

Щетинина Анна Олеговна

**РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ У ЛИЦ С САХАРНЫМ
ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: РЕЗУЛЬТАТЫ 15-ЛЕТНЕГО ДИНАМИЧЕСКОГО
НАБЛЮДЕНИЯ**

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2021

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте терапии и профилактической медицины – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Рымар Оксана Дмитриевна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Максимов Владимир Николаевич

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук,
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Московский государственный медико-
стоматологический университет имени А.И.
Евдокимова» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, кафедра эндокринологии и
диабетологии, профессор кафедры

Бирюкова Елена Валерьевна

доктор медицинских наук, доцент,
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Сибирский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, кафедра факультетской
терапии с курсом клинической фармакологии,
профессор кафедры

Саприна Татьяна Владимировна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Защита диссертации состоится «11» февраля 2022 г. в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета 24.1.239.02 созданного на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, тел. 8 (383) 264-25-16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН (630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1, <https://iimed.ru>).

Автореферат разослан «_____» декабря 2021 года.

Учёный секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

С. В. Мустафина

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Сахарный диабет 2 типа (СД2) – это болезнь с высоким риском сердечно-сосудистых (СС) осложнений, которые являются ведущими причинами смерти людей с диабетом. У лиц СД2 65% смертей связаны с сердечными заболеваниями или мозговым инсультом (МИ). Высокая частота классических факторов риска (ФР) СС заболеваний (ССЗ) (пожилой возраст, ожирение, артериальная гипертензия (АГ), хроническая болезнь почек) при СД2 лишь частично объясняет повышенный риск ССЗ, ассоциированный с диабетом. Этот избыточный риск у лиц с диабетом частично объясняется «связанными с диабетом» факторами, такими как продолжительность диабета, гликемический контроль, вариабельность гликемии, наличие ретинопатии, микроальбуминурии или протеинурии. Влияние изучаемых ФР может иметь гендерные различия. Половые различия в отношении смертности от болезней системы кровообращения (БСК) не очевидны (S.A. Peters et al., 2014). Неоднозначны данные о значении пищевых компонентов в снижении риска фатальных СС событий у лиц с СД2 (Jiao J., et al., 2019). В настоящее время связь между потреблением холестерина в составе рациона и риском ССЗ остается неясной и имеет популяционные различия (Guasch-Ferré Marta et al., 2015). Хорошо известно, что пациенты с СД2 очень неоднородны в отношении их СС риска (EHS/ESC 2018; Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД. 9-й выпуск, 2019). В соответствии с этим представляется актуальным изучение оцениваемых в реальной клинической практике ФР кардиоваскулярной смерти, а также некоторых генетических маркеров у мужчин и женщин с СД2.

Степень разработанности темы исследования. Более половины случаев снижения смертности от ССЗ при СД2 связано с изменением уровня ФР, прежде всего со снижением распространенности курения и снижением показателей холестерина и артериального давления (АД). Эта положительная тенденция частично нивелируется увеличением других факторов СС риска, таких как, ожирение, низкая физическая активность, нерациональное питание. Старение населения также увеличивает количество ССЗ и смертности. Повышенное АД – ФР ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ), заболеваний периферических артерий, хронической болезни почек и фибрилляции предсердий. У больных СД2 АГ встречается чаще, чем в общей популяции. Недавний системный обзор и мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований антигипертензивной терапии пациентов с СД2 (>100000 пациентов) подтвердил, что снижение АД приводит к снижению риска смерти от всех причин, СС и коронарных событий, МИ, сердечной недостаточности, ретинопатии, появления / прогрессирования альбуминурии и почечной недостаточности. Снижение уровня липидов крови является ключевым механизмом снижения риска ССЗ при СД2. Уровни систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), риск развития сердечных аритмий, кардиомиопатии, внезапной смерти и геморрагического инсульта повышается по мере увеличения потребления алкоголя на 1 г этанола/ср.доза. Курение, в т.ч. и пассивное курение,

увеличивает риск ССЗ, особенно у женщин. Исследование EUROASPIRE III показало, что лица, которые получают лечение как пациенты высокого риска ССЗ (т.е. антигипертензивную и гиполипидемическую терапию и антидиабетические препараты), часто продолжают курить и страдают ожирением (Eurospire IV. 2016). Большинство пациентов не достигает целевых значений АД, липидов и глюкозы крови, как это указано в Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ в клинической практике (F. Maasimo et al. 2016). Как правильно начинать и поддерживать физическую активность у лиц среднего и пожилого возраста с СД2, известно мало. Диета является мощным определяющим фактором ожирения, АГ, дислипидемии, гипергликемии у лиц с СД2. Научные данные о связи питания, потребления пищевых продуктов с сердечно-сосудистым здоровьем у лиц с СД2 среднего и пожилого возраста в основном отсутствуют.

Значимость факторов СС рисков может меняться с возрастом у лиц с СД2 и/или при присоединении сопутствующих заболеваний. В настоящее время имеются неоднозначные данные о целевых уровнях ФР ССЗ у лиц с СД2 среднего и пожилого возраста в зависимости от пола. Половые различия в отношении смертности от БСК у лиц с СД2 неочевидны. Изучение оцениваемых в реальной клинической практике ФР кардиоваскулярной смерти и некоторых генетических маркеров у лиц среднего и пожилого возраста с СД2 является важной задачей современной эндокринологии.

Цель исследования. Изучить ассоциации ФР ССЗ, питания и некоторых молекулярно-генетических маркеров с шансом развития смерти от БСК у лиц с СД2.

Задачи исследования:

1. Оценить базовые клинико-лабораторные показатели у лиц с СД2 45-69 лет, у которых развились/не развились фатальные СС события за наблюдаемый период 2003(5)-2018 гг.

2. Изучить частоту метаболических, социальных и поведенческих ФР ССЗ у лиц с СД2 среднего и пожилого возраста на базовом обследовании, у которых развились/не развились фатальные СС события.

3. Выявить ассоциации ФР ССЗ с шансом развития смерти от БСК у лиц с СД2 в рамках когортного, проспективного исследования.

4. Изучить связь питания с риском фатальных сердечно-сосудистых исходов у лиц с СД2 среднего и пожилого возраста.

5. Провести анализ вариантов в генах у лиц с СД2, у которых развились/не развились фатальные СС события за наблюдаемый период.

Научная новизна. Впервые в России проведено комплексное изучение ФР фатальных СС событий у лиц с СД2 в рамках когортного, проспективного исследования. Показано, что прогноз дожития благоприятнее у женщин, чем у мужчин с СД2, и у мужчин и женщин с впервые выявленным СД2, по сравнению с лицами, осведомленными о СД2, однако статистически значимо данное различие лишь у женщин. Впервые в России определён комплекс ФР (социально-экономические, метаболические, образа жизни) СС смерти у лиц с СД2 в зависимости от информированности о заболевании (с впервые выявленным СД2 и с историей болезни). У мужчин и женщин среднего и пожилого возраста,

осведомленных об имеющемся у них СД2, шанс СС смерти повышается при увеличении возраста, САД, глюкозы плазмы натощак (ГПН), у курящих в настоящее время vs некурящих; у не работающих vs работающих; у мужчин – при увеличении частоты сердечных сокращений (ЧСС)/в мин., низкой физической активности, у одиноких vs женат/живет с партнером. У мужчин с впервые установленным СД2 - повышение возраста, ЧСС более 80/мин; у женщин – повышение возраста и ГПН ассоциировалось с повышенным риском развития СС смерти. Не зависимо от осведомленности о наличии СД2, у мужчин ЧСС более 80 уд/мин. является ФР СС событий, с поправкой на известные вмешивающиеся факторы, такие как возраст, САД, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), физическая активность, курение, потребление алкоголя, концентрации общего холестерина (ОХС) и триглицеридов (ТГ) сыворотки крови; у женщин с СД2 – увеличение показателей ГПН.

Впервые показаны гендерные различия в значениях потребления пищевых компонентов в снижении риска фатальных СС событий у лиц с СД2. У мужчин значимыми ФР оказались недостаточное потребление «всесезонных» фруктов и избыточное потребление куриных яиц; у женщин с СД2 в увеличении риска нежелательного исхода от ССЗ имеет значение увеличение потребления белого хлеба и в снижении риска - увеличение потребления черного хлеба.

Впервые в России изучена ассоциация фатальных СС событий у лиц обоих полов с СД2 с полиморфизмами генов, для которых ранее показана связь с ишемической болезнью сердца и МИ: rs11212617 гена *ATM* (ataxia telangiectasia mutated), rs 2464196 гена *HNF1A* (hepatocyte nuclear factor 1-alpha, ген ядерного фактора гепатоцитов 1a). Обнаружена связь носительства гомозиготного генотипа GG (против AG rs 2464196) *HNF1A* у мужчин и гетерозиготного генотипа AC (против генотипов AA+CC rs 11212617) гена *ATM* с риском развития фатальных СС событий у лиц обоого пола с СД2.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования позволяют выделить значимые метаболические и социально-экономические ФР смерти от БСК у лиц среднего и пожилого возраста с историей СД2 и при впервые выявленном диабете. Как для мужчин, так и для женщин, осведомленных о наличии у них СД2, выявлены следующие ФР СС смерти: повышение уровня ГПН, САД, семейный статус одинокого, для мужчин – низкая физическая активность, ЧСС более 80 уд/мин, недостаточное потребление фруктов и увеличение потребления куриных яиц; для женщин – возраст, курение в настоящее время, статус экономически неактивной, снижение потребления пищевых волокон (ПВ), увеличение потребления белого и снижение потребления черного хлеба. Для лиц обоих полов с впервые установленным СД2 определены следующие значимые факторы СС риска: возраст, для мужчин – повышение ЧСС (более 80 уд/мин), увеличение потребления молочных продуктов и недостаточное потребление орехов; для женщин – ГПН. Полученные результаты могут послужить основой для создания профилактических программ по профилактике ССЗ для лиц с СД2 среднего и пожилого возраста. Выявленные ассоциации семейного статуса одинокого, экономически неактивного с риском СС смерти указывают на необходимость включения психосоциальной поддержки в

профилактические и терапевтические программы для лиц пожилого возраста с СД2.

