

**Базовые клинико-лабораторные показатели при сахарном диабете 2 типа и риск сердечно-сосудистой смерти**Рымар О. Д.<sup>1</sup>, Щербакова Л. В.<sup>1</sup>, Щетинина А. О.<sup>1</sup>, Мустафина С. В.<sup>1</sup>, Симонова Г. И.<sup>1</sup>, Рагино Ю. И.<sup>1</sup>, Бобак М.<sup>2</sup>, Малютина С. К.<sup>1</sup>**Цель.** Оценить базовые клинико-лабораторные показатели и их связь с 14-летним риском сердечно-сосудистой смерти у лиц с сахарным диабетом 2 типа (СД2).**Материал и методы.** Выполнено проспективное исследование по типу гнездовой "случай-контроль" на выборке жителей г. Новосибирска, имеющих диагноз СД2. Базовое обследование проведено в рамках проекта HAPIEE в 2003-2005гг. Период наблюдения длился по 2017г и составил 13,7±0,7 лет. Группа "случай" — 145 человек, средний возраст 62,0±5,7 лет, у которых произошла сердечно-сосудистая смерть. Группа "контроль" — 272 человека, средний возраст 57,9±6,6 лет, которые не имели фатальных событий на 31 декабря 2017г. Лица, имевшие в анамнезе на момент базового обследования нефатальный инфаркт миокарда и/или мозговой инсульт, были исключены из анализа. Определены показатели антропометрии, артериального давления (АД), некоторые биохимические параметры, социально-демографические данные. Для анализа ассоциации клинико-лабораторных показателей с риском сердечно-сосудистой смерти были использованы модели логистической регрессии.**Результаты.** Лица с СД2, у которых в период 14-летнего наблюдения развились фатальные сердечно-сосудистые события, на исходном обследовании имели более длительный стаж заболевания, у них определены более высокие показатели глюкозы плазмы крови натощак (ГПН); более высокие антропометрические показатели, такие как индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ) (у женщин), систолическое АД (САД) и диастолическое АД (ДАД). У лиц обоих полов риск сердечно-сосудистой смерти увеличивался в 2,2 раза при ОТ >95 см, в 2,3 раза при повышенном индексе ОТ/ОБ, в 2,2 раза при ИМТ ≥30 кг/м<sup>2</sup>, в 1,9 раз при физической активности менее 3 ч/нед., в 2 раза у курящих в настоящее время, в 2 раза у имеющих семейный статус одинокого, в 3,5 раза при артериальной гипертензии (АГ), в 2 раза при уровне ГПН ≥7,5 ммоль/л и более длительном стаже диабета.**Заключение.** У лиц с СД2 за 14-летний период наблюдения по результатам поло и возраст-стандартизованного анализа получены ассоциации как "традиционных", таких как АГ, абдоминальное ожирение, сниженная физическая активность, курение в настоящее время, семейное положение одинокого, так и связанных с диабетом факторов риска — ГПН и длительность диабета — с сердечно-сосудистой смертью.**Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистый риск, сердечно-сосудистая смерть, артериальная гипертензия, курение, ожирение.**Отношения и деятельность:** проект HAPIEE поддержан грантами Wellcome Trust (WT064947, WT081081), NIA (1R01AG23522), РНФ (14-45-00030). Настоящий этап поддержан грантом РНФ № 20-15-00371 и бюджетными темами НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН ГЗ № АААА-А17-117112850280-2 и № 0259-2019-0006.**Благодарности:** к.б.н., с.н.с. Е.Г. Веревкину за гармонизацию баз данных; с.н.с. Никитенко Т.М. и м.н.с. Бахарева Ю.С. — за сопоставление данных архива Отдела регистрации актов гражданского состояния о смерти по городу Новосибирску и базы данных HAPIEE, к.м.н., доценту ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава РФ Сазоновой О.В. за помощь в создании базы данных пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Н. Pikhart, A. Peasey, M. Holmes, D. Stefler,

J. Hubacek за ценные советы при планировании статьи и обсуждении результатов.

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук СО РАН, Новосибирск, Россия; <sup>2</sup>Университетский колледж Лондона, Лондон, Великобритания.

Рымар О. Д. — д.м.н., г.н.с. с возложением обязанностей зав. лабораторией клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0003-4095-0169, Щербакова Л. В. — с.н.с., лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0001-9270-9188, Щетинина А. О.\* — аспирант, м.н.с. лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID: 0000-0001-7658-7053, Мустафина С. В. — д.м.н., в.н.с. лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0003-4716-876X, Симонова Г. И. — д.м.н., г.н.с., ORCID: 0000-0002-4030-6130, Рагино Ю. И. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, профессор, г.н.с. лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний, врио руководителя, ORCID 0000-0002-4936-8362, Бобак М. — докт. философии, профессор эпидемиологии, зам. рук. отдела эпидемиологии и общественного здоровья, ORCID: 0000-0002-2633-6851, Малютина С. К. — д.м.н., профессор, г.н.с. с возложением обязанностей зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-6539-0466.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
ivaninskaya@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ГПН — глюкоза плазмы крови натощак, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, МИ — мозговой инсульт, ОБ — окружность бедер, ОР — отношение рисков, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТГ — триглицериды, ФР — факторы риска, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеидов низкой плотности, RR — относительный риск.

