

**САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА: КОНВЕНЦИОННЫЕ, СОЦИАЛЬНЫЕ
И НЕКОТОРЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РИСКА
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ**

**О.Д. Рымар¹, Л.В. Щербакова¹, А.О. Щетинина¹, С.В. Мустафина¹, Г.И. Симонова¹,
Ю.С. Бахарева¹, Е.М. Авдеева¹, О.В. Сазонова², В.Н. Максимов¹, С.К. Малюткина¹**

¹ *НИИ терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН
630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, 175/1*

² *ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет
Минздрава России
630091, Новосибирск, Красный просп., 52*

Цель исследования – у лиц с сахарным диабетом 2 типа (СД2) 45–69 лет изучить ассоциации метаболических, поведенческих, социально-экономических факторов риска и некоторых молекулярно-генетических маркеров с риском развития смерти от болезни системы кровообращения. **Материал и методы.** В анализ включены данные 681 человека с СД2. Базовое обследование проведено в рамках проекта НАРПЕЕ, период наблюдения длился с 2003–2005 гг. по 31 декабря 2018 г. и составил в среднем $14,7 \pm 0,7$ года. Лица, имевшие на момент его начала указание на перенесенный инфаркт миокарда и/или мозговой инсульт, были исключены из анализа. Причины сердечно-сосудистой (СС) смерти устанавливали в соответствии с кодами МКБ-10 – I (0–99). В рамках исследования сформированы две группы: основная, которая включала лиц с СД2, у которых «развились фатальные СС события» (207 человек, 107 мужчин и 100 женщин), и группа сравнения – лица с СД2, у которых «не развились фатальные СС события» за период наблюдения (474 человека, 177 мужчин и 297 женщин). Определены показатели антропометрии, артериальное давление, социально-демографические данные, некоторые биохимические параметры и молекулярно-генетические маркеры. Для анализа ассоциации изучаемых факторов с риском СС смерти использован многофакторный пошаговый регресси-

Рымар Оксана Дмитриевна – д-р мед. наук, главный научный сотрудник с возложением обязанностей зав. лабораторией клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0003-4095-0169, e-mail: ogyumar23@gmail.com

Щербакова Лилия Валерьевна – старший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9270-9188>, e-mail: 9584792@mail.ru

Щетинина Анна Олеговна – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека, ORCID 0000-0001-7658-7053, тел: +7-923-117-42-96, e-mail: ivaninskaya@mail.ru

Мустафина Светлана Владимировна – д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4716-876X>, e-mail: svetlana3548@gmail.ru

Симонова Галина Ивановна – д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0002-4030-6130

Бахарева Юлия Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, ORCID: 0000-0003-0480-1510, e-mail: 8578511@inbox.ru

Авдеева Екатерина Михайловна – младший научный сотрудник лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-7061-9843 email: avdeevaem@ngs.ru

Сазонова Ольга Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5191-1099>, e-mail: ov_sazonova@mail.ru

Максимов Владимир Николаевич – д-р мед. наук, проф., зав. лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний, ORCID 0000-0002-7165-4496

Малюткина Софья Константиновна – д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник с возложением обязанностей зав. лабораторией этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний, ORCID: 0000-0001-6539-0466, e-mail: smalyutina@hotmail.com