Обнаруженные ассоциации носительства гомозиготного генотипа GG rs 2464196 *HNF1A* у мужчин и гетерозиготного генотипа AC rs 11212617 *ATM* у лиц обоих полов с повышением риска развития фатальных СС событий подтвердили важность проведения поиска молекулярно-генетических маркеров у пациентов с СД2 для прогнозирования неблагоприятных клинических исходов.

Методология и методы исследования. Методология исследования основана на материалах российской ветви международного исследования НАРИЕЕ: «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе» в г. Новосибирске (Октябрьский и Кировский районы). Базовое исследование одобрено Этическим комитетом НИИТПМ в 2002 г. Все участники подписали информированное согласие. Настоящий анализ одобрен Этическим комитетом «НИИТПМ-филиал ИЦиГ СО РАН» (протокол № 118а от 17.12.2018 г.). СД2 был выявлен у 982 человек из 9360 обследованных. На первом этапе проводилось кросс-секционное одномоментное исследование, включающее анализ данных структурированных опросников проекта НАРИЕЕ, антропометрическое исследование, биохимический анализ крови. На втором этапе проводилось одноцентровое наблюдательное когортное проспективное исследование, включающее регистрацию «конечных точек» о фатальных событиях, а также исследование молекулярно-генетических маркеров (*HNF1A*, *ATM*).

Положения, выносимые на защиту:

1. В обследованной когорте лиц с СД2 частота фатальных СС событий выше у мужчин, чем у женщин. Кумулятивная вероятность дожить до момента наступления фатального СС события благоприятнее у женщин с впервые выявленным диабетом, по сравнению женщинами с историей СД2. На исходном обследовании мужчины и женщины с СД2, у которых за наблюдаемый период произошли фатальные события чаще имели значения ГПН, превышающие целевые уровни; имели худший профиль АД, поведенческих факторов риска, экономического и семейного статусов.

2. У мужчин и женщин среднего и пожилого возраста с СД2 выявлены как общие ФР СС смерти (повышение САД, ГПН, статус экономически неактивного, курящего), так и отличающиеся у лиц разного пола: у мужчин – повышение ЧСС, статус одинокого, у женщин – длительность диабета. Осведомленные о СД2 мужчины и женщины, по сравнению с лицами с впервые выявленным СД2, имели большее количество изучаемых ФР СС смерти.

3. У лиц с СД2 риски СС смерти ассоциированы с несбалансированным питанием. У мужчин с историей СД2, в отличие от лиц с впервые выявленным диабетом, наиболее значимыми ФР оказались недостаточное потребление всесезонных фруктов и избыточное потребление куриных яиц. У женщин с СД2 в увеличении риска нежелательного СС исхода имеет значение увеличение потребления белого хлеба и в снижении риска - увеличение потребления черного хлеба.

4. Носительство гетерозиготного генотипа GA против AA и GG rs 2464196 *HNF1A* у мужчин с СД2 снижает риск, носительство гомозиготного генотипа GG

против AG rs 2464196 *HNFI1A* повышает риск развития фатальных сердечно-сосудистых событий. Носительство гетерозиготного генотипа AC rs 11212617 *ATM* у лиц обоего пола с СД2 ассоциировано с увеличением риска СС смерти.

Степень достоверности результатов исследования. Достоверность полученных результатов обусловлена достаточным количеством обследованных лиц (n=681). Стандартизированные методы исследования, выполненные с контролем качества по протоколу международного проекта являются свидетельством достоверности результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертационной работе. Биохимическое исследование крови выполнено в лаборатории, имеющей стандартизацию по внутреннему и внешнему федеральному контролю качества. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ SPSS (v.13.0) и включала современные методы анализа (одно- и многофакторный анализы, пошаговый анализ Кокса, метод Каплана-Майера), адекватные поставленным задачам. Результаты исследования опубликованы в рецензируемых изданиях и не получили существенных критических замечаний и комментариев.

Апробация результатов исследования. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на российских конгрессах и конференциях с международным участием в виде устных и постерных докладов: III Всероссийская конференция с международным участием «Сахарный диабет, его осложнения и хирургические инфекции», г. Москва, 2019 г.; «Фундаментальные исследования в эндокринологии: современная стратегия развития и технологии персонализированной медицины», г. Новосибирск, 2020 г.; IV Российская междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием «Сахарный Диабет 2021: от мониторинга к управлению», г. Новосибирск, 2021 г.; IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов «Инновационные технологии в эндокринологии», г. Москва, 2021 г.

Публикации. По материалам диссертационной работы опубликовано 10 научных работ, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных перечнем ВАК РФ (одна из которых индексирована в базе данных Scopus «Российский кардиологический журнал», выпуск Эндокринология).

Объём и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 162 страницах. Включает: введение; четыре главы основного текста (обзор литературы, материалы и методы, результаты, обсуждение); выводы; практические рекомендации; список сокращений и условных обозначений; список литературы, включающий 229 источника (из них 23 – отечественных и 211 – зарубежных авторов). Работа содержит 12 рисунков и 37 таблиц.

Личный вклад автора. Автор принимал участие в разработке дизайна исследования. Автором проведен анализ литературы по теме диссертации. Проведен сбор данных о случаях смерти, в т.ч. от БСК в наблюдаемой когорте лиц с СД2 за период с 01.02.2016 по 31.12.2018 гг. Данные получены в Отделе регистрации актов гражданского состояния о смерти по городу Новосибирску из «Медицинских свидетельств о смерти». Проведен анализ и статистическая обработка материалов под руководством профессионального математика, научная

интерпретация полученных результатов. Автором в соавторстве написаны, подготовлены и опубликованы печатные работы в журналах, рекомендованных перечнем ВАК, в которых отражены основные результаты исследовательской работы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящий анализ включены данные 681 человека (284 мужчин и 397 женщин) с СД2, обследованных в 2003-2005 гг в рамках проекта HAPPIE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe). Период наблюдения длился с 2003-2005 гг. по 31 декабря 2018 г. и составил в среднем $14,7 \pm 0,7$ лет. Всего, согласно протоколу проекта HAPIEE, была обследована популяционная выборка жителей 45-69 лет двух административных районов г. Новосибирска, типичных как для Новосибирска, так и для других крупных промышленных городов Сибири - 9360 мужчин и женщин 45-69 лет (принципиальные исследователи Новосибирского центра – акад. РАН Ю.П. Никитин, проф. С.К. Малютин). Отклик составил 61% (Peasey A. et al. 2006). Участников с СД2 было 982 человека. СД2 устанавливали на основании информации, полученной от лиц, указавших на наличие у них СД2 и без истории заболевания, у которых впервые на базовом скрининге определен уровень ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л (ВОЗ, 1999г., ADA 1998 г.). Из настоящего анализа были исключены лица с СД2, имевшие в анамнезе на момент базового обследования нефатальный ИМ и/или МИ – 139 человек. Фатальные случаи в изучаемой когорте были идентифицированы путем комбинации нескольких источников информации. Проводили выкопировку данных из «Медицинских свидетельств о смерти» за период с 01.02.2003 по 31.12.2018 гг., полученных в Отделе регистрации актов гражданского состояния о смерти по городу Новосибирску. Также собирали информацию о фатальных событиях при проведении повторных скринингов в 2006-2008 гг. и 2015-2017 гг. и двух почтовых опросов. Причины смерти были установлены в соответствии с кодами Международной классификации болезней 10-го пересмотра, проанализированы все причины смерти класса болезней системы кровообращения (БСК) в соответствии с кодами I 00-99. Из 843 человек с СД2, смерть установлена у 330 (39,1%) человек: смерть от ССЗ - у 207 (24,6%) человек, от других причин – у 123 (14,6%) человек. Не получено информации о 39 (4,6%) участниках исследования. Таким образом, в настоящий анализ включены данные базового обследования 681 участника с СД2: 207 человек (107 мужчин и 100 женщин), у которых развились фатальные СС события и 474 человека (177 мужчин и 297 женщин) без фатальных событий за 15-летний период наблюдения. Схема формирования выборки и дизайн исследования представлены на рисунке 1.

Дизайн исследования: 1. Кросс-секционное одномоментное исследование с 2003 по 2005 гг.: формирование когорты из 843 участников с СД2; анализ данных структурированных опросников проекта HAPPIE, антропометрическое исследование, биохимический анализ крови. 2. Одноцентровое наблюдательное когортное проспективное исследование с 2003(05) по декабрь 2018 гг.: регистрация «конечных точек» о фатальных событиях; проведено исследование молекулярно-генетических маркеров (*HNF1A*, *ATM*), $n = 390$ (57%), подвыборка сформирована с использованием метода случайных чисел, из них у 132 (33,8%)

произошли фатальные СС события, что составляет 63,8% от всех случаев СС смерти.