**Рукопись получена** 03.04.2020**Рецензия получена** 19.04.2020**Принята к публикации** 24.04.2020**Для цитирования:** Рымар О. Д., Щербакова Л. В., Щетинина А. О., Мустафина С. В., Симонова Г. И., Рагино Ю. И., Бобак М., Малютина С. К. Базовые клинико-лабораторные показатели при сахарном диабете 2 типа и риск сердечно-сосудистой смерти. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(4):3822.

doi:10.15829/1560-4071-2020-3822

## Type 2 diabetes: basic clinical and laboratory parameters and risk of cardiovascular death

Rymar O. D.<sup>1</sup>, Scherbakova L. V.<sup>1</sup>, Shchetinina A. O.<sup>1</sup>, Mustafina S. V.<sup>1</sup>, Simonova G. I.<sup>1</sup>, Ragino Yu. I.<sup>1</sup>, Bobak M.<sup>2</sup>, Malyutina S. K.<sup>1</sup>

**Aim.** To evaluate the basic clinical and laboratory parameters and their relationship with the 14-year risk of cardiovascular death in individuals with type 2 diabetes (T2D).

**Material and methods.** A prospective case-control study of a sample of Novosibirsk residents with T2D was performed. An initial examination was conducted as part of the HAPIEE project in 2003-2005. The follow-up period lasted until 2017 and amounted to 13,7±0,7 years. The case group consisted of 145 people (mean age — 62,0±5,7 years) with recorded cardiovascular death. Control group — 272 people (mean age — 57,9±6,6 years) without recorded death as of December 31, 2017. Persons with a history of non-fatal myocardial infarction and/or stroke at the initial examination were excluded. Blood pressure (BP), biochemical, anthropometric and socio-demographic data were determined. Logistic regression models were used to analyze the association of clinical and laboratory parameters with the risk of cardiovascular death.

**Results.** T2D subjects with recorded cardiovascular death at the initial examination had a longer duration of the disease, higher fasting plasma glucose (FPG) and anthropometric parameters (body mass index (BMI), waist circumference (WC) (in women)), systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP). In individuals of both sexes, the risk of cardiovascular death increased 2,2 times with WC >95 cm, 2,3 times with an increased WC/HC ratio, 2,2 times with a BMI ≥30 kg/m<sup>2</sup>, 1,9 times with physical activity <3 hours/week, 2 times for smokers and those with a single marital status, 3,5 times for hypertensive people, 2 times with FPG ≥7,5 mmol/L and longer duration of diabetes.

**Conclusion.** Fourteen-year follow-up revealed that individuals with T2D have associations of cardiovascular death with both conventional risk factors such as hypertension, abdominal obesity, low level of physical activity, smoking, single marital status, and diabetes-related ones — FPG and the duration of diabetes.

**Key words:** type 2 diabetes, cardiovascular risk, cardiovascular death, hypertension, smoking, obesity.

**Relationships and Activities:** The HAPIEE project was supported by grants of the Wellcome Trust (WT064947, WT081081), NIA (1RO1AG23522), and Russian Science Foundation (14-45-00030). This stage was supported by the Russian Science Foundation grant № 20-15-00371 and the budget of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine № AAAA-A17-117112850280-2 and № 0259-2019-0006.

**Acknowledgments:** Ph.D., Senior Research Fellow E. G. Verevkin for the harmonization of databases; Senior Research Fellow Nikitenko T. M. and Junior Research Fellow Bakhareva Yu. S. for comparing the data of Novosibirsk Civil Registry archive and the HAPIEE database; Ph.D., associate professor of Novosibirsk State Medical University Sazonova O. V. for helping create a database of type 2 diabetes patients; H. Pikhart, A. Peasey, M. Holmes, D. Stefler, J. Hubacek for valuable advice in planning an article and discussing the results.

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

Rymar O. D. ORCID: 0000-0003-4095-0169, Scherbakova L. V. ORCID: 0000-0001-9270-9188, Shchetinina A. O.\* ORCID: 0000-0001-7658-7053, Mustafina S. V. ORCID: 0000-0003-4716-876X, Simonova G. I. ORCID: 0000-0002-4030-6130, Ragino Yu. I. ORCID: 0000-0002-4936-8362, Bobak M. ORCID: 0000-0002-2633-6851, Malyutina S. K. ORCID: 0000-0001-6539-0466.

**Received:** 03.04.2020 **Revision Received:** 19.04.2020 **Accepted:** 24.04.2020

**For citation:** Rymar O. D., Scherbakova L. V., Shchetinina A. O., Mustafina S. V., Simonova G. I., Ragino Yu. I., Bobak M., Malyutina S. K. Type 2 diabetes: basic clinical and laboratory parameters and risk of cardiovascular death. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(4):3822. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2020-3822

В структуре смертности пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) на 1 января 2019г по данным Государственного регистра больных СД 84 регионов России хроническая сердечная недостаточность (26,6%), нарушения мозгового кровообращения (12,3%), острые сердечно-сосудистые заболевания (10,6%) и инфаркт миокарда (ИМ) (4,6%) составили 52% всех случаев, значительно опережая смертность больных СД2 от диабетической комы, гангрены, онкологических и других заболеваний [1]. Известно, что пациенты с СД2 имеют более чем в 2 раза выше риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), чем лица без диабета. ССЗ являются одной из основных причин смерти людей с СД2 в большинстве стран мира и могут составлять 50% или более причин смерти. ССЗ и СД2 часто встречаются вместе. Существуют сложные взаимосвязи между ССЗ и СД2. Известно, что “традиционные” факторы риска (ФР) почти одинаковые у лиц с СД2 и без диабета, такие как пожилой возраст, ожирение, артериальная гипертензия (АГ) и хроническая болезнь почек, курение. Однако абсолютный риск ССЗ увеличивается у людей с диабетом. Этот избы-

точный риск у лиц с диабетом частично объясняется “связанными с диабетом” факторами, такими как продолжительность диабета, гликемический контроль, наличие ретинопатии, микроальбуминурии или протеинурии. Основным пусковым фактором развития осложнений при СД2 является гипергликемия. Хорошо известно, что пациенты с СД2 очень неоднородны в отношении их сердечно-сосудистого риска. В соответствии с этим представляется актуальным изучение связей ФР ССЗ, оцениваемых в реальной клинической практике, с риском сердечно-сосудистой смерти.

