

АССОЦИАЦИИ МЕЖДУ ГЛЮКОЗОЙ И ОБЩЕЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТЬЮ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ 55 ЛЕТ И СТАРШЕ

Имаева А. Э.¹, Капустина А. В.¹, Смирнов Д. А.¹, Баланова Ю. А.¹, Муромцева Г. А.¹, Деев А. Д.¹, Шальнова С. А.¹, Школьников М. А.², Школьников В. М.³

Цель. Оценить ассоциации различных уровней глюкозы с общей и сердечно-сосудистой смертностью (ССС) среди населения 55 лет и старше.

Материал и методы. Настоящая работа является частью проспективного когортного исследования "Стресс, старение и здоровье". Всего обследовано 1876 участников в возрасте 55 лет и старше, оценивались традиционные ФР и наличие определенной ИБС исходя из стратификации по квинтилям уровня глюкозы в крови: <5,1 ммоль/л, 5,1-5,5 ммоль/л, 5,51-5,89 ммоль/л, 5,9-6,59 ммоль/л, >6,59 ммоль/л. Эпидемиологический диагноз определенной ИБС ставился на основании алгоритмов вопросника Роуза и результатов анализа ЭКГ по МК. Наблюдение за смертностью составило в среднем 7,05 лет. Зарегистрировано 411 случаев смерти, из которых 247 — от ССЗ. Статистический анализ данных проводился с помощью статистического пакета STATA.

Результаты. Относительный риск смерти от всех причин после коррекции на пол, возраст и наличие диабета был достоверно выше среди лиц с уровнем глюкозы ниже 5,1 ммоль/л. Подобные ассоциации между глюкозой и общей смертностью оставались достоверными после поправки на пол, возраст, диабет, ИБС и/или традиционные факторы риска. При этом, самое значимое снижение смертности отмечено у лиц с уровнем глюкозы равным 5,51-5,89 ммоль/л. Вместе с тем, более высокие уровни глюкозы также ассоциировались с более высокой смертностью, но не достоверно. При оценке вклада глюкозы в ССС были получены похожие ассоциации, хоть и не столь значимые. Достоверная взаимосвязь с ССС выявлена только в отношении лиц с уровнем глюкозы равным 5,51-5,89 ммоль/л.

Заключение. Ассоциации глюкозы с общей и ССС у населения 55 лет и старше носят L-образный характер. Наибольшая общая и ССС выявлена среди лиц с уровнем глюкозы <5,1 ммоль/л.

Российский кардиологический журнал 2016, 10 (138): 53–57

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-53-57>

Ключевые слова: глюкоза крови, ишемическая болезнь сердца, традиционные факторы риска, общая смертность, сердечно-сосудистая смертность.

¹ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия; ²Обособленное структурное подразделение Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия; ³Институт Демографических Исследований Макса Планка, Росток, Германия.

Имаева А. Э.* — к.м.н., с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Капустина А. В. — с.н.с. отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Смирнов Д. А. — лаборант исследователь отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Баланова Ю. А. — к.м.н., в.н.с. лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Муромцева Г. А. — к.б.н., в.н.с. отдела хронических неинфекционных заболеваний, Деев А. Д. — к.ф.м.н., руководитель лаборатории медицинской биостатистики, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний, Школьников М. А. — д.м.н., профессор, директор, Школьников В. М. — руководитель лаборатории демографии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): Almaeva@gnicpm.ru

АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМТ — индекс массы тела, МК — Миннесотский код, ОР — отношение рисков, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССС — сердечно-сосудистая смертность, ХС-ЛВП — холестерин липопротеиды высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеиды низкой плотности, ЭКГ — электрокардиограмма.

Рукопись получена 14.10.2016

Рецензия получена 17.10.2016

Принята к публикации 24.10.2016

ASSOCIATION OF GLUCOSE WITH GENERAL AND CARDIOVASCULAR MORTALITY AMONG POPULATION FROM 55 YEARS AND OLDER

Имаева А. Э.¹, Капустина А. В.¹, Смирнов Д. А.¹, Баланова Ю. А.¹, Муромцева Г. А.¹, Деев А. Д.¹, Шальнова С. А.¹, Школьников М. А.², Школьников В. М.³

Aim. To evaluate association of various blood glucose levels with overall and cardiovascular mortality (CVM) among population 55 y.o. and older.