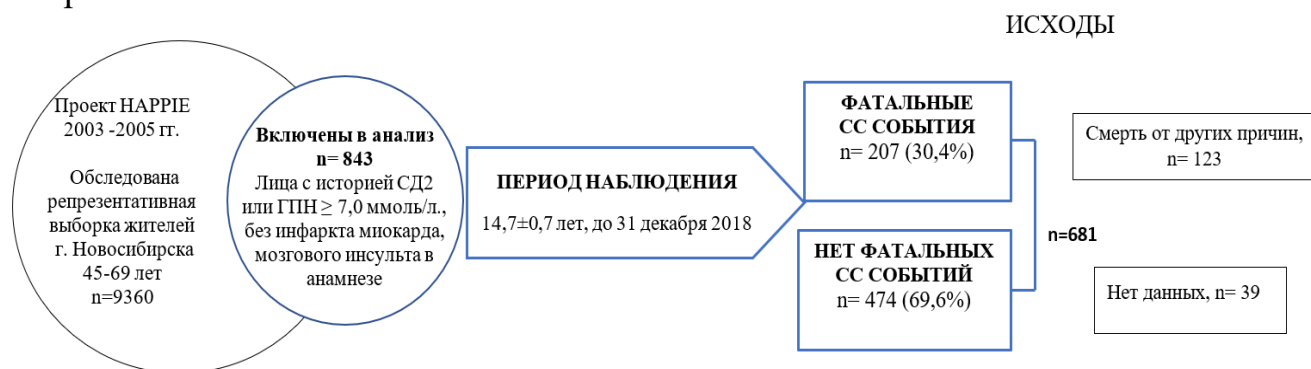


Рисунок 1 – Схема формирования выборки и дизайн исследования

Всем участникам исследования на базовом скрининге проведено обследование, которое включало информацию о важнейших факторах СС риска. Сбор информации проводился с помощью стандартных структурированных опросников, о наличии АГ, СД2 и его длительности, статусе курения, физической активности, питании, уровне образования, семейном положении, экономической активности. Опросник о наличии СД2 включал информацию об осведомленности лиц о наличии у них СД2 («говорил ли Вам врач о том, что у вас СД2?»). При положительном ответе оценивалась получаемая сахароснижающая терапия (только диета; диета и инсулин; диета и пероральные сахароснижающие препараты (ПССП); диета, ПСПС и инсулин; не лечится). В анализ о физической активности были включены ответы на вопрос «сколько часов в неделю Вы обычно занимаетесь спортом (спорт, игры, быстрая ходьба)». Уровень образования оценивали по опроснику: начальное, профессиональное, среднее и высшее. Семейный статус: женат (замужем) / живет с партнером и холост (не замужем) / разведен(а), вдовец / вдова. Экономически неактивными считались лица, у которых экономическое положение на момент опроса обозначено как домохозяйка, не работающий пенсионер или инвалид, безработный; экономически активный (работающий). Опросник по курению включал информацию о табакокурении: курящим считали человека, выкуривающего не менее одной сигареты (папиросы) в день; курящий в прошлом и никогда не куривший. Потребление алкоголя оценивали с помощью опросника градуированной частоты «Graduated Frequency Questionnaire». Рассчитана средняя доза алкоголя за 1 прием, г этанола. Для оценки фактического питания использовали адаптированный опросник по определению частоты потребления пищевых продуктов (Food Frequency Questionnaire). В анкету были включены 147 продуктов. Питание оценивали за предшествующие 3 месяца при ответе на 9 вопросов по частоте потребления порции определенного продукта – от «никогда или реже одного раза в месяц» до «до шести и более раз». Опрос проводил подготовленный интервьюер. В настоящий анализ были включены следующие группы продуктов: фрукты+ ягоды, «всесезонные» фрукты (8 позиций), овощи, бобовые, все виды орехов, сладости, молочные продукты, мясные продукты, рыба, яйцо куриное, жиры, масла, белый хлеб, черный хлеб. При использовании

таблиц химического состава пищевых веществ (Скурихин И.М., Тутельян В.А. 2002, Frank L. J. et al. 2021) и специально построенной программы для ЭВМ была получена информация о содержании основных нутриентов (г/день, %) в суточных рационах питания от общей энергоценности (ЭЦ), рассчитан средний уровень потребления (г/день) основных продуктовых групп.

Проведены антропометрические измерения (рост, вес, с расчетом ИМТ по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}$), ОТ и окружность бедер (ОБ), ОТ/ОБ, Ожирение классифицировали по ИМТ (ВОЗ, 1997): 18,5-24,9 кг/м² – нормальная масса тела, 25,0-29,9 кг/м² – избыточная масса тела, более 30 кг/м² – ожирение. Абдоминальное ожирение регистрировали при ОТ м/ж $\geq 102(94) / 88(80)$ см. Измерение АД и частоты пульса проводили трехкратно аппаратом фирмы OMRON M 5-I на правой руке, в положении сидя, после пятиминутного отдыха с интервалами 2 минуты между измерениями. Регистрировали среднее значение трех измерений АД. АГ диагностировали при уровнях САД ≥ 140 мм рт. ст. или ДАД ≥ 90 мм рт. ст. (EHS/ESC 2018; Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД. 9-й выпуск, 2019) и у лиц, имеющих нормальные значения АД на фоне приема гипотензивных препаратов в течение последних 2 недель до настоящего обследования.

Кровь для биохимического исследования брали из локтевой вены вакутейнером, в положении сидя, натощак. После центрифугирования сыворотку хранили в низкотемпературной камере (-70 °С). Биохимическое исследование крови выполнено в лаборатории клинических биохимических и гормональных исследований терапевтических заболеваний НИИТПМ – филиал ИЦиГ СО РАН, имеющей стандартизацию по внутреннему и внешнему федеральному контролю качества. Определение уровней ОХС, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП) и ТГ проведено энзиматическим методом с использованием стандартных наборов «Bioscop» (Германия) на автоанализаторе KoneLab (USA). Концентрация холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС-ЛПНП) вычислена по формуле W.T Friedewald et al. (1972): $\text{ХС-ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ТГ} / 2,2 + \text{ХС-ЛПВП})$ (ммоль/л), с последующим пересчетом на ммоль/л. Были рассчитаны индексы атерогенности ТГ/ХС-ЛПВП, ОХС/ХС-ЛПВП. Пересчет глюкозы сыворотки крови в ГПН осуществлялся по формуле (D.B. Sacks et al., 2005): $\text{ГПН (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}$.

Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование rs2464196 *HNF1A* и rs11212617 *ATM* проводилось методом Real time PCR (зонды TaqMan, Thermo Fisher Scientific, USA) на приборе Step One Plus в соответствии с протоколом фирмы-производителя.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием пакета программ SPSS (v. 13.0). Проверка нормальности распределения количественных признаков проводилась с использованием критерия Колмогорова - Смирнова. Статистическую значимость различий средних показателей оценивали по критерию Стьюдента (t) для нормально распределенных признаков при наличии двух групп – ANOVA с поправкой Бонферони. Для определения статистической значимости различий качественных признаков применяли метод Пирсона (χ^2). Данные представлены как абсолютные и относительные величины (n, %), для

количественных признаков как M (95% ДИ), где M – среднее арифметическое значение, 95% ДИ - доверительный интервал и как $M \pm SD$, где SD - стандартное отклонение. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$. Для оценки кумулятивной функции выживания в момент возникновения СС исхода применялся метод Каплана-Майера с графическим изображением кривых выживаемости, сравнение кривых выживаемости проводилось с использованием логрангового критерия. Для оценки связи ФР и их комбинаций с риском фатальных СС исходов использовали методы однофакторных и многофакторных моделей пропорциональных рисков (регрессия Кокса). В модели включались непрерывные и категориальные переменные. Непрерывные переменные: возраст (на 1 год); ГПН (на 1 ммоль/л); ЧСС (на 1/мин); САД (на 10 мм рт. ст.); ДАД (на 10 мм рт. ст.); ОХС (на 1 ммоль/л); ХС-ЛПВП (на 1 ммоль/л); ТГ (на 1 ммоль/л); ХС-ЛПНП (на 1 ммоль/л); ИМТ (на 1 кг/м²); ОТ (на 1 см); ОБ (на 1 см); средняя доза алкоголя за прием, (на 1г этанола); физическая активность (на 1 час/нед.); потребление основных нутриентов (на г/день), продуктовых групп (на SD). При создании категориальных переменных за референсные брали целевые показатели, рекомендуемые для лиц с СД2 (Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным СД. 9-й выпуск, 2019): физическая активность ≥ 150 vs < 150 мин. (2,5ч) /нед.; никогда не курил vs курящий в настоящее время; никогда не курил vs курящий в прошлом; высшее образование vs начальное, профессиональное, среднее; женат (замужем) / живет с партнером vs холост (не замужем) / разведен(а), вдовец / вдова; экономически активный vs экономически неактивный; ИМТ ≤ 25 vs ≥ 30 кг/м²; ИМТ ≤ 25 vs $\geq 25-29$ кг/м²; САД < 140 и ДАД < 80 vs САД ≥ 140 или ДАД ≥ 80 мм рт. ст.; ОХС $< 4,5$ vs $\geq 4,5$ ммоль/л; ЛПВП $> 40(50)$ vs $< 40(50)$ мг/дл; ТГ $< 1,7$ vs $> 1,7$ ммоль/л. ГПН $< 7,5$ vs $\geq 7,5$ ммоль/л, ГПН $< 7,0$ vs $\geq 7,0$ ммоль/л, т.к. целевой уровень ГПН для лиц среднего возраста составляет < 7 ммоль/л, для пожилого возраста – $< 7,5$ ммоль/л. ЧСС < 75 vs ≥ 75 /мин; ЧСС < 80 vs ≥ 80 /мин. Данные значения включены в анализ, т.к. ЧСС 75 /мин. является медианой значений у осведомленных о СД2 обследованных мужчин, и у всех обследованных женщин, а также для сравнения с данными литературы, в которых представлены исследования, показывающие, что ЧСС ≥ 75 /мин. является фактором СС смерти у лиц с СД2 (Linnemann В., Janka Н. U., 2003). ЧСС 80 /мин. является медианой у неосведомленных о СД2 мужчин и ЧСС ≥ 80 /мин. обозначен как фактор, влияющий на неблагоприятный прогноз у больных с АГ (Жернакова Ю.В., Чазова И.Е., 2014). Выявленные статистически значимые признаки из перечисленных моделей были включены в заключительный пошаговый многофакторный анализ регрессии Кокса. HR (hazard ratio-отношение рисков) развития СС смерти оценивали с помощью показателя Exp(B), 95% ДИ.