Цель исследования: оценить базовые клинико-лабораторные показатели и их связь с 14-летним риском сердечно-сосудистой смерти у лиц с СД2.

### Материал и методы

Выполнено проспективное исследование по типу гнездовой “случай-контроль” на выборке лиц, имеющих диагноз СД2, проживающих в двух типичных районах г. Новосибирска. Базовое обследование проведено в рамках проекта HAPIEE: “Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной

Европе: мультицентровое когортное исследование” в 2003-2005гг [2]. Период наблюдения длился по 2017г и составил в среднем  $13,7 \pm 0,7$  лет (медиана = 13,8). В группу “случай” вошли 145 человек (74 мужчины, 71 женщин, средний возраст для лиц обоего пола  $62,0 \pm 5,7$  лет) из числа лиц с СД2, у которых за наблюдаемый период произошла сердечно-сосудистая смерть. Случаи смерти были идентифицированы путем сопоставления данных архива Отдела регистрации актов гражданского состояния о смерти по городу Новосибирску и сбора информации при повторных обследованиях и почтовых опросах в выборке НАРИЕЕ. Сердечно-сосудистая смерть была установлена в соответствии с кодами Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10): I (0-99). Группа “контроль” — 272 человека (111 мужчины, 161 женщины, средний возраст для лиц обоего пола  $57,9 \pm 6,6$  лет) с СД2, сформирована из числа участников НАРИЕЕ, которые не имели фатальных событий на 31 декабря 2017г. Лица, имевшие в анамнезе на момент базового обследования нефатальный ИМ и/или мозговой инсульт (МИ), были исключены из анализируемых групп. Программа обследования описана ранее [3]. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом “НИИТПМ-филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 118а от 17.12.2018г). В рамках базового скрининга были собраны социально-демографические данные (семейное положение, курение, количество часов физической нагрузки в неделю), параметры антропометрии (рост, вес, окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ)), данные измерения артериального давления (АД), определены некоторые биохимические показатели (общий холестерин (ОХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности (ХС ЛВП, ХС ЛНП), глюкозы плазмы крови натощак (ГПН)). Забор крови осуществлялся из локтевой вены, натощак после 12-часового перерыва в приеме пищи. Измерение АД проводилось на правой руке, в положении пациента сидя. Измерение АД проводили три раза с интервалом в две минуты. Для анализа использовали среднее из трех показателей АД. Гипертензию определяли при систолическом АД (САД)  $\geq 140$  мм рт.ст., диастолическом (ДАД)  $\geq 90$  мм рт.ст. и/или в случае приёма антигипертензивных препаратов (АГП). Рост измеряли с помощью вертикального ростомера (точность измерения до 0,1 см). Определение массы тела производили на рычажных весах. Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле:  $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м}^2)$ . Абдоминальное ожирение определялось с помощью отношения ОТ/ОБ у мужчин  $>0,9$ , у женщин  $>0,85$ . Для постановки диагноза СД2 использованы критерии Американской диабетической ассоциации (2003, 2013гг): уровень ГПН  $\geq 7,0$  ммоль/л однократно, после 8-часового голодания. Также в группу с СД2 вошли лица с глике-

мией натощак  $<7,0$  ммоль/л, но указавшие, что имеют СД2 и получающие антигипергликемическую терапию.

Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS v.11. Описание данных представлено в виде относительных и абсолютных частот, а также в виде  $M \pm SD$ , где  $M$  — среднее арифметическое значение,  $SD$  — стандартное отклонение;  $Me (25\%;75\%)$ , где  $Me$  — медиана выборки (25%;75%) — интерквартильный размах. Для анализа ассоциации клинико-лабораторных показателей с риском сердечно-сосудистой смерти были использованы модели логистической регрессии. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

### Результаты

Лица с СД2, у которых развились фатальные сердечно-сосудистые события, были старше, среди них было большее количество человек, которые наблюдались с СД2 до скрининга, т.е. имели более длительный стаж заболевания, у них определены более высокие показатели ГПН. В обеих группах более чем у половины СД2 выявлен впервые. Проведен анализ “традиционных” ФР ССЗ на базовом скрининге у лиц с СД2, у которых за наблюдаемый период произошла сердечно-сосудистая смерть в сравнении с лицами, которые не имели фатальных событий и продолжали наблюдаться на период 2017г (табл. 1, 2). У лиц с СД2, у которых произошла смерть от ССЗ, обнаружены более высокие исходные антропометрические показатели, такие как ИМТ, ОТ (у женщин), а также значения АД, как САД, так и ДАД. Лица с СД2, умершие от ССЗ, на базовом скрининге имели более высокую частоту ожирения, АГ, среди них было больше курящих в настоящее время, более низкий уровень физической активности, они чаще находились в разводе, были одиноки. Из тех, кто знал, что у них повышается АД, реже принимали АГП (табл. 3).

С помощью логистического регрессионного анализа был оценён риск фатальных событий у лиц обоего пола с СД2 за период наблюдения 14 лет (табл. 4). Анализ проведен в модели, стандартизованной по полу и возрасту. У лиц обоих полов риск сердечно-сосудистой смерти увеличивался в 2,2 раза при ОТ  $>95$  см, в 2,3 раза при повышенном соотношением ОТ/ОБ, в 2,2 раза при ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, в 1,9 раз при физической активности  $<3$  ч/нед., в 2 раза у курящих в настоящее время, в 2 раза кто холост/разведен, в 3,5 раза при АГ, в 2 раза при уровне ГПН  $\geq 7,5$  ммоль/л и более длительном стаже диабета.