Material and methods. Current paper represents partially the prospective study "Stress, ageing and health". Totally, 1876 participants at the age 55 years and older included, assessed for traditional RF and presence of definite CHD according to quintile stratification by glucose levels in blood: <5,1 mmol/L, 5,1-5,5 mmol/L, 5,51-5,89 mmol/L, 5,9-6,59 mmol/L, >6,59 mmol/L. Epidemiological diagnosis of definite CHD was set based upon the algorithms and questionnaire by Rose and results of ECG by Minnesota coding. Follow-up lasted in average for 7,05 years. Totally, 411 lethal cases registered, among those 247 — from CVD. Statistics was done with STATA software.

Results. Relative total risk of death after correction by sex, age and diabetes was significantly higher among those with glucose lower than 5,1 mmol/L. Such relations of glucose and total mortality were significant after correction for sex, age, diabetes, CHD and/or traditional risk factors. Also, the most prominent decrease of mortality is found in glucose level 5,51-5,89 mmol/L. However, the highest glucose levels are associated with higher mortality, but not significantly. When assessing impact of

glucose on CVM, same associations were found, though not so much significant. Significant relation of CVM was found just for glucose level equal to 5,51-5,89 mmol/L.

Conclusion. Association of glucose with overall and CVM in population 55 y.o. and older is L-shaped. The highest overall and CVM is found in persons with glucose <5,1 mmol/L.

Russ J Cardiol 2016, 10 (138): 53–57

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2016-10-53-57>

Key words: blood glucose, coronary heart disease, traditional risk factors, overall mortality, cardiovascular mortality.

¹National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow; ²Yu. E. Veltishchev Scientific-Research Clinical Institute of Pediatrics of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), Moscow, Russia; ³Max Planck Institute for Demographic Research, Rostock, Germany.

Общеизвестно, что сахарный диабет (СД) наравне с такими традиционными факторами риска как артериальная гипертензия (АГ), курение, ожирение и нарушение липидного обмена является значимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и их осложнений [1-3]. При этом, некоторыми исследователями показаны достоверные ассоциации уровня глюкозы с риском развития ССЗ и смертности, независимо от наличия СД [4, 5]. Однако, в наиболее распространенных шкалах сердечно-сосудистого риска гликемия не учитывается. Например, PROCAM или Фрамингемская шкала включают сведения о наличии СД в анамнезе, что недостаточно для оценки потенциального влияния глюкозы на развитие ССЗ [6, 7]. В 2013г Braun J, et al. показали, что в шкале SCORE вместо уровня общего холестерина с тем же успехом можно использовать уровень глюкозы [5]. Однако по мнению авторов такую модель риска желательнее использовать в отношении лиц молодого и среднего возраста, а не у пожилых. Данное предположение справедливо в связи с несколько иным влиянием глюкозы на возникновение и течение заболеваний у лиц старшей возрастной группы. Так, имеются данные об ассоциации повышенного уровня глюкозы со снижением когнитивной функции и развитием деменции [8, 9]. В то же время, гипогликемия вследствие усиленного лечения СД среди лиц 55-64 лет с СД 2 типа ассоциировалась с повышенным риском сердечно-сосудистой смерти [10]. Таким образом, целью настоящего исследования стала оценка ассоциаций различных уровней глюкозы с общей и сердечно-сосудистой смертностью (ССС) среди населения 55 лет и старше.

Материал и методы

Настоящая работа является частью проспективного когортного исследования “Стресс, старение и здоровье” (Stress, Aging and Health in Russia — SAHR), проведенного в ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины” (ГНИЦПМ) Минздрава России при участии Института Демографических Исследований Макса Планка (Росток, Германия) и Университета Дьюка (Дарем, США). Проведение данной работы одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава РФ и Экспертным Советом университета Дьюка. Все участники перед началом исследования подписывали информированное согласие. Средняя продолжительность наблюдения составила 7 лет.