С применением многофакторного регрессионного анализа Кокса проведён расчёт отношения шансов СС смерти с потреблением изучаемых групп продуктов у лиц с СД2 при стандартизации по таким показателям как возраст, ИМТ, ЭЦ, курение, уровень образования, семейное положение, АГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исходные клинико-лабораторные показатели и факторы риска фатальных сердечно-сосудистых событий у мужчин и женщин 45-69 лет с СД2

Проведен анализ данных 681 участника с СД2 (284 мужчины, 397 женщин), обследованных на базовом скрининге 2003-2005 гг. Женщины с СД2, по сравнению с мужчинами, были старше 60,2 (59,5; 60,8) vs 58,3 (57,6;59,2) лет, $p=0,001$, имели выше средние показатели: ИМТ 33,0 (32,4;33,5) vs 29,6 (29,0;30,2) кг/м², $p<0,001$, ОХС 7,0 (6,8;7,1) vs 6,5 (6,3;6,6) ммоль/л, $p<0,001$, ХС-ЛПНП 4,5 (4,3;4,6) vs 4,1 (3,9;4,2) ммоль/л, $p<0,001$. Женщины чаще мужчин были осведомлены о гиперхолестеринемии, АГ, чаще указывали, что получают сахароснижающую и гипотензивную терапию. Однако различия в значениях средних показателей ГПН, САД, ДАД, ЧСС, ТГ и ХС-ЛПВП не обнаружено.

Менее половины (36,7%) участников имели историю СД2: больше женщин (43,8%) по сравнению с мужчинами (26,8%), $p=0,001$; у остальных СД впервые был выявлен во время базового обследования. Сопоставимые данные получены и в исследовании NATION, где процент лиц с ранее не диагностированным СД2 составил 46% несмотря на то, что возраст участников был от 20 до 79 лет, что свидетельствует о недостаточном уровне знаний о проблеме СД независимо от возраста обследованных (Дедов И.И., и соавт., 2016). Длительность диабета устанавливали по данным Новосибирского городского регистра больных СД2. Средняя длительность диабета сопоставима у мужчин и женщин: 6,01±4,67 и 6,18±5,01 лет; не различался средний уровень ГПН: 9,3 (8,9;9,6) и 9,3 (9,0;9,6) ммоль/л., однако женщины чаще указывали на приём ПССП (75,3 vs 59,2%, $p=0,011$). По сравнению с мужчинами с историей СД2, женщины чаще имели ожирение (66,1/46,1%, $p=0,003$), гиперхолестеринемию (97,7/86,8%, $p=0,001$) и гипо-ХС ЛПВП (39,9/11,8%, $p<0,001$). Различия в средних показателях ГПН, САД, ДАД, ЧСС, ТГ и ХС-ЛПВП не обнаружено. Женщины чаще были экономически неактивными (66,7/42,1%, $p=0,001$) и одинокими (13,2/5,3%, $p <0,001$).

За 15-летний наблюдаемый период от БСК умерло больше мужчин (107), чем женщин (100): 37,7 vs 25,2 %, $p <0,001$. Анализ выживаемости оценен методом Каплана-Майера. Кумулятивная вероятность дожить до момента наступления фатального СС события благоприятнее у женщин, чем у мужчин (Рисунок 2). Таким образом, в нашей работе подтвержден гендерный парадокс-более низкая смертность женщин при наличии большего количества ФР, по сравнению с мужчинами. Схожие с нашими данными представлены Имаевой А.Э., Шальной С.А., с соавторами 2021 г. в клинико-эпидемиологическом исследовании мужчин и женщин старше 50 лет, в котором оценивалась прогностическая значимость различных ФР общей и СС смерти и показана высокая заболеваемость на фоне более низкой смертности у женщин и высокая смертность мужчин при более низкой заболеваемости.

Выявлено, что мужчины, со свершившимися фатальными событиями на базовом обследовании были старше, чем мужчины без фатальных событий: 60,8 (59,6;61,9) vs 56,9 (55,9;57,9), $p<0,001$, имели более высокие значения САД 160,3 (155,3; 165,4) vs 148,9 (145,1;152,6), $p<0,001$, ДАД 98,2 (95,4; 101,0) vs 94,1 (92,0;96,1), $p=0,016$, ЧСС 80,5 (77,7; 83,3) vs 74,0 (72,3; 75,8), $p<0,001$ и меньшее время физической активности в неделю 1,3 (0,6; 2,1) vs 2,7 (1,9; 3,5), $p=0,023$. Женщины, умершие от БСК, были старше, чем женщины без фатальных событий: 64,1 (63,1; 65,2) vs 58,8 (58,1; 59,5), $p<0,001$, имели более длительный период

менопаузы 16,0 (14,8; 17,2) vs 11,6 (10,8;12,4), $p < 0,001$, более высокий уровень ГПН 10,0 (9,3;10,7) vs 9,1 (8,7; 9,4), $p = 0,007$, САД 163,6 (158,4; 168,7) vs 151,1 (148,4;153,7), $p < 0,001$.

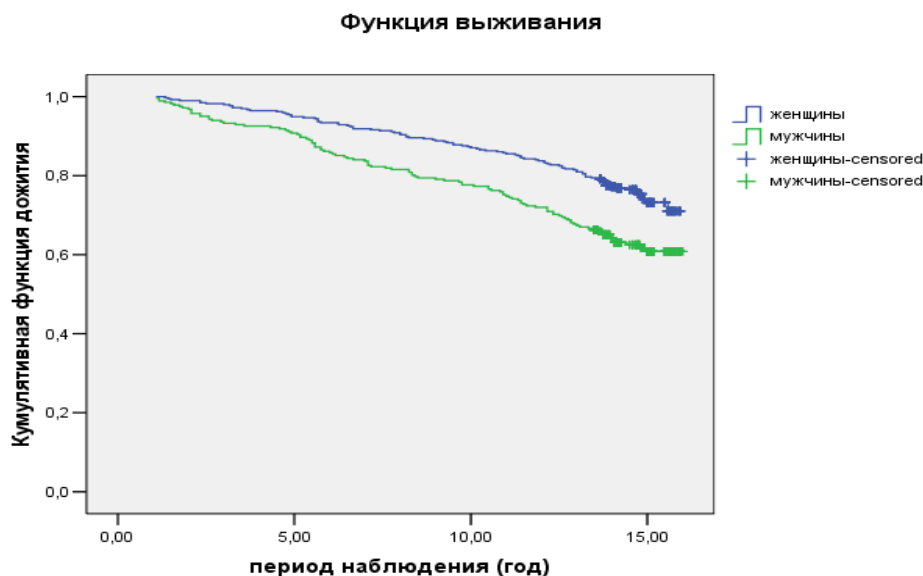


Рисунок 2 – График кривых выживаемости мужчин и женщин в течение 15-летнего периода наблюдения

Для определения независимых прогностических предикторов СС смерти у лиц с СД2 использовали однофакторные и многофакторные модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса). При однофакторном анализе у мужчин получены следующие значимые факторы СС смерти: повышение ГПН, ЧСС, уд/мин, САД, ДАД, ГПН $\geq 7,5$ ммоль/л, ЧСС ≥ 75 уд/мин, статус одинокого, не работающего, со средним образованием, низкой физической активностью – ($< 2,5$ ч/нед.). В результате многофакторного регрессионного анализа Кокса подтвердилась связь с риском развития СС смерти следующих факторов: возраст, ГПН ($\geq 7,5$ ммоль/л), ЧСС (≥ 75 уд/мин), САД, семейный статус одинокого, табакокурение в настоящее время, среднее образование. У женщин факторы риска фатальных СС исходов – повышение ГПН, ИМТ, ОБ, САД, ГПН $\geq 7,5$ ммоль/л, статус не работающей, с начальным образованием, верифицированный СД2 до скрининга (при однофакторном регрессионном анализе Кокса); возраст, ГПН ($\geq 7,5$ ммоль/л), САД, ИМТ, табакокурение в настоящее время, начальное образование, статус неработающей (при многофакторном). Выявленные признаки (по критерию значимости $p < 0,05$) были включены в пошаговый многофакторный анализ методом регрессии Кокса. Для мужчин увеличивают риск СС смерти (при ранжировании в порядке убывания): увеличение возраста (на 1 год) HR 1,054 (1,017-1,091), ЧСС ≥ 75 уд/мин HR 2,535 (1,657-3,879), повышение (САД на 10 мм рт.ст.), HR 1,138 (1,051-1,231), курение в настоящее время HR 1,758 (1,086-2,844), статус неработающего HR 1,672 (1,063-2,623), ГПН $\geq 7,5$ ммоль/л HR 1,712 (1,109-2,642), семейный статус одинокого HR 1,895 (1,028-3,493) (Рисунок 3).