© 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., Малюткина С.К., 2021

онный анализ Кокса. **Результаты.** Определены общие для мужчин и женщин факторы риска СС смерти: возраст, повышение систолического артериального давления, курение в настоящее время, статус неработающего, содержание глюкозы в плазме крови натощак $\geq 7,5$ ммоль/л. Для мужчин значимыми факторами риска СС смерти также были частота сердечных сокращений ≥ 75 в 1 мин, статус одинокого, для женщин – верифицированный СД2 до базового обследования. У мужчин носительство гетерозиготного генотипа AG гена *HNFI1A* ассоциировано со снижением риска фатальных СС событий по сравнению с генотипами AA + GG rs2464196, отношение рисков (ОР) 0,488 (95%-й доверительный интервал (95 % ДИ) 0,254–0,941). Носительство гетерозиготного генотипа AC rs11212617 гена *ATM* ассоциировано с повышенным риском фатальных СС событий у лиц обоего пола, ОР = 1,561 (95 % ДИ 1,022–2,384). **Заключение.** У мужчин и женщин с СД2 за 15-летний период наблюдения обнаружены ассоциации риска смерти от болезней системы кровообращения с уровнем как «традиционных», так и «связанных с диабетом» факторов риска, а также с полиморфизмами rs2464196 гена *HNFI1A* и rs11212617 гена *ATM*.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, глюкоза плазмы крови натощак, сердечно-сосудистая смерть, артериальная гипертензия, табакокурение, семейный статус, частота сердечных сокращений.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – это болезнь с высоким риском сердечно-сосудистых (СС) осложнений, которые являются ведущими причинами смерти данных пациентов. У лиц с СД2 65 % смертей связаны с СС заболеваниями (ССЗ) или мозговым инсультом. Высокая частота классических факторов риска ССЗ (пожилой возраст, ожирение, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек) при СД2 лишь частично объясняет повышенный риск ССЗ, ассоциированный с диабетом, его причиной также могут быть «связанные с диабетом» факторы, такие как продолжительность диабета, гликемический контроль, наличие ретинопатии, микроальбуминурии или протеинурии. Влияние изучаемых факторов риска может иметь гендерные различия. Хорошо известно, что пациенты с СД2 очень неоднородны в отношении их СС риска. Ряд исследований показал, что мужчины и женщины с СД2 имеют более высокий риск ИБС или мозгового инсульта по сравнению с лицами без диабета, у женщин риски выше, чем у мужчин [1, 2]. Однако половые различия в отношении смертности от болезней системы кровообращения не очевидны. В соответствии с этим представляется актуальным изучение оцениваемых в реальной клинической практике факторов риска кардиоваскулярной смерти, а также некоторых генетических маркеров у мужчин и женщин с СД2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на материале российской ветви международного исследования НАРИЕЕ «Детерминанты сердечно-сосудистых заболева-

ний в Восточной Европе». Объектом исследования НАРИЕЕ явилась представительная популяционная выборка жителей 45–69 лет двух административных районов г. Новосибирска, типичных как для Новосибирска, так и для других крупных промышленных городов Сибири, сформированная на основе избирательных списков с использованием таблиц случайных чисел. Общий объем выборки из генеральной совокупности определен протоколом проекта НАРИЕЕ. С 2003 по 2005 г. проведено обследование 9360 мужчин и женщин в указанном возрасте (принципиальные исследователи Новосибирского центра – проф. С.К. Малютина, акад. РАН Ю.П. Никитин). Отклик составил 61 %.

Из 9360 обследованных СД2 был установлен у 982 человек на основании определения уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН) $\geq 7,0$ ммоль/л, также в группу с СД2 вошли лица с содержанием ГПН < 7 ммоль/л, указавшие, что имеют СД2, и, по данным анамнеза, получающие лечение. Из настоящего анализа были исключены лица с СД2, имевшие на момент базового обследования в анамнезе нефатальный инфаркт миокарда и/или мозговой инсульт, участники, умершие не от ССЗ за период наблюдения, и лица, выпавшие из наблюдения. Таким образом, в анализ включены данные базового обследования 681 участника с СД2 (284 мужчины, 397 женщин).

Период наблюдения за когортой, в том числе за лицами с СД2, продолжался с 2003–2005 гг. по 31 декабря 2018 г. и составил в среднем $14,7 \pm 0,7$ года. 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, полученных в От-