Все участники исследования (1876 человек, из них 48% мужчины) в ходе обследования были опрошены по анкете, разработанной в отделе эпидемиологии ХНИЗ ФГБУ “ГНИЦПМ” Минздрава России с привлечением международных экспертов [11]. АГ характеризовалась наличием систолического артериаль-

ного давления (САД) равным 140 мм рт.ст. и выше или диастолического артериального давления (ДАД) 90 мм рт.ст. и выше или приемом гипотензивных препаратов. Артериальное давление измеряли дважды с интервалом примерно 2-3 минуты электронным автоматическим тонометром Omron HEM-712. В анализ включено среднее из двух измерений. Статус курения устанавливали по вопроснику, курящими считались лица, выкуривавшие одну или более сигарет в сутки. Ожирение определяли с помощью индекса массы тела (ИМТ), который рассчитывали по формуле Кетле: вес (кг)/(рост (м))². Измерение роста и веса проводилось по стандартной методике. За ожирение принимали ИМТ ≥ 30 кг/м². Диагноз СД являлся анамнестическим, т.е. устанавливался по вопроснику.

Для лабораторного обследования забор крови из локтевой вены проводился утром натощак после 12-14-часового голодания. Сыворотка крови была получена путем центрифугирования (2500 об./мин в течение 15 минут при температуре 4° С). В биохимическом анализе крови определяли показатели липидного профиля ферментным методом на автоанализаторе “Airion-200” (Италия), с использованием реактивов “Human” (Германия), а также уровень глюкозы натощак глюкозооксидазным методом на автоанализаторе “Sapphire-400” (Япония) с использованием наборов фирмы “Human”. За дислипидемию принимали лиц с уровнем общего холестерина $>5,0$ ммоль/л, ХС-ЛНП $>3,0$ ммоль/л, ХС-ЛВП $<1,0/1,2$ ммоль/л, триглицеридов $>1,7$ ммоль/л. Все участники были стратифицированы по квинтилям уровня глюкозы в крови ($<5,1$ ммоль/л, 5,1-5,5 ммоль/л, 5,51-5,89 ммоль/л, 5,9-6,59 ммоль/л, $>6,59$ ммоль/л).

Диагноз определенной формы ИБС устанавливался с помощью стандартной анкеты, подготовленной Лондонской школой гигиены и тропической медицины (вопросник ВОЗ (Rose)) и по результатам электрокардиограммы (ЭКГ), выполненной по стандартной методике в 12-ти отведениях на электрокардиографе со скоростью протяжки бумаги 25 мм в секунду, с последующим кодированием по Миннесотскому коду (МК) [11-13]. ИБС ставили при наличии хотя бы одного из следующих состояний: стенокардии напряжения (по вопроснику ВОЗ), перенесенного крупноочагового ИМ (по МК — 111-127), ишемических изменений ЭКГ без гипертрофии левого желудочка (по МК — 41, 42, 51, 52, без 31, 33) или нарушений ритма и проводимости, а именно мерцании или трепетании предсердий (по МК — 81), блокады левой ножки п. Гиса (по МК — 71), атрио-вентрикулярной блокады (по МК — 61, 62). Подробный протокол исследования опубликован ранее [11]. Смертность оценивалась на основании постоянно действующего регистра смерти с помощью стандартных методов. За время наблюдения зарегистрировано