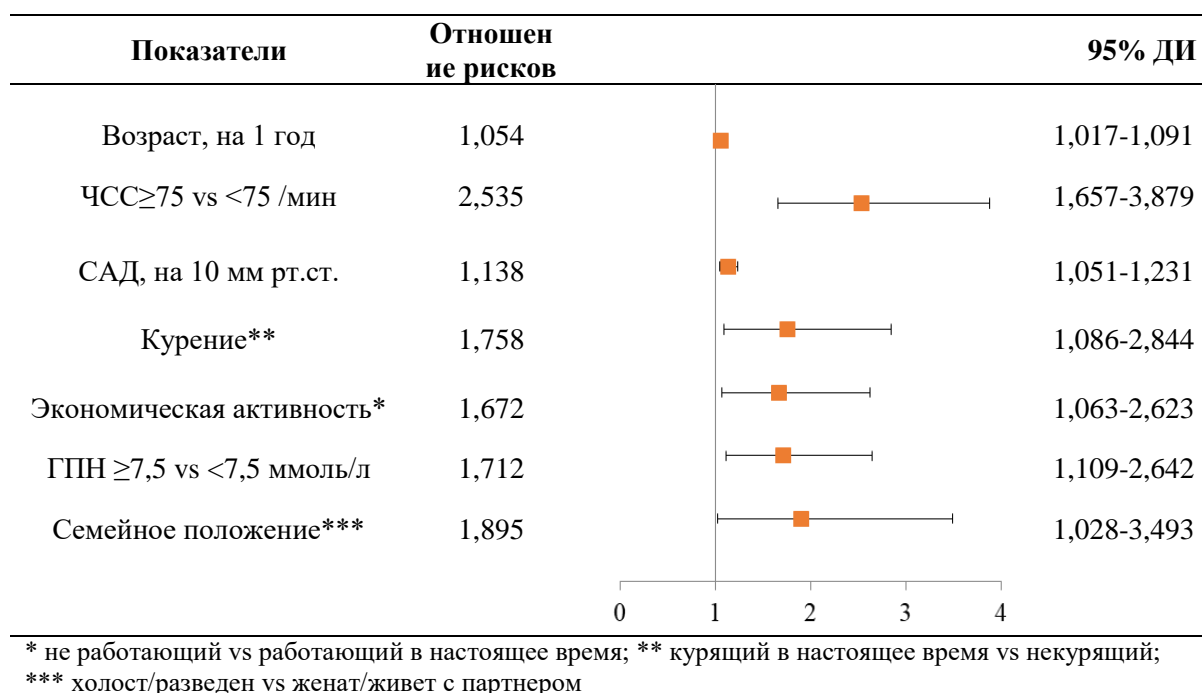
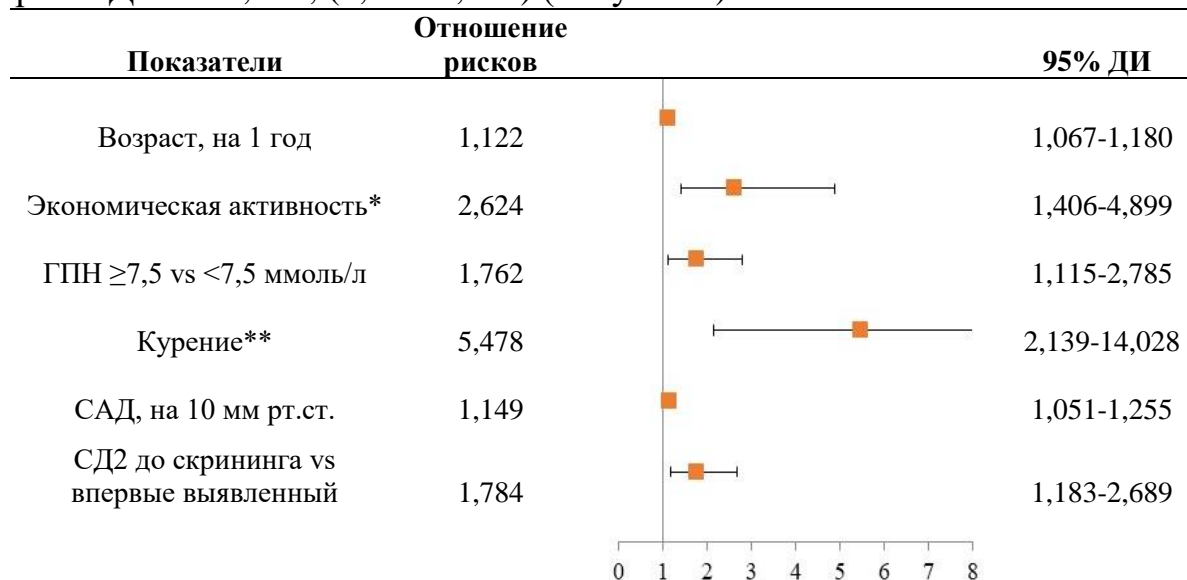


Рисунок 3 – Результаты многофакторного пошагового регрессионного анализа Кокса (мужчины)

У женщин повышают риск СС смерти: увеличение возраста (на 1 год) HR 1,122 (1,067-1,18), статус экономически неактивной HR 2,624 (1,406-4,899), ГПН \geq 7,5ммоль/л HR 1,762 (1,115-2,785), курение в настоящее время HR 5,478 (2,139-14,028), увеличение САД (на 10 мм рт.ст.) HR 1,149 (1,051-1,255), наличие истории СД2 HR 1,784; (1,183-2,689) (Рисунок 3).



* не работающий vs работающий в настоящее время; ** курящий в настоящее время vs некурящий

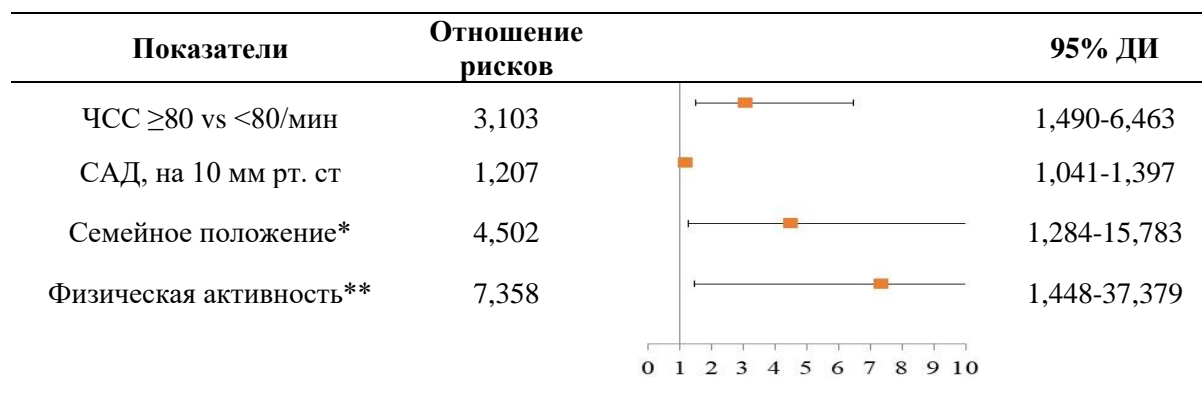
Рисунок 4 – Результаты многофакторного пошагового регрессионного анализа Кокса (женщины)

С увеличением возраста происходит рост СС заболеваний, что и было продемонстрировано в данной работе. Однако принято считать, что возраст сам по себе не вызывает ССЗ, а только отражает накопившийся груз ФР, воздействие которых усиливается с возрастом (А.Д. Camm et al., 2018). Обнаружены половые и гендерные различия ФР фатальных СС событий. Повышение САД, ГПН, статус экономически неактивного, курящего в настоящее время ассоциированы с СС смертью независимо от пола. Схожие с нашими данные в отношении АД получены в крупном популяционном исследовании Melgarejo J.D., et al. 2021, и в когорте лиц с СД2, где минимальный риск ССЗ наблюдался при значениях САД 125-135 мм рт. ст. и повышался при САД ниже 100 мм рт. ст. и выше 150 мм рт. ст. (Chen C. L. et al., 2020). Для мужчин значимыми факторами оказались ЧСС \geq 75 уд/мин, статус одинокого, для женщин – наличие истории СД2. Полученные нами данные о значимости в отношении СС смерти такого социального показателя как семейный статус одинокого у мужчин с СД2 согласуются с рядом эпидемиологических исследований (Cook S., et al. 2021, Шальнова С.А., с соавт. 2021., Гафаров В.В. с соавт. 2019, Акимова Е.В., с соавт. 2019). В проспективном обсервационном исследовании популяции взрослых с СД2 в Германии получено, что в течение пятилетнего периода наблюдения повышенная ЧСС (>75 ударов в минуту) была независимым предиктором СС смерти (Linnemann V., et al. 2003). Так же данные двух крупных зарубежных исследований СС исходов, которые включали когорту лиц с диабетом, показали, что более высокая ЧСС, как категориальная (>70 vs \leq 70 ударов в минуту), либо как непрерывная переменная, независимо ассоциировалась с СС событиями и смертью от всех причин (Por-Busui R. et al. 2017; Lonn E. M. et al. 2014).

Исходные клинико-лабораторные показатели и риск фатальных СС событий у мужчин и женщин, с впервые выявленным (неосведомлённые) и с историей СД2 (осведомлённые).