### Обсуждение

Данные о том, что возраст является одним из наиболее важных ФР в прогнозировании сердечно-сосудистых событий, не вызывает сомнений и согласуется с результатами предыдущих исследований [3, 4].

Таблица 1

Исходные клинико-лабораторные показатели у лиц (45-69 лет) с СД2, у которых развились/не развились фатальные сердечно-сосудистые события за наблюдаемый период 2003(5)-2017гг

Показатель	Нет фатальных событий и продолжают наблюдаться, n=272		Развились фатальные ССЗ, n=145		p
	M±SD	Me (25%;75%)	M±SD	Me (25%;75%)	
Возраст (оба пола), лет	57,9±6,6	58,1 (52,25;64,0)	62,0±5,7	63,3 (58,08;66,92)	<0,001
Муж/Жен, n (%)	111 (40,8%)/161 (59,2%)		74 (51%)/71 (49%)		0,045
ОХС, ммоль/л	6,8±1,5	6,6 (5,79;7,6)	6,7±1,3	6,5 (5,77;7,61)	0,623
ХС-ЛВП у женщин, ммоль/л	1,4±0,3	1,4 (1,14;1,58)	1,4±0,37	1,3 (1,16;1,61)	0,907
ХС-ЛВП у мужчин, ммоль/л	1,4±0,3	1,3 (1,16;1,60)	1,37±0,31	1,3 (1,16;1,51)	0,267
ТГ, ммоль/л	2,4±1,6	2,0 (1,39;3,04)	2,2±1,36	1,8 (1,34;2,51)	0,148
ХС-ЛНП, ммоль/л	4,3±1,3	4,2 (3,32;5,07)	4,3±1,22	4,3 (3,55;4,97)	0,867
ОТ у мужчин, см	99,6±11,8	100,0 (90,95;109,05)	102,6±12,88	102,0 (91,08;112,0)	0,095
ОТ у женщин, см	97,2±11,6	96,0 (89,0;104,3)	103,5±13,54	114,0 (106,0;125,0)	<0,001
ИМТ кг/м <sup>2</sup>	30,7±5,1	29,9 (27,41;34,13)	31,9±6,3	31,3 (27,21;36,07)	0,033
САД, мм рт.ст.	149,1±24,1	147,0 (132,3;164,67)	162,9±26,6	160,7 (143,0;182,17)	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	93,4±12,6	92,3 (85,0;101,5)	97,7±13,8	96,7 (87,5;105,17)	<0,001
ГПН, моль/л	8,6±2,5	7,6 (7,14;8,94)	9,8±3,4	8,3 (7,43;11,41)	<0,001
Индекс ТГ/ХС-ЛВП	1,9 ±1,7	1,5 (0,91;2,36)	1,7±1,35	1,4 (0,87;2,03)	0,267
Индекс ОХС/ХС-ЛВП	5,1±1,6	4,9 (3,98;5,89)	5,0±1,49	4,9 (4,08;5,9)	0,871

**Сокращения:** ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

На базовом скрининге лица, у которых не случились фатальные события за 14 лет наблюдения, были моложе, по сравнению с умершими впоследствии от ССЗ — средний возраст 58 и 62 лет,  $p < 0,001$ . В связи с этим модели анализа для каждого изучаемого фактора были стандартизованы по полу и возрасту.

Не вызывает сомнений, что нарушение жирового обмена тесно связано с гипергликемией и по мере нарастания массы тела риск ССЗ возрастает. В нашей работе на исходном скрининге у лиц с СД2, у которых за наблюдаемый период произошла сердечно-сосудистая смерть, обнаружены более высокие исходные антропометрические показатели, такие как ИМТ, ОТ (у женщин), соотношение ОТ/ОБ  $> 0,85$  (у женщин), 85% пациентов имели абдоминальный тип ожирения, 59% — ИМТ  $\geq 30$  кг/м. На этом фоне у 95% больных определялась гиперхолестеринемия, у 60% — гипертриглицеридемия и у 63% — гипо-ХС ЛВП.

Обращает внимание, что у женщин значимо большие показатели ОТ в изучаемых группах: 103 и 97 см ( $p < 0,001$ ), чем предложенные в различных классификациях метаболического синдрома (МС) — до 80 или 88 см. Показатели ОТ у женщин с СД2, которые продолжают наблюдаться, близки к отрезной точке, предложенной Мустафиной С. В. и др. — 95 см, выше которой значимо увеличивается риск развития СД2 типа у женщин Новосибирска [5]. Показатели ОТ у мужчин в изучаемых группах сопоставимы: 100

и 102 см — и близки к показателям ОТ в различных классификациях МС — до 94 или 102 см. У лиц обоих полов с СД2, по нашим данным, риски смерти от ССЗ увеличиваются в 2 раза при абдоминальном ожирении (ОТ  $> 95$  см, ОТ/ОБ  $> 0,9$  у мужчин и  $> 0,85$  у женщин) и ИМТ  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>.