Таблица 1

Клинико-демографическая характеристика участников исследования

Показатель	Мужчины (n=898)	Женщины (n=978)	Все (n=1876)
Возраст (лет)	69,4 (±8,1)	67,7 (±7,3)	68,5 (±7,7)
ИБС	22,4% (201)	26,2% (256)	24,4% (457)
АГ	73,2% (657)	77,5% (758)	75,4% (1415)
Систолическое АД (мм рт.ст.)	144,9 (±23,8)	139,9 (±22,9)	142,3 (±23,5)
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	83,4 (±12,8)	79,5 (±12,3)	81,4 (±12,7)
Курение	65,5% (586)	19,1% (187)	41,3% (773)
Ожирение	27,1% (243)	43,8% (427)	35,8% (670)
ИМТ (кг)	27,5 (±0,5)	29,4 (±0,5)	28,5 (±0,5)
Холестерин (ммоль/л)	5,6 (±1,1)	6,3 (±1,2)	6,0 (±1,2)
Триглицериды (ммоль/л)	1,3 (±0,8)	1,4 (±0,7)	1,4 (±0,8)
ХС-ЛНП (ммоль/л)	3,8 (±1,0)	4,3 (±1,1)	4,1 (±1,1)
ХС-ЛВП (ммоль/л)	1,2 (±0,3)	1,3 (±0,3)	1,3 (±0,3)
Сахарный диабет	10,3% (92)	12,2% (119)	11,3% (211)
Глюкоза (ммоль/л)	6,2 (±1,7)	6,0 (±1,6)	6,1 (±1,7)

Сокращения: ИБС — ишемическая болезнь сердца, АГ — артериальная гипертония, АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ХС-ЛВП — холестерин липопротеиды высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеиды низкой плотности.

411 случаев смерти, в том числе 247 — в результате ССЗ.

Статистический анализ результатов выполнен с помощью пакета статистического анализа и доставки информации — STATA (Data Analysis and Statistical Software). В данном исследовании использованы методы стандартной описательной статистики, в частности вычисление средних, стандартных отклонений и стандартных ошибок, квантилей и ранговых статистик. Смертность изучалась с помощью метода пропорционального риска (Кокса). Анализ проводился при коррекции переменных на пол, возраст, наличие ИБС и факторы риска.

Результаты

В исследование было включено 1876 участников, в том числе 211 (11,3%) лиц, страдающих СД. В таблице 1 представлена клинико-демографическая характеристика исследуемой популяции. Женщины несколько чаще страдали ИБС, АГ ($p=0,001$), СД и ожирением ($p=0,001$), у них чаще выявлялись повышенные уровни холестерина и триглицеридов. Мужчины чаще курили ($p=0,001$), у них отмечены более высокие показатели артериального давления ($p=0,001$). Уровень глюкозы был также несколько выше среди мужчин и составил $6,2 (\pm 1,7)$ ммоль/л, против $6,0 (\pm 1,6)$ ммоль/л, соответственно.

Показатели распространенности ИБС, а также основных традиционных факторов риска были стратифицированы по квантилям глюкозы крови (рис. 1). ИБС чаще всего регистрировалась среди лиц с самым высоким и самым низким значением глюкозы. Достоверных различий по частоте дислипидемий в зависимости от уровня глюкозы выявлено не было. Наибо-

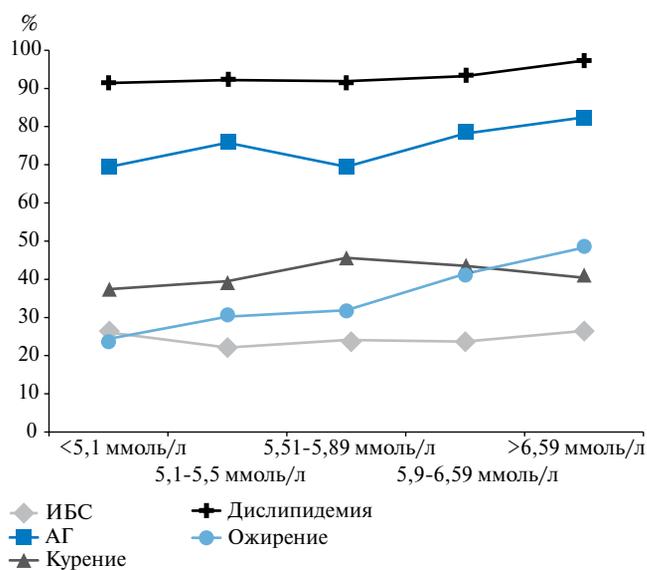


Рис. 1. Распространенность ИБС и факторов риска по квантилям глюкозы.