В нескольких исследованиях показано, что чем раньше начинается и дольше длится СД2, тем выше риск СС заболеваний (А.Г. Huebschmann et al., 2019), что нашло отражение в нашей работе. Прогноз дожития был благоприятнее у неосведомленных, чем у осведомленных лиц с СД2 (проведен анализ выживаемости методом Каплана-Майера). Осведомленные мужчины, по сравнению с неосведомленными, имели более высокий уровень ГПН, при этом ниже значения САД, ДАД, ОХС, ХС-ЛПВП ($p < 0,05$). Осведомленные женщины были старше, имели более высокий уровень ГПН, однако, были более физически активны, имели ниже значения ДАД, ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ, индексов ТГ/ХС-ЛПВП, ОХС/ХС-ЛПВП ($p < 0,05$). Мужчины и женщины, с историей СД2, не достигали целевых значений ГПН, САД, ДАД, ХС-ЛПНП ($p < 0,05$). Оценена частота «традиционных», социальных и поведенческих факторов риска у лиц с историей СД2 и выявленным впервые. Получено, что женщины с историей СД2 чаще имели абдоминальное ожирение (ОТ/ОБ $>$ 0,85). У мужчин чаще регистрировалась ЧСС $>$ 75 уд/мин, и ЧСС $>$ 80 уд/мин., ГПН \geq 7,5 ммоль/л., реже ОХС \geq 4,5 ммоль/л.

Для определения независимых прогностических предикторов СС смерти у лиц с СД2 проведен анализ с помощью однофакторного и многофакторного анализов в регрессионной модели Кокса. Выявленные признаки (по критерию значимости $p < 0,05$) были включены в пошаговый многофакторный анализ методом регрессии Кокса. У мужчин, осведомлённых о СД2, выявлены ассоциации с риском развития фатальных СС событий со следующими показателями: ЧСС ≥ 80 уд/мин HR 3,103, (1,490-6,463), повышение САД (на 10 мм. рт. ст.) HR 1,207, (1,041-1,397), семейный статус одинокого HR 4,502, (1,284-15,783) и физическая активность менее 2,5 часов в неделю HR 7,358, (1,448-37,379) (Рисунок 5).



*одинокий vs женатый/живёт с партнёром; ** $< 2,5$ часов в неделю vs $\geq 2,5$ часов в неделю

Рисунок 5 – Результаты пошагового регрессионного анализа Кокса для мужчин, осведомлённых о СД2

У мужчин с впервые выявленным СД2 получены ассоциации со следующими факторами: повышение возраста, HR 1,093, (1,053-1,134); ЧСС ≥ 80 /мин HR 1,944, (1,220-3,099) (Рисунок 6).

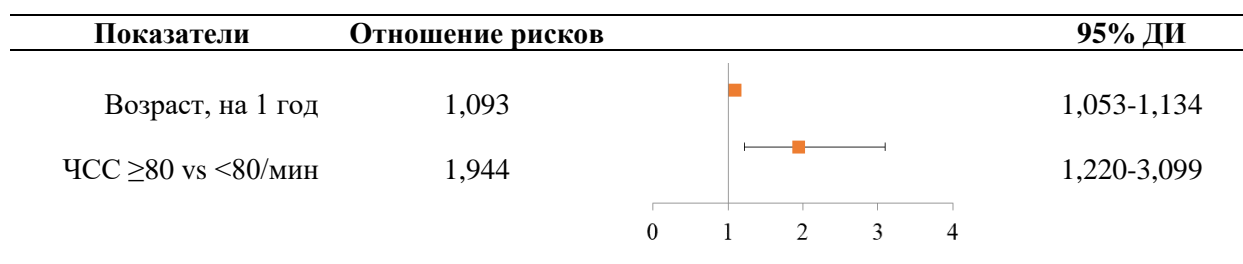
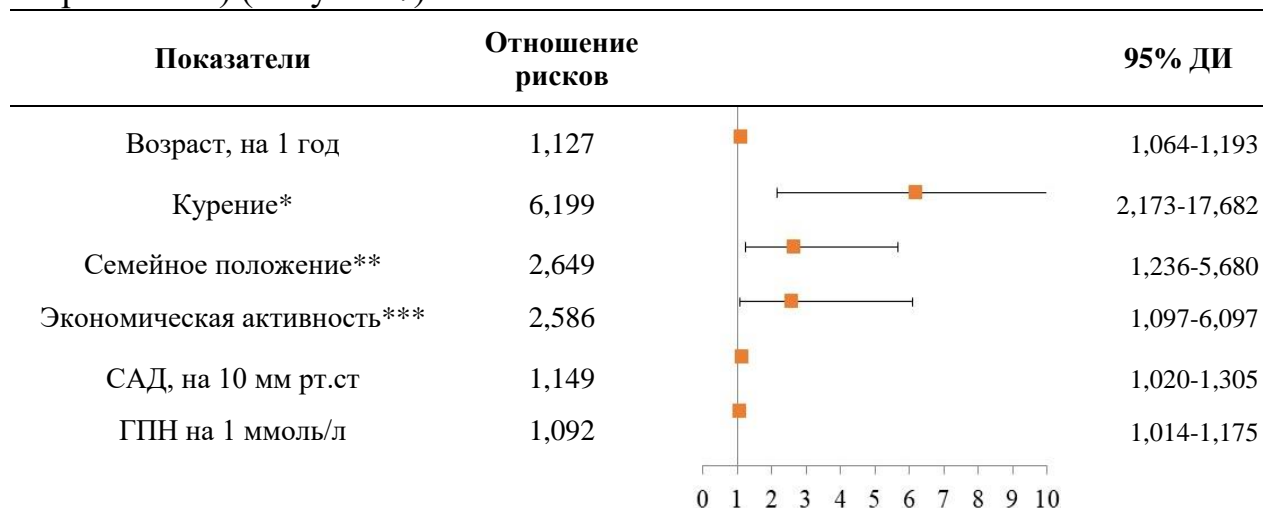


Рисунок 6 – Результаты пошагового регрессионного анализа Кокса для мужчин, неосведомлённых о СД2

У женщин с историей СД2 выявлены значимые предикторы смерти от БСК: возраст HR 1,127, (1,064-1,193), курение в настоящее время HR 6,199, (2,173-17,682), статус одинокой HR 2,649, (1,236-5,680), статус неработающей HR 2,586, (1,097-6,097), повышение САД HR 1,149, (1,020-1,305) и повышение ГПН (как непрерывная переменная) HR 1,092, (1,014-1,175), так и категориальная HR 2,861, (1,389-5,896) (Рисунок 6). У неосведомлённых женщин значимыми ФР оказались

возраст HR1,167, (1,095-1,244) и ГПН HR1,130 (1,030-1,239) (как непрерывные переменные) (Рисунок 7).



*курение в настоящее время vs некурящих; ** одинокая vs замужем/живет с партнером; ***не работает vs работает в настоящее время

Рисунок 7 – Результаты пошагового регрессионного анализа Кокса для женщин, осведомлённых о СД2

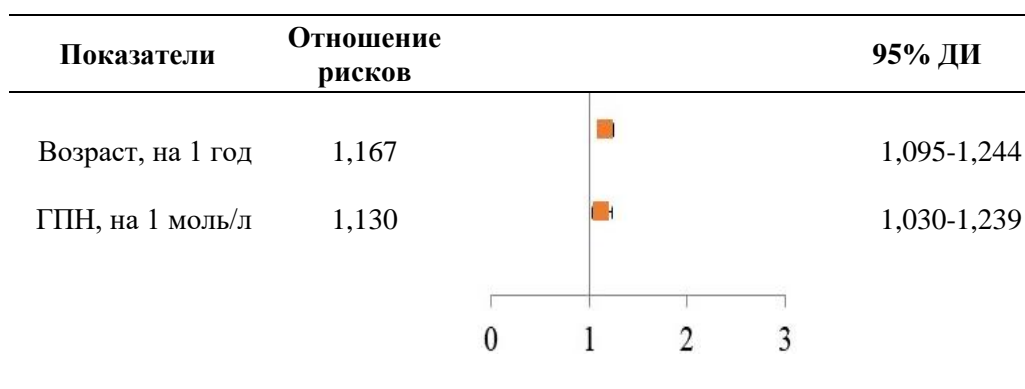


Рисунок 8 – Результаты пошагового регрессионного анализа Кокса для женщин, неосведомлённых о СД2

Таким образом, как для мужчин, так и для женщин среднего и пожилого возраста, осведомленных о наличии у них СД2 выявлены следующие значимые ФР смерти от БСК: повышение ГПН, САД, семейный статус одинокого; для мужчин – низкая физическая активность, ЧСС ≥ 80 /мин; для женщин – повышение возраста, курение в настоящее время, статус экономически не активной. Среди лиц обоего пола с впервые установленным СД2 – повышение возраста, для мужчин – повышение ЧСС (≥ 80 уд/мин), для женщин – повышение ГПН. Отмечено снижение с возрастом относительной важности таких традиционных ФР, как ожирение, гиперхолестеринемия. Результаты исследования позволяют сделать вывод, что повышение ГПН прогнозирует СС смерть в долгосрочном периоде наблюдения. Обнаружены половые и гендерные различия в предикторах СС смерти. У мужчин ЧСС ≥ 80 /мин. является независимым предиктором фатальных СС событий, с поправкой на известные вмешивающиеся

факторы, такие как возраст, САД, ИМТ, ОТ, физическая активность, курение и потребление алкоголя, ОХС, ТГ в сыворотке крови.