В группе лиц, умерших от ССЗ, на момент базового обследования было больше курящих в настоящее время — 26%, чем в группе, продолжающей наблюдение — 17% ( $p = 0,037$ ). Многочисленные исследования показали, что как курение, так и СД2, являются ФР сердечно-сосудистых событий и смерти. Однако есть немного исследований, показывающих в какой степени курение может быть риском ССЗ у лиц с СД2. Qin R, et al. провели анализ литературных источников до апреля 2011г в MEDLINE и EMBASE, дополненные ручным поиском. Критериями включения являлись проспективные когортные исследования. Проведена оценка связи между курением и общей смертностью, сердечно-сосудистой смертностью, частотой развития ИБС, МИ и ИМ у больных СД2. Из 3758 исследований, представленных в литературе, 46 включены в анализ с общим количеством 130 тыс. больных СД2. Относительный риск (RR) при сравнении курильщиков с некурящими составил 1,48 (95% ДИ: 1,34-1,64) для общей смертности (27 исследований), 1,36 (1,22-1,52) для сердечно-сосудистой смертности (9 исследований), 1,54 (1,31-1,82) для ИБС (13 исследований), 1,44 (1,28-

Таблица 2

**Исходная частота факторов риска ССЗ у лиц (45-69 лет) с СД2, у которых развились/не развились фатальные сердечно-сосудистые события**

Показатель	Нет фатальных событий и продолжают наблюдаться, n=272, n (%)	Развились фатальные ССЗ, n=145, n (%)	p
ОХС ≥4,5 ммоль/л	260 (95,9)	136 (94,4)	0,487
ХС ЛВП: у мужчин ≤1,0, у женщин ≤1,3 ммоль/л	172 (63,2)	92 (63,4)	0,966
ТГ ≥1,7 ммоль/л	164 (60,5)	97 (60,4)	0,984
ХС ЛНП ≥2,5 ммоль/л	254 (93,7)	136 (94,4)	0,770
ТГ ≥1,7 ммоль/л, ХС ЛВП: у мужчин ≤1,0, у женщин ≤1,3 ммоль/л	63 из 162 (38,9)	36 из 89 (40,4)	0,809
ОТ у женщин ≥80 см, ОТ у мужчин ≥94 см	224 (82,4)	123 (84,8)	0,520
ОТ у женщин ≥88 см, ОТ у мужчин ≥102 см	171 (62,9)	97 (66,9)	0,414
ИМТ 18,5-24,9 кг/м <sup>2</sup>	33 (12,2)	20 (13,8)	0,628
Избыточный вес 25-29,9 кг/м <sup>2</sup>	103 (38,0)	39 (26,9)	0,025
Ожирение ИМТ ≥30 кг/м <sup>2</sup>	135 (49,8)	86 (59,3)	0,064
Мужчины ОТ/ОБ >0,9	91 (82,7)	68 (91,9)	0,075
Женщины ОТ/ОБ >0,85	107 (66,5)	57 (80,3)	0,033
Физическая активность <3 ч/нед.	208 (76,5)	126 (96,9)	0,011
АД ≥140/90 мм рт.ст. и/или получают антигипертензивные препараты	213 (78,3)	134 (92,4)	<0,001
АД ≥140/90 мм рт.ст.	133 (48,9)	94 (64,8)	0,002
Получают антигипертензивные препараты, осведомленные о АГ	130 из 183 (71,0)	71 из 118 (60,2)	0,052
<b>Курение, n (%)</b>			
Никогда не курили	182 (66,9)	89 (61,4)	0,259
Курение в прошлом	44 (16,2)	19 (13,1)	0,404
Курение в настоящее время	46 (16,9)	37 (25,5)	0,037
<b>Семейное положение</b>			
Женат (замужем)/живет с партнером	212 (77,9)	99 (68,3)	0,031
Холост/разведен	27 (9,9)	25 (17,2)	0,032
Вдовец/вдова	33 (12,1)	21 (14,5)	0,496
<b>СД2</b>			
Впервые выявлен на скрининге	187 (68,8)	81 (55,9)	0,009
Выявлен до скрининга	85 (31,2)	64 (44,1)	0,009

**Сокращения:** АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ТГ — триглицериды, ХС-ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности, ХС-ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности.

Таблица 3

**Терапия СД2 у лиц, которым диабет выявлен до скрининга 2003-2005гг**

Показатель, n (%)	Нет фатальных событий и продолжают наблюдаться, n=85	Умершие от ССЗ, n=64	p
<b>Сахароснижающая терапия у лиц, которым СД2 выявлен до скрининга, n (%)</b>			
Только диета	10 (11,8)	7 (10,9)	0,875
Диета + инсулин	9 (10,6)	10 (15,6)	0,363
Диета + ПСПС	61 (71,8)	43 (67,2)	0,548
Диета + ПСПС + инсулин	2 (2,4)	1 (1,6)	0,734
Не лечатся	3(3,5)	3 (4,7)	0,722
Осведомлены о повышенном ОХС	69 (25,4)	32 (22,1)	0,454
<b>Липидснижающая терапия у осведомлённых о ДЛП, n (%)</b>			
Только диета	25 (36,2)	15 (46,9)	0,311
Диета + статины	16 (23,2)	2 (6,3)	0,041
Статины	2 (2,9)	2 (6,3)	0,424
Не лечатся	26 (37,7)	13 (40,6)	0,778

**Сокращение:** ПСПС — пероральные сахароснижающие препараты.

1,61) для МИ (9 исследований) и 1,52 (1,25-1,83) для ИМ (7 исследований). Кроме того, избыточный риск был отмечен среди курящих в прошлом и нынешних курильщиков с большим риском у курящих в настоящее время. Анализ подгрупп показал, что повышенный риск оказался независимым от других ФР с RR в диапазоне от 1,31 до 1,94 для смерти от всех причин, от 1,37 до 2,28 для ИБС, от 1,21 до 1,87 для МИ, от 1,13 до 1,74 для сердечно-сосудистой смертности и от 1,15 до 2,01 для ИМ. Авторы метаанализа делают заключение, что курение усиливает риск смерти и ССЗ. Кроме того, наблюдалась тенденция к снижению риска среди бросивших курить [6].