лее высокая распространенность АГ и ожирения отмечена при уровне глюкозы выше $6,59$ ммоль/л (пятая квантиль глюкозы). Курили чаще всего лица с более высокими значениями глюкозы.

На рисунке 2 представлено распределение случаев смерти от всех причин и от ССЗ в зависимости от уровня глюкозы. Чаще всего умирали, в том числе и от сердечно-сосудистых причин лица с самым низким уровнем глюкозы — $27,4\%$ и $16,6\%$, соответственно. Наименьшая смертность отмечена среди лиц с уровнем глюкозы, соответствующим 4 квантили ($5,51-5,89$ ммоль/л). Вместе с тем, при самых высоких уровнях глюкозы также выявлена более

Таблица 2

Вклад различных уровней глюкозы в общую смертность

Квинтили глюкозы (ммоль/л)	Модель 1 ^а	Модель 2 ^б	Модель 3 ^с	Модель 4 ^д
	ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)
<5,1	1 (референсный)	1 (референсный)	1 (референсный)	1 (референсный)
5,1-5,5	0,71 (0,52-0,97)*	0,71 (0,53-0,97)*	0,72 (0,53-0,98)*	0,73 (0,53-1,00)
5,51-5,89	0,63 (0,45-0,88)*	0,63 (0,45-0,87)*	0,63 (0,45-0,88)*	0,63 (0,45-0,87)*
5,9-6,59	0,67 (0,48-0,94)*	0,69 (0,47-0,92)*	0,66 (0,47-0,92)*	0,68 (0,47-0,92)*
>6,59	0,68 (0,47-0,96)*	0,68 (0,47-0,97)*	0,68 (0,48-0,98)*	0,70 (0,48-1,00)

Примечание: ^а — после коррекции на пол, возраст и наличие СД, ^б — после коррекции на пол, возраст, наличие СД и ИБС, ^с — после коррекции на пол, возраст, наличие СД и факторы риска, ^д — после коррекции на пол, возраст, факторы риска, наличие СД и ИБС, * — p<0,05.

Сокращение: ОР — отношение рисков.

Таблица 3

Вклад различных уровней глюкозы в сердечно-сосудистую смертность

Квинтили глюкозы (ммоль/л)	Модель 1 ^а	Модель 2 ^б	Модель 3 ^с	Модель 4 ^д
	ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)
<5,1	1 (референсный)	1 (референсный)	1 (референсный)	1 (референсный)
5,1-5,5	0,74 (0,50-1,10)	0,74 (0,49-1,10)	0,73 (0,49-1,10)	0,76 (0,51-1,14)
5,51-5,89	0,66 (0,43-1,01)	0,65 (0,42-0,99)*	0,63 (0,41-0,98)*	0,64 (0,41-0,98)*
5,9-6,59	0,70 (0,45-1,08)	0,67 (0,45-1,04)	0,66 (0,43-1,02)	0,68 (0,44-1,05)
>6,59	0,79 (0,50-1,25)	0,79 (0,50-1,25)	0,78 (0,49-1,25)	0,83 (0,52-1,32)

Примечание: ^а — после коррекции на пол, возраст и наличие СД, ^б — после коррекции на пол, возраст, наличие СД и ИБС, ^с — после коррекции на пол, возраст, наличие СД и факторы риска, ^д — после коррекции на пол, возраст, факторы риска, наличие СД и ИБС, * — p<0,05.

Сокращение: ОР — отношение рисков.

