al. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. J Endocrinol. 2014; 223(3): 63–78.
102. Wallace A.M. et al. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). Circulation. 2001; 104(25): 3052–6.
103. 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.
104. Weihrauch D., Lohr N.L., Mraovic B. et al. Chronic hyperglycemia attenuates coronary collateral development and impairs proliferative properties of myocardial interstitial fluid by production of angiostatin. Circulation. 2004; 109(19): 2343–8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000129225.67353.1F.
105. Wong C.Y., O'Moore-Sullivan T., Leano R. et al. Alterations of left ventricular myocardial characteristics associated with obesity. Circulation. 2004; 110(19): 3081–7.
106. Wong N.D., Nelson J.C., Granston T. et al. Metabolic syndrome, diabetes, and incidence and progression of coronary calcium: the Multiethnic Study of Atherosclerosis study. JACC Cardiovasc Imaging. 2012; 5(4): 358–66. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.12.015.
107. Wronska A., Kurkowska-Jastrzebska I., Santulli G. Application of microRNAs in diagnosis and treatment of cardiovascular disease. Acta Physiol (Oxf). 2015; 213(1): 60–83. DOI: 10.1111/apha.12416.
108. Wu S.H., Liu Z., Ho S.C. Metabolic syndrome and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. Eur J Epidemiol. 2010; 25(6): 375–84. DOI: 10.1007/s10654-010-9459-z.
109. Yaginuma K., Kasai T., Miyauchi K. et al. Propensity score analysis of 10-year long-term outcome after bypass surgery or plain old balloon angioplasty in patients with metabolic syndrome. Int Heart J. 2011; 52(6): 372–6. DOI: 10.1536/ihj.52.372.
110. Yamazoe M., Hisamatsu T., Miura K. et al. SESSA Research Group. Relationship of Insulin Resistance to Prevalence and Progression of Coronary Artery Calcification Beyond Metabolic Syndrome Components: Shiga Epidemiological Study of Subclinical Atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016; 36(8): 1703–8. DOI: 10.1161/ATVBAHA.116.307612.
111. Yilmaz M.B., Caldir V., Guray Y. et al. Relation of coronary collateral vessel development in patients with a totally occluded right coronary artery to the metabolic syndrome. Am J Cardiol. 2006; 97(5): 636–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.09.103.
112. Yun J., Rocic P., Pung Y.F. et al. Redox-dependent mechanisms in coronary collateral growth: the "redox window" hypothesis. Antioxid Redox Signal. 2009; 11(8): 1961–74. DOI: 10.1089/ars.2009.2476.

113. Zambon S., Zanoni S., Romanato G. et al. Metabolic syndrome and all-cause and cardiovascular mortality in an Italian elderly population: the Progetto Veneto Anziani (Pro.V.A.) Study. Diabetes Care. 2009; 32(1): 153–9. DOI: 10.2337/dc08-1256.

114. Zelzer S., Fuchs N., Almer G. et al. High density lipoprotein cholesterol level is a robust predictor of lipid peroxidation irrespective of gender, age, obesity, and inflammatory or metabolic biomarkers. Clin Chim Acta. 2011; 412(15–16): 1345–9. DOI: 10.1016/j.cca.2011.03.031.