По данным литературы АГ (>140/85 мм рт.ст.) является ФР ИБС при СД2 [7]. По данным нашего исследования на базовом скрининге средний уровень САД и ДАД был в группе умерших от ССЗ значимо выше, чем в группе, продолжающей наблюдение 162,9±26,6 мм рт.ст. и 149,1±24,0 мм рт.ст., соответственно, p<0,001; 97,7±13,8 и 93,4±12,6, соответ-

Таблица 4

**Результаты логистического регрессионного анализа (однофакторный анализ) связи факторов риска ССЗ с риском фатальных сердечно-сосудистых событий у лиц обоих полов с СД2 за 14 лет наблюдения**

Показатель	Модель*		
	ОШ	95% ДИ	p
<b>ОТ, см</b>			
≤102 у мужчин и ≤88 у женщин	1,0		
>102 у мужчин и >88 у женщин	1,53	0,94-2,49	0,086
<b>ОТ, см</b>			
≤95	1,0		
>95	2,20	1,37-3,52	0,001
<b>ОТ/ОБ</b>			
≤0,9 у мужчин и ≤0,85 у женщин	1,0		
>0,9 у мужчин и >0,85 у женщин	2,25	1,26-4,01	0,006
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b>			
18,5-24,9	1,54	0,75-3,16	0,243
25-29,9	1,0		
≥30	2,15	1,30-3,54	0,003
<b>АД &lt;140/90 мм рт.ст. и не получают АГП (нормотензия)</b>			
АД ≥140/90 мм рт.ст. и/или получают АГП (АГ)	3,484	1,697-7,154	0,001
<b>АД &lt;140/90 мм рт.ст.</b>			
АД ≥140/90 мм рт.ст.	1,753	1,132-2,717	0,012
<b>Физическая активность, ч/нед.</b>			
>3	1,0		
≤3	1,87	1,04-3,35	0,037
<b>Курение</b>			
Никогда не курили	1,0		
Курение в прошлом	0,77	0,37-1,60	0,482
Курение в настоящее время	2,03	1,05-3,94	0,036
<b>Семейное положение</b>			
Женат/живет с партнером	1,0		
Холост/разведен	2,28	1,19-4,36	0,013
Вдовец/вдова	1,21	0,61-2,37	0,590
<b>Дислипидемия</b>			
ТГ <1,7 ммоль/л и ХС ЛВП: у мужчин ≥ 1,0, у женщин ≥ 1,3 ммоль/л	1,0		
ТГ ≥1,7 ммоль/л и ХС ЛВП: у мужчин < 1,0, у женщин ≤1,3 ммоль/л	1,258	0,681-2,325	0,463
<b>Уровень ГПН, ммоль/л</b>			
<7,5	1,0		
≥7,5	2,17	1,36-3,44	0,001
<b>СД2</b>			
Впервые выявленный СД2	1,0		
СД2 выявлен до скрининга	1,92	1,22-3,03	0,005

**Примечание:** \* — стандартизация по полу и возрасту.

**Сокращения:** АД — артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, СД2 — сахарный диабет 2 типа, ТГ — триглицериды.

в 3,5 раза выше у лиц с АГ. Обращает внимание, что среди лиц, которые не имели фатальных сердечно-сосудистых событий, больше получающих антигипертензивные препараты: 71 vs 60%, p < 0,05.

ственно, p < 0,001. Обращает внимание, что полученные показатели САД и ДАД, в обеих изучаемых группах выше целевых значений, рекомендованных в современных алгоритмах и клинических рекомендациях. Целевыми цифрами САД у лиц 18-65 лет являются ≥120 и <130 мм рт.ст., а у лиц старше 65 лет ≥130 и <140 мм рт.ст., ДАД ≥70 и <80 мм рт.ст. у обеих возрастных групп [8]. Ранее в новосибирской когорте проекта MONICA показан независимый вклад АГ в 10-летний риск фатальных ССЗ. Смертность от ССЗ существенно не менялась при уровнях САД до 134 мм рт.ст. и ДАД до 89 мм рт.ст. Тенденция к увеличению появлялась в диапазоне 135-139 мм рт.ст. и 90-93 мм рт.ст. и стабильный рост смертности — в 8-10 децилях САД и ДАД [9]. В исследовании ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) изучалось влияние интенсивного контроля АД (САД <120 мм рт.ст.) по сравнению со стандартным контролем АД (САД <140 мм рт.ст.) среди лиц с СД2 и высоким риском сердечно-сосудистых событий. В популяции 4733 пациентов интенсивный контроль АД не приводил к уменьшению комбинированного показателя основных ССЗ (ИМ, МИ или смертности, RR 0,88, 95% ДИ 0,73-1,06), тогда как МИ снижался на 41% — 0,59 (0,39-0,89). Отмечена частота побочных эффектов, связанных с интенсивной терапией АД (3,3 vs 1,3%) за счет увеличения случаев гипотензии, электролитных нарушений и повышения концентрации креатинина плазмы [7]. Brunström M, et al. в проведенном метаанализе показали, что если исходное САД превышало 150 мм рт.ст., интенсивная терапия АД снижала риск смерти от всех причин RR 0,89 (95% ДИ 0,80-0,99), сердечно-сосудистой смерти 0,75 (0,57-0,99), ИМ 0,74 (0,63-0,87), МИ 0,77 (0,65-0,91) и терминальной стадии почечной недостаточности 0,82 (0,71-0,94). Если исходное САД составляло 140-150 мм рт.ст., дополнительное лечение снижало риск смерти от всех причин RR 0,87 (95% ДИ 0,78-0,98), ИМ 0,84 (0,76-0,93) и сердечной недостаточности 0,80 (0,66-0,97). Однако если исходное САД было ниже 140 мм рт.ст., то дальнейшее лечение увеличило риск сердечно-сосудистой смерти 1,15 (1,00-1,32), с тенденцией к увеличению риска смерти от всех причин 1,05 (0,95-1,16). Метаанализ показал худший лечебный эффект с более низким базовым САД для сердечно-сосудистой смерти 1,15 (1,03-1,29) для снижения САД на каждые 10 мм рт.ст. и ИМ 1,12 (1,03-1,22) для снижения САД на каждые 10 мм рт.ст. [10]. Однако в другом метаанализе достижение интенсивных целевых показателей АД (<130/80 мм рт.ст.) не было связано со значительным снижением риска смерти 0,76 (0,55-1,05) или ИМ 0,93 (0,80-1,08), но было связано со снижением риска МИ 0,65 (0,48-0,86) [11].