Потребление основных макронутриентов и продуктовых групп питания, связь с риском развития фатальных сердечно-сосудистых событий за наблюдаемый период у лиц с СД2

Одним из существенных ФР, которые способствуют росту смертности от ССЗ, считается нарушение структуры питания населения. Выявлено, что фактическое питание лиц с СД2 не соответствует целям потребления пищевых веществ: превышено рекомендуемое потребление пищевых жиров и снижено потребление углеводов. У мужчин потребление общего жира составило 43,9% от суточной ЭЦ рациона, в т.ч. за счет насыщенных жирных кислот (НЖК) - 14,0% (рекомендуемые значения до 10%), мононенасыщенных жирных кислот (МНЖК) - 14,5% и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) 10,4% (рекомендуется 10% и 6-10%, соответственно) (Тутельян В.А. и соавт. 2021). Повышено потребление холестерина (ХЛС) пищи - 397,32 мг/день, рекомендуемые значения до 300 мг/день, натрия - 4,88 г/день (до 2,5 г/день), сахаров - 14,4%, (рекомендовано 10%). Снижено потребление общих углеводов - 37,8% (рекомендовано ~ 45%), ПВ - 20,81 г/день, рекомендовано ~ 30 г/день (Frank L. J. et al. 2021). Средний показатель гликемического индекса (ГИ) 53,88 ед. – благоприятный, поскольку ГИ <55 ед. является желательным (F.S Atkinson, et al. 2008).

У женщин, как и у мужчин с СД2, превышена доля потребления общего жира в рационе питания 45,4%, в т.ч. за счет НЖК 14,0% и ПНЖК 12,1%, повышено потребление ХЛС - 354,12 мг/день, сахаров - 20,4%, натрия - 4,69 г/день. Снижено потребление общих углеводов - 37,9%, ПВ - 24,48 г/день. Средний показатель ГИ 50,95 ед. У мужчин на базовом обследовании средний показатель ЭЦ рациона питания выше, чем у женщин с СД2: 2669 ±728 vs 2235±721 ккал/день, $p < 0,001$. Мужчины, по сравнению с женщинами, в большем количестве (г/день) потребляли сложных углеводов, ХЛС пищи, натрия и имели более высокую величину ГИ рациона. Женщины, по сравнению с мужчинами, имели более высокий средний уровень потребления общих жиров, ПНЖК, сахаров, ПВ. Мужчины и женщины с СД2 в среднем, меньше потребляли фруктов 141,92±133,24 и 184,39±167,71 г/день, по сравнению с рекомендуемыми нормами (>200 г/день) и орехов 4,43±10,75 и 4,05±7,42 г/день, рекомендовано ~30 г/день (Franssens B. T. et al., 2016, Frank L. J. et al. 2021). Мужчины больше потребляли белого хлеба, мясных продуктов, яиц, алкоголя; женщины - фруктов, овощей, бобовых, зерновых, рыбы, молочных продуктов, жиров, сладостей (г/день). По данным опроса на базовом обследовании, мужчины с СД2, у которых за период наблюдения развились фатальные СС события по сравнению с теми, у которых не произошли фатальные исходы, больше потребляли ХЛС пищи (483,95±181,88 vs 417,63±108,04, $p=0,004$), куриных яиц (27,11±25,49 vs 19,37±25,19, $p=0,016$) и молочных продуктов (152,40±129,0 vs 114,94±127,7, $p=0,021$) (г/день); меньше потребляли «всесезонных» фруктов (63,59±75,38 vs 90,53±74,65, $p=0,005$) и орехов (2,19±10,68 vs 5,82±10,58, $p=0,007$) (г/день). Женщины с фатальными СС событиями больше потребляли белого хлеба (60,96±50,04 vs 46,47±48,17, $p=0,014$) и меньше мясных продуктов (152,24±60,73 vs 168,09±58,48, $p=0,027$) г/день.

С применением многофакторного регрессионного анализа Кокса получено, что отношение риска СС смерти у мужчин повышается при увеличении потребления ХЛС пищи HR 1,002, (1,001-1,003), уменьшается при увеличении потребления «всесезонных» фруктов HR 0,726, (0,570-0,990), орехов HR 0,826, (0,662-0,956) и увеличивается при повышении потребления яиц HR 1,728, (1,221-2,440), молочных продуктов HR 1,051, (1,000-1,162). У женщин снижало риск смерти от ССЗ увеличение потребления ПВ HR 0,961, (0,931-0,993) и черного хлеба HR 0,778, (0,605-0,990), повышался риск при увеличении потребления белого хлеба HR 1,221, (1,000-1,489).

Потребление основных макронутриентов и продуктовых групп питания, связь с риском развития фатальных сердечно-сосудистых событий за наблюдаемый период у лиц с впервые выявленным диабетом и информированных о СД2

У мужчин, как и у женщин с впервые выявленным диабетом, по сравнению с осведомленными о наличии СД2, по данным опроса на исходном обследовании выявлены отличия в структуре питания: имело место более высокая величина ЭЦ рациона питания, ГИ и гликемической нагрузки, большее потребление (при учете возраста, ИМТ и ЭЦ) общих, сложных углеводов; сахаров, более низкое потребление белков, общих жиров, НЖК, ПВ, натрия. Различий в потреблении МНЖК, ПНЖК и ХЛС пищи не выявлено. Неосведомленные, по сравнению с осведомленными о СД2 мужчины, меньше потребляли всесезонных фруктов, зерновых, черного хлеба и молочных продуктов, больше белого хлеба. У неосведомленных, по сравнению с осведомленными женщинами, в рационе было меньше зерновых, бобовых, черного хлеба, молочных продуктов и больше белого хлеба, и сладостей.

На базовом обследовании мужчины с историей СД2, у которых за 15 летний наблюдаемый период произошла СС смерть, по сравнению с мужчинами, у которых не развились фатальные события больше потребляли ХЛС пищи $471,78 \pm 133,28$ vs $367,79 \pm 133,18$ г/день, $p=0,001$, яиц $27,91 \pm 18,77$ vs $14,45 \pm 18,75$ г/день, $p=0,003$; и меньше всесезонных фруктов $66,78 \pm 74,45$ vs $112,04 \pm 74,43$ г/день, $p=0,050$; орехов $2,21 \pm 8,91$ vs $6,38 \pm 8,90$ г/день, $p=0,005$. Женщины с историей СД2 с фатальным исходом в среднем потребляли больше белого $46,10 \pm 44,54$ vs $29,15 \pm 43,36$ г/день, $p=0,024$, и меньше черного хлеба $45,98 \pm 46,67$ vs $64,46 \pm 45,44$ г/день, $p=0,019$, по сравнению с группой, в которой не произошли фатальные события. Неосведомленные о СД2 женщины, у которых развились фатальные СС события, по данным опроса на базовом обследовании, больше потребляли сложных углеводов $111,05 \pm 30,31$ vs $100,62 \pm 28,99$ г/день, $p=0,042$, имели выше среднее значение величины ГИ $53,50 \pm 4,00$ vs $52,13 \pm 3,83$, $p=0,043$, в сравнении с женщинами без фатального исхода.

С применением многофакторного регрессионного анализа Кокса проведен расчёт HR СС смерти при увеличении на SD (стандартное отклонение) потребления изучаемых групп продуктов у осведомленных / неосведомленных о СД2 лиц. Обнаружена линейная связь с логарифмом функции риска: среди мужчин, осведомленных о СД2, риск развития фатального СС события снижается при повышении потребления «всесезонных» фруктов HR 0,41, (0,234-0,786) и

повышается при увеличении потребления куриных яиц HR 1,907, (1,051-3,437), и алкоголя HR 1,031, (1,001-1,061). У неосведомленных о СД2 мужчин при повышении употреблении орехов риск развития фатальных СС событий снижается HR 0,821, (0,679-0,992) и увеличивается при увеличении потребления молочных продуктов HR 1,105, (1,000-1,221). У осведомленных о СД2 женщин потребление белого хлеба увеличивает риск HR 1,489, (1,105-2,004), напротив, потребление черного хлеба - снижает риск наступления нежелательного исхода HR 0,575, (0,424-0,818).

Результаты настоящего исследования и данные литературы свидетельствуют о роли потребления отдельных продуктовых групп питания как «нетрадиционного» фактора развития фатального СС события у лиц с СД2.

Анализ генетических маркеров у лиц с СД2, у которых развились фатальные сердечно-сосудистые события

В настоящем исследовании в качестве маркеров были выбраны полиморфизмы rs11212617 *ATM*, rs2464196 *HNF1A*, которые, по данным литературы (Valkovicova T. et al., 2019; Zhou Y. J. et al., 2017; Altall R. M. et al., 2019), связаны с риском СД2 и сердечно-сосудистых событий. Ген *HNF1A* локализован на хромосоме 12 в положении 12q24.31, кодирует транскрипционный фактор гепатоцитов 1А. В таблице 1 представлена частота генотипов и аллелей полиморфизма rs2464196 *HNF1A* у лиц с СД2 (n=390), у которых произошли/не произошли фатальные СС события.