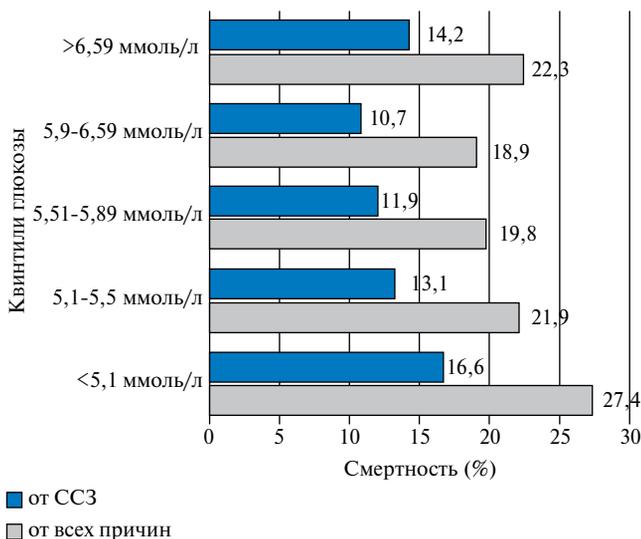


Рис. 2. Общая и ССС в зависимости от уровня глюкозы.

высокая частота смерти по сравнению с 4 квинтилем, хотя и статистически незначимая. В целом смертность от всех причин и в частности от ССЗ носит L-образный характер.

В связи с тем, что СД и ИБС самостоятельно, а также вместе с традиционными факторами риска являются неблагоприятными в отношении риска общей и ССС, при проведении анализа с помощью модели пропорционального риска Кокса наиболее

интересным представляется оценка вклада различных уровней глюкозы в условиях исключения возможного влияния данных факторов риска. Для этого нами была проведена пошаговая коррекция на пол, возраст, наличие диабета и ИБС, а также традиционные факторы риска (табл. 2, 3).

Смертность от всех причин после коррекции на пол, возраст и наличие СД была достоверно ниже во всех 4 квинтилях по сравнению с самой низкой (<5,1 ммоль/л), которая считалась референсной (Модель 1). Ассоциации между глюкозой и общей смертностью оставались прежними даже после поправки на наличие ИБС или традиционные факторы риска. При этом, самое значимое снижение отмечено у лиц с уровнем глюкозы, соответствующим 3 квинтили (ОР 0,63, p<0,05). Примечательно, что такое снижение (37%) сохранялось и после коррекции на пол, возраст, факторы риска, наличие ИБС и СД (Модель 2-4).

При оценке вклада глюкозы в ССС были получены похожие ассоциации, хоть и не столь значимые. Так, достоверная взаимосвязь со смертностью по сравнению с самым низким значением обнаруживается только в отношении лиц с уровнем глюкозы, находящимся в пределах третьей квинтили — ОР 0,65 (p=0,04) после коррекции на пол, возраст, наличие СД и ИБС, 0,63 (p=0,03) после коррекции на пол, возраст, наличие СД и факторы риска, 0,64 (p=0,04) в модели 4, где проведена коррекция на пол,

возраст, факторы риска, наличие СД и ИБС), соответственно.

В модели 4 наиболее низкий уровень общей смертности сохранялся достоверным для 3 и 4 квинтили, а также для 3 квинтили в отношении ССС.

Обсуждение

Вопрос о возможной роли глюкозы в прогнозировании риска развития ССЗ или смерти остается открытым. Так, по данным Simons LA, et al. показано, что глюкоза на уровне 5,3–6,0 ммоль/л у женщин без СД 60 лет и старше ассоциируются с повышенным риском общей и ССС. При этом, такой взаимосвязи у мужчин выявлено не было [14].

В нашем исследовании даже после коррекции по полу, возрасту, наличию ИБС и СД, а также традиционные факторы риска, глюкоза на уровне 5,51–5,89 ммоль/л была прогностически более благоприятна по сравнению с более низкими и более высокими показателями. Так, относительный риск общей смертности снижался на 37%, а ССС на 36%. Однако, большинство эпидемиологических данных свидетельствуют о линейной положительной взаимосвязи глюкозы и смертности. Тем не менее, полученные в нашем исследовании данные подтверждаются результатами клинических исследований [10]. В частности, по данным исследования ORIGIN сни-

жение уровня глюкозы у лиц 50 лет и старше, страдающих ССЗ и СД, повышало риск общей и ССС [15]. По мнению некоторых авторов, это связано с тем, что гипогликемия может приводить к увеличению количества воспалительных цитокинов и нарушению реологических свойств крови, которые в свою очередь повышают риск сердечно-сосудистых событий [16].