По полученным нами данным АГ выявлена у 92% лиц, умерших от ССЗ, vs 78%, p=0,024. RR смерти

В нашей работе не получено связи показателей липидов с рисками сердечно-сосудистой смерти, что может быть обусловлено небольшим размером групп. В исследовании Strong Heart Study (SHS) (продолжающееся проспективное когортное исследование американских индейцев из Южной Дакоты, Северной Дакоты, Оклахомы и Аризоны) Lee JS, et al. изучали связь комбинации высокого уровня ТГ и низкого уровня ХС ЛВП с риском развития ССЗ в зависимости от дизгликемии, пола или ХС ЛНП [12]. С помощью моделей Кокс регрессии оценивали ОР (отношение рисков) и 95% ДИ для случаев ишемического МИ и ИБС в отношении комбинации “высокий уровень ТГ и низкий ХС ЛВП”, где уровень ТГ натощак  $\geq 150$  мг/дл был “высоким”, а уровень ХС ЛВП натощак  $< 40$  мг/дл для мужчин — “низкий”. Модели включали возраст, пол, ИМТ, курение, СД2, уровень ХС ЛНП натощак, приём АГП, физическую активность, расчетную скорость клубочковой фильтрации и отношение альбумин/креатинин в моче. Комбинация “высокий уровень ТГ и низкий ХС ЛВП” в 1,54 (1,15-2,06) раза увеличивала риск развития ИБС и в 2,13 (1,06-4,29) раза риск развития МИ у участников с СД2, но ассоциаций не наблюдалось у участников без диабета. Дополнительная корректировка на показатели гликированного гемоглобина в многомерных моделях не привела к существенному изменению оценок риска развития ИБС 1,41 (1,04-1,90), но уменьшила риск развития МИ 1,78 (0,88-3,63). Для небольшой подгруппы с летальным исходом ИБС риски оказались ниже, чем для нефатальной ИБС; скорректированный риск 1,10 (0,72-1,68) [13].

По данным литературы, абсолютный риск сердечно-сосудистых событий увеличивается у людей с диабетом. Этот избыточный риск частично объясняется “связанными с диабетом” факторами [8]. По полученным нами данным в группе лиц, у которых произошла смерть, исходно диагноз СД2 был установлен до скрининга большему проценту людей, по сравнению с группой без фатальных событий (44 vs 31%), т.е. имели более длительный стаж заболевания. Возраст на момент постановки диагноза СД2 является прогностически важным для оценки продолжительности жизни и сердечно-сосудистых рисков, что имеет значение для определения сроков и интенсивности коррекции ФР, для принятия клинических решений и оказания специализированной помощи. Наши наблюдения согласуются с мнением, что нужно направлять усилия на предотвращение/задержку начала СД2 у более молодых людей. Был проведён анализ данных Шведского национального регистра сахарного диабета (N=318083). Авторы оценивали связь между возрастом начала СД2 и ССЗ и риском смерти. За участниками наблюдали с 1998 по 2013гг в отношении исходов ССЗ и до 2014гг в отношении смертности. В течение приблизительно 5 лет наблюдения пациенты с выставленным диагнозом СД2

до 40 лет имели самый высокий риск общей смертности ОР 2,05 (1,81-2,33) и сердечно-сосудистой смертности ОР 2,72 (2,13-3,48), сердечной недостаточности ОР 4,77 (3,86-5,89), и ИБС ОР 4,33 (3,82-4,91). Было показано, что увеличение возраста при постановке диагноза постепенно ослабляет риски, причем те пациенты, которым был поставлен диагноз в возрасте  $> 80$  лет, имели прогноз, аналогичный прогнозу контроля [13].

В изучаемых нами группах исходные показатели медианы ГПН составили 7,6 и 8,3 ммоль/л, соответственно, у лиц без фатальных событий и продолжающих наблюдаться, показатель близок к целевым значениям ( $< 7,5$  ммоль/л). Риск смерти увеличивался в 2 раза у лиц обоих полов с СД2 при уровне ГПН  $\geq 7,5$  ммоль/л и более длительном стаже диабета. Известно, что при СД2 гипергликемия, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия повышают восприимчивость сосудов к развитию атеросклероза, изменяя функциональное состояние эндотелия, гладкомышечных клеток и тромбоцитов, что определяет необходимость контроля уровня гликемии.

По опыту создания и использования моделей, которые позволяют выявлять лиц с высоким риском развития СД2 и планировать необходимые профилактические мероприятия [14, 15], актуальным является создание моделей 5- и/или 10-летнего риска фатальных/нефатальных сердечно-сосудистых событий, оптимизированных для лиц с СД2, поскольку пациенты с диабетом неоднородны в своей популяции и отличаются по возрасту начала заболевания, стажу болезни, показателям гликемии, АД, поведенческими ФР, наличием коморбидной патологии. Модели должны быть просты в использовании в повседневной клинической практике. Персонализированная оценка сердечно-сосудистого риска для каждого пациента с диабетом может привести к индивидуальному выбору целей и вида терапии.