Таблица 1 – Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs2464196 *HNF1A*

Генотип, аллель	Оба пола n (%)			Мужчины n (%)			Женщины n (%)		
	Фатальные СС события		p	Фатальные СС события		p	Фатальные СС события		p
	(-)	(+)		(-)	(+)		(-)	(+)	
	258(66,2)	132(33,8)	106(61,6)	66(38,4)	152(69,7)	66(30,8)			
<i>HNF1A</i> rs2464196									
GG	109 (42,2)	60 (45,5)	0,545	43 (40,6)	36 (54,5)	0,075	66 (43,4)	24 (36,4)	0,332
AA	41 (15,9)	23 (17,4)	0,699	15 (14,2)	11 (16,7)	0,655	26 (17,1)	12 (18,2)	0,847
GA	108 (41,9)	49 (37,1)	0,367	48 (45,3)	19 (28,8)	0,032	60 (39,5)	30 (45,5)	0,411
G	326 (63,2)	169 (64,1)	0,818	134 (66,3)	91 (69)	0,278	192 (63,2)	78 (59)	0,422
A	190 (36,8)	95 (35,9)		78 (33,7)	41 (31)	0,278	112 (36,8)	54 (41)	0,422

У мужчин, без фатальных СС событий, носительство гетерозиготного генотипа GA полиморфизма rs2464196 *HNF1A* чаще, чем среди лиц, у которых произошли фатальные СС события: 45,3% против 28,8% (p=0,031). Для других генотипов значимой разницы в исследуемых группах не получено. У мужчин носительство гетерозиготного генотипа AG vs генотипов AA+GG rs2464196 *HNF1A* ассоциировано со снижением риска фатальных СС событий HR 0,488 (0,254-0,941). Носительство гомозиготного генотипа GG vs AG повышает риск HR 2,12 (1,059-4,223). Ген *ATM* картирован на хромосоме 11 в положении 11q22.3, кодирует *ATM* белок. Выявлено, что носительство гетерозиготного генотипа AC полиморфизма rs11212617 *ATM* у лиц обоего пола без фатальных СС3 встречается

реже, чем среди лиц, у которых произошли фатальные сердечно-сосудистые события: 47,3% против 58,3% ($p=0,039$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs11212617 *ATM*

Генотип, аллель	Оба пола			Мужчины n (%)			Женщины n (%)		
	Фатальные СС события		P	Фатальные СС события		P	Фатальные СС события		P
	(-)	(+)		(-)	(+)		(-)	(+)	
	258(66,2)	132(33,8)	106(61,6)	66(38,4)	152(69,7)	66(30,8)			
<i>HNFI1A</i> rs2464196									
AA	95 (36,8)	39 (29,5)	0,153	37 (34,9)	19 (28,8)	0,406	58 (38,2)	20 (30,3)	0,268
CC	41 (15,9)	16 (12,1)	0,319	18 (17)	7 (10,6)	0,250	23 (15,1)	9 (13,6)	0,775
AC	122 (47,3)	77 (58,3)	0,039	51 (48,1)	40 (60,6)	0,112	71 (46,7)	37 (56,1)	0,206
C	204 (39,5)	109 (42,3)	0,637	87 (41)	54 (40,9)	0,981	117 (38,5)	55 (41,7)	0,533
A	312 (60,5)	155 (58,7)	0,637	125 (59)	78 (59,1)	0,981	187 (61,5)	77 (58,3)	0,533

Носительство гетерозиготного генотипа AC rs 11212617 vs генотипов AA+CC гена *ATM* ассоциировано с повышенным риском фатальных СС событий у лиц обоего пола HR 1,561 (1,022-2,384). Полученные нами данные подтвердили стратегическую важность молекулярно-генетических исследований у пациентов с СД2 для прогнозирования неблагоприятных клинических исходов.

ВЫВОДЫ

1. У всех обследованных (независимо от информированности о наличии СД2) мужчин с СД2, умерших от ССЗ, в сравнении с мужчинами без фатальных СС событий, на исходном обследовании были выше средние показатели САД, ДАД, ЧСС/мин.; у женщин, умерших от сердечно-сосудистых заболеваний, по сравнению с женщинами без фатальных событий, был выше возраст, средний уровень САД, ГПН.
2. Мужчины и женщины с СД2, у которых произошла СС смерть, по сравнению с участниками без фатальных СС событий, на базовом скрининге чаще указывали, что одиноки, экономически не активны; реже имели высшее образование; больше мужчин было с низкой физической активностью; женщины чаще имели ожирение 2 степени., были осведомлены о наличии у них СД2.
3. Мужчины с СД2, по сравнению с женщинами, с и без фатальных СС событий, на базовом обследовании имели ниже средние показатели возраста, ИМТ, ОХС, ХС-ЛПНП, реже гипо-ХС-ЛПВП; выше значения ЧСС/мин, чаще имели нормальную и избыточную массу тела; абдоминальный тип ожирения, однако реже ожирение 1 и 2 степени, больше потребляли алкоголя и имели статус курящего.
4. У мужчин и женщин с СД2 шанс СС смерти повышается при увеличении возраста, САД, ГПН, у курящих в настоящее время vs некурящих; у не работающих vs работающих; у мужчин – при увеличении ЧСС/в мин., низкой физической активности, у одиноких vs женат/живет с партнером; у женщин – при наличии истории СД2. У мужчин с впервые установленным СД2 -

повышение возраста, ЧСС более 80/мин; у женщин – повышение возраста и ГПН ассоциировалось с повышенным риском развития СС смерти.

5. Рацион питания мужчин и женщин с СД2 является несбалансированным: превышено потребление общего жира, за счет НЖК, ПНЖК, снижено потребление сложных углеводов, пищевых волокон, по сравнению с рекомендуемыми показателями. Отмечена разница в потреблении основных нутриентов и групп продуктов у лиц в зависимости от информированности о наличии у них СД2. У осведомленных о СД2 меньше суточная ЭЦ рациона, они больше потребляли белков, общих жиров, в том числе НЖК, ПНЖК, ПВ, натрия, меньше общих углеводов и сахаров. В рацион чаще включались зерновые, черный хлеб, молочные продукты, реже - сладости.
6. У мужчин с СД2 риск СС смерти связан с увеличением потребления холестерина пищи. У осведомленных о СД2 потребление куриных яиц – увеличивает; всесезонных фруктов – уменьшает фатальный СС риск; у мужчин с впервые выявленным СД2, риск снижается при повышении потребления орехов и увеличивается при увеличении потребления молочных продуктов. У женщин, осведомленных о СД2, увеличение потребления черного хлеба снижает риск смерти от ССЗ; увеличение потребления белого хлеба – увеличивает риск.
7. У лиц обоего пола с СД2 носительство гетерозиготного генотипа AC rs11212617 vs генотипов AA+CC гена *ATM* ассоциировано с риском развития фатальных сердечно-сосудистых событий.
8. У мужчин носительство гетерозиготного генотипа AG vs генотипов AA и GG rs 2464196 HNF1A ассоциировано со снижением риска фатальных СС событий, носительство гомозиготного генотипа GG vs AG повышает риск.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные данные об особенностях ФР СС смерти у мужчин и женщин с историей СД2 и впервые выявленным СД могут послужить основой адресного проведения профилактических программ для лиц среднего и пожилого возраста.
2. Рекомендуется увеличить потребление фруктов и орехов, наряду с прекращением курения, достижением целевых метаболических показателей (прежде всего АД и ЧСС) лицам с СД2, с целью снижения риска смерти от ССЗ.
3. Наличие выявленных ассоциаций семейного статуса одинокого, экономически неактивного с риском СС смерти указывает на необходимость включения психосоциальной поддержки в терапевтический процесс лиц пожилого возраста с СД2.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Рымар О.Д., Щетинина А.О. Комплексный подход в лечении и воздействие на факторы риска у больных сахарным диабетом 2 типа - путь к снижению прогрессирования атеросклероза, сердечно - сосудистых заболеваний и смертности (литературный обзор).// Атеросклероз. – 2019. – Т. 15. – № 4. – С. 66-77.

2. Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Щетинина А.О., Мустафина С.В., 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. Выпуск эндокринология. 2020. – Т. 25. – № 4. – С. 46-53.

3. Рымар О.Д., Щербакова Л.В., **Щетинина А.О.**, Мустафина С.В., Симонова Г.И., Бахарева Ю.С., Авдеева Е.М., Сазонова О.В., Максимов В.Н., Малютина С.К. Сахарный диабет 2 типа: конвенционные, социальные и некоторые генетические предикторы риска сердечно-сосудистой смерти. // Атеросклероз. 2021. – Т.17. – № 2. – С. 39-50.

4. Рымар О.Д., **Щетинина А.О.**, Мустафина С.В., Симонова Г.И., Щербакова Л.В., Кунцевич А.К. Потребление основных макронутриентов и продуктовых групп питания, связь с риском развития фатальных сердечно-сосудистых событий у лиц с впервые выявленным диабетом и информированных о СД2: проспективное когортное исследование. // Сибирский научный медицинский журнал. 2021. – Т.45. – № 6. – С 91-100.

5. Свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Факторы, ассоциированные с риском фатальных сердечно-сосудистых событий у лиц 45-69 лет с сахарным диабетом 2 типа (СССД). Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Сазонова О.В., Бахарева Ю.С., **Щетинина А.О.**, Мустафина С.В., Кунцевич А.К., Рагино Ю.И., Малютина С.К. Правообладатель ФГБНУ «ФИЦ ИЦиГ СО РАН» № 2021621729. Дата государственной регистрации 13.08.2021

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

HR – отношение рисков

SD – стандартное отклонение

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

БСК – болезни системы кровообращения

ГПН – глюкоза плазмы натощак

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

МИ – мозговой инсульт

МНЖК – мононенасыщенные жирные кислоты

НЖК – насыщенные жирные кислоты

ОБ – окружность бёдер

ОТ – окружность талии

ОХС – общий холестерин крови

ПВ – пищевые волокна

ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты

ПССП– пероральные сахароснижающие средства

САД – систолическое артериальное давление

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СС – сердечно-сосудистый

ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание

ТГ – триглицериды

ФР – фактор риска

ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов низкой плотности

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭЦ – энергоценность питания