Тем не менее, одним из ограничений данного исследования являлась невозможность выделения отдельной группы лиц, страдающих СД, в связи с их недостаточным количеством для стратификации по квинтилям уровня глюкозы, что возможно позволило бы объяснить наши результаты несколько отличные от иностранных коллег. Тем не менее, при оценке смертности решено было провести поправку на данный показатель для исключения его возможного влияния.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о прогностически неблагоприятном вкладе более низкого уровня глюкозы в смертность лиц 55 лет и старше. Более того, обнаружена L-образные ассоциации квинтилей глюкозы с общей и ССС. Подобная взаимосвязь глюкозы со смертностью сохраняется даже при коррекции на такие сильные предикторы как ИБС, СД и традиционные факторы риска.

Литература

1. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK. National register of diabetes mellitus in Russian Federation. *The Diabetes Mellitus*, 2015; 18(3): 5-22. Russian (Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК. Государственный регистр сахарного диабета в Российской Федерации: статус 2014 г. и перспективы развития. *Сахарный диабет*, 2015; 18(3): 5-22).
2. Shalnova SA, Smirnov DA, Deev AD, et al. Detection of diabetes mellitus in the older population of a large Russian city. *Cardiovascular Therapy and Prevention*, 2013; 4: 36-40. Russian (Шальнова С.А., Смирнов Д.А., Деев А.Д., и др. Выявление сахарного диабета в популяции пожилого населения крупного российского города. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, 2013; 4: 36-40).
3. Bragg F, Li L, Smith M, Guo Y, et al. Associations of blood glucose and prevalent diabetes with risk of cardiovascular disease in 500 000 adult Chinese: the China Kadoorie Biobank. *Diabet Med*. 2014; 31(5): 540-51.
4. Chen Q, Zhang Y, Ding D, et al. Metabolic syndrome and its individual components with mortality among patients with coronary heart disease. *Int J Cardiol* 2016; 22: 224:8-14.
5. Braun J, Bopp M, Faeh D. Blood glucose may be an alternative to cholesterol in CVD risk prediction charts. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12:24.
6. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105(3): 310–5.
7. D'Agostino RBSr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *Jama* 2001; 286(2):180–7.
8. Mortimer JA, Borenstein AR, Ding D, et al. High normal fasting blood glucose is associated with dementia in Chinese elderly. *Alzheimers Dement* 2010; 6(6): 440-7.
9. Dahle CL, Jacobs BS, Raz N. Aging, Vascular Risk and Cognition: Blood Glucose, Pulse Pressure, and Cognitive Performance in Healthy Adults. *Psychol Aging* 2009; 24(1): 154-62.
10. Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. Prevention of cardiovascular disease through glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19(9): 604-12.
11. Shkolnikova M, Shalnova S, Shkolnikov VM, et al. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR). *BMC Public Health* 2009; 9: 293.
12. Rose GA, Blackburn H, Gillum RF, Prineas RJ. *Cardiovascular Survey Methods*. World Health Organization. Geneva 1982; p. 123.
13. Abernathy JR, Thorn MD, Trobaugh GB, et al. Prevalence of ischemic resting and stress electrocardiographic abnormalities and angina among 40 — to 59-year-old men in selected U.S. and U.S.S.R. populations. *Circulation* 1988; 77 (2): 270-278.
14. Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J. Usefulness of fasting plasma glucose to predict mortality or coronary heart disease in persons > or = 60 years of age without diabetes mellitus or in those with undiagnosed diabetes mellitus (from The Dubbo Study). *Am J Cardiol* 2008; 102(7): 831-4.
15. ORIGIN Trial Investigators. Does hypoglycaemia increase the risk of cardiovascular events? A report from the ORIGIN trial. *Eur Heart J*. 2013; 34(40): 3137-44.
16. Razavi Nematollahi L, Kitabchi AE, Kitabchi AE, et al. Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects. *Metabolism* 2009; 58: 443–8.