### Заключение

У лиц с СД2 за 14-летний период наблюдения по результатам поло и возраст-стандартизованного анализа получены ассоциации как “традиционных”, таких как АГ, абдоминальное ожирение, сниженная физическая активность, курение в настоящее время, семейное положение одинокого, так и связанных с диабетом ФР — ГПН и длительность диабета с сердечно-сосудистой смертью. Стандартные меры по профилактике, регулирование ФР, персонализированный комплексный подход к каждому пациенту с диабетом с учётом ФР может привести к индивидуальному выбору целей и вида терапии и снизить смертность у лиц с СД2.

**Благодарности:** к.б.н., с.н.с. Е.Г. Веревкину за гармонизацию баз данных; с.н.с. Никитенко Т.М. и м.н.с. Бахарева Ю.С. — за сопоставление данных архива

Отдела регистрации актов гражданского состояния о смерти по городу Новосибирску и базы данных НАРИЕЕ, к.м.н., доценту ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава РФ Сазоновой О. В. за помощь в создании базы данных пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Н. Pikhart, A. Peasey, M. Holmes, D. Stefler, J. Hubacek за ценные советы при планировании статьи и обсуждении результатов.

**Отношения и деятельность:** проект НАРИЕЕ поддержан грантами Wellcome Trust (WT064947, WT081081), NIA (1R01AG23522), РФФ (14-45-00030). Настоящий этап поддержан грантом РФФ № 20-15-00371 и бюджетными темами НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН ГЗ № АААА-А17-117112850280-2 и № 0259-2019-0006.

### Литература/References

1. Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes mellitus*. 2019;22(2S):4-61. (In Russ.) Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018г. Сахарный диабет. 2019;22(2S):4-61. doi:10.14341/DM12208.
2. Peasey A, Bobak M, Kubinova R, et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: Rationale and design of the НАРИЕЕ study. *BMC Public Health*. 2006;18(6):255-65. doi:10.1186/1471-2458-6-255.
3. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, et al. The UKPDS Risk Engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2002 Jun;102(6):679.
4. D'Agostino RB, Sr Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008;117(6):743-53. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
5. Simonova GI, Mustafina SV, Nikitin YP, et al. Waist circumference as indicator components of metabolic syndrome in the siberian population. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2014;13(2):88-94. (In Russ.) Симонова Г.И., Мустафина С.В., Никитин Ю.П., и др. Окружность талии как индикатор компонентов метаболического синдрома в сибирской популяции. Бюллетень сибирской медицины. 2014;13(2):88-94 doi:10.20538/1682-0363-2014-2-88-94.
6. Qin R, Chen T, Lou Q, et al. Excess risk of mortality and cardiovascular events associated with smoking among patients with diabetes: meta-analysis of observational prospective studies. *Int J Cardiol*. 2013 Jul 31;167(2):342-50. doi:10.1016/j.ijcard.2011.12.100.
7. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *NEngl J Med*. 2010;362:1575-85. doi:10.1056/NEJMoa1001286.
8. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AU. Algorithms of Specialized Medical Care for Diabetes Mellitus Patients. Edited by (9th edition) *Diabetes mellitus*. 2019. (In Russ.) Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 9-й выпуск. — М.: УП ПРИНТ; 2019. ISBN 978-5-91487-136-6, doi: 10.14341/DM221S1.
9. Maljutina SK, Simonova GI, Gafarov VV. Cohort analysis of conventional risk factors impact on the risk of cardiovascular diseases in Novosibirsk population. In: *Monitoring of cardiovascular incidence, mortality and their risk factors in different regions of the world (WHO MONICA project) in two volumes*. Ed. Y.P. Nikitin. Novosibirsk: Academic Publishing House "Geo". 2016;293-313. (In Russ.) Малютина С.К., Симонова Г.И., Гафаров В.В., и др. Когортный анализ вклада конвенционных факторов в риск развития ССЗ в Новосибирской популяции. В кн: "Мониторирование сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA)". В двух томах. Под ред. Ю.П. Никитина. Новосибирск: Академическое изд-во "Geo", 2016:293-313. ISBN 978-5-9907634-6-3.
10. Brunström M, Carlberg B. Effect of anti-hypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ*. 2016;352:i717. doi:10.1136/bmj.i717.
11. McBrien K, Rabi DM, Campbell N, et al. Intensive and standard blood pressure target sin patients with type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2012;172:1296-303. doi:10.1001/archinternmed.2012.3147.
12. Lee JS, Chang PY, Zhang Y. Triglyceride and HDL-C Dyslipidemia and Risks of Coronary Heart Disease and Ischemic Stroke by Glycemic Dysregulation Status: The Strong Heart Study. *Diabetes Care*. 2017 Apr;40(4):529-37. doi:10.2337/dc16-1958.
13. Sattar N, Rawshani A, Franzén S. Age at Diagnosis of Type 2 Diabetes Mellitus and Associations With Cardiovascular and Mortality Risks. *Circulation*. 2019 May 7;139(19):2228-37. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037885.
14. Mustafina SV, Simonova GI, Rymar OD, et al. Comparative characteristics of diabetes risk scores. *Diabetes mellitus*. 2014;17(3):17-22. (In Russ.) Мустафина С.В., Симонова Г.И., Рymar О.Д., и др. Сравнительная характеристика шкал риска сахарного диабета 2 типа. Сахарный диабет. 2014;17(3):17-22. doi:10.14341/DM2014317-22.
15. Mustafina SV, Rymar OD, Sazonova OV, et al. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) for the Caucasian population of Siberia. *Diabetes mellitus* 2016;19(2):113-8. (In Russ.) Мустафина С.В., Рymar О.Д., Сазонова О.В., и др. Валидизация финской шкалы риска "FINDRISC" на европеоидной популяции Сибири. Сахарный диабет. 2016;19(2):113-8. doi:10.14341/DM200418-10.