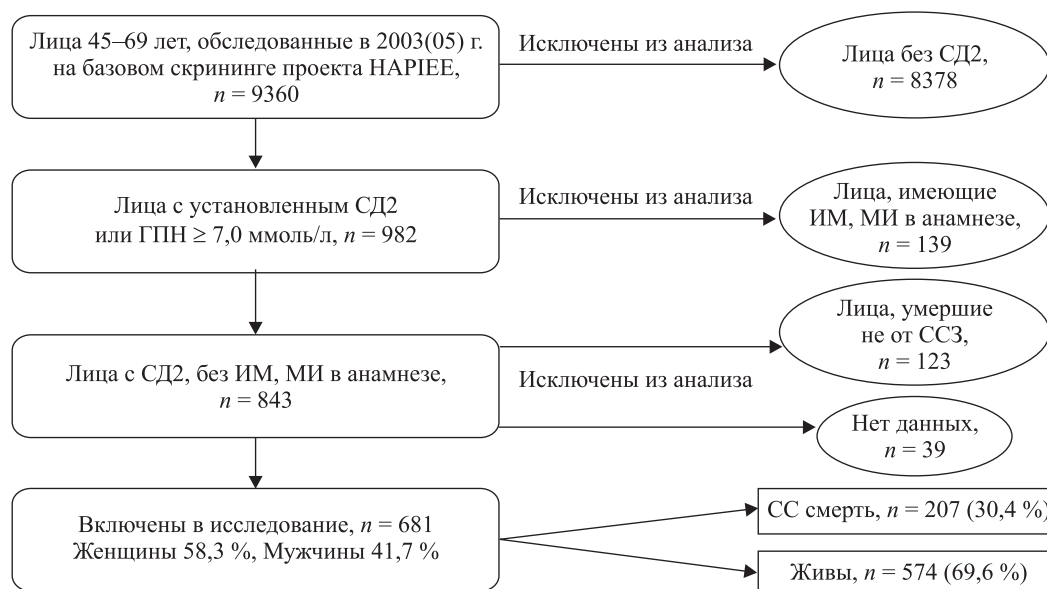


Рис. 1. Дизайн исследования. ИМ – инфаркт миокарда, МИ – мозговой инсульт

деле регистрации актов гражданского состояния о смерти по г. Новосибирску (ЗАГС). Также собирали информацию о фатальных событиях при проведении повторных скринингов в 2006–2008 и 2015–2017 гг. и двух почтовых опросов. Причины СС смерти и смерти от всех причин были установлены в соответствии с кодами МКБ-10, СС смерть устанавливали в соответствии с кодами I (0-99).

В рамках исследования сформированы две группы: основная, которая включала лиц с СД2, у которых развились фатальные СС события, и группа сравнения – лица с СД2, у которых не развились фатальные СС события за 15-летний период. Геномную ДНК выделяли из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции. Типирование rs2464196 гена *HNF1A* и rs11212617 гена *ATM* проводилось методом ПЦР в реальном времени (зонды TaqMan, Thermo Fisher Scientific, США) на приборе Step One Plus (Thermo Fisher Scientific) в соответствии с протоколом фирмы-производителя.

Дизайн исследования представлен на рис. 1. Проведено наблюдательное (обсервационное), проспективное исследование, его выполнение одобрено Этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины. Все участники подписали информированное согласие. Настоящий анализ также одобрен Этическим комитетом НИИ терапии и профилактической медицины (протокол № 118а от 17.12.2018).

Всем участникам проекта на базовом скрининге проведено обследование, которое включало сбор информации с помощью стандартных

структурированных опросников о наличии СД2 и его длительности, о наличии артериальной гипертензии, статусе курения, физической активности, уровне образования, семейном положении, экономической активности, измерения антропометрических (рост, вес, расчет индекса массы тела) и других параметров, оценки биохимических показателей. Данные представлены как абсолютные (n) и относительные величины (%), а также как Me (25; 75), где Me – медиана, 25- и 75-й процентиля. Оценка отношения рисков проведена с использованием пошагового регрессионного анализа Кокса. Критический уровень статистической значимости различий принимался при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные клинико-лабораторные показатели и частота «традиционных» и социальных факторов у мужчин и женщин 45–69 лет с СД2, у которых развились или не развились фатальные СС события за 15-летний период наблюдения, представлены в табл. 1, 2 и 3. Женщины с СД2, у которых развились фатальные СС события, по данным обследования на базовом скрининге были старше, имели большую длительность менопаузы, более высокие исходные систолическое артериальное давление (САД), содержание ГПН, среди них была больше доля лиц с концентрацией ГПН выше 7,5 ммоль/л, не работающих (экономически не активных), вдов, меньше лиц с высшим образованием. Также было больше женщин, которые наблюдались

Таблица 1

Исходные клинико-лабораторные показатели (2003–2005 гг.) у мужчин и женщин 45–69 лет с СД2, у которых развились или не развились фатальные СС события за 15-летний период наблюдения, Ме (25; 75)

Показатель	Мужчины (n = 284)			Женщины (n = 397)		
	Нет фатальных СС событий, n = 177	Развились фатальные СС события, n = 107	p	Нет фатальных СС событий, n = 297	Развились фатальные СС события, n = 100	p
Возраст, лет	56,9 (55,9; 57,9)	60,8 (59,6; 61,9)	< 0,001	58,8 (58,1; 59,5)	64,1 (63,1; 65,2)	< 0,001
Период наблюдения, лет	14,6 (14,5; 14,8)	8,1 (7,3; 8,9)	< 0,001	14,6 (14,5; 14,7)	9,2 (8,4; 10,0)	< 0,001
Длительность менопаузы, лет	—	—	—	11,6 (10,8; 12,4)	16,0 (14,8; 17,2)	< 0,001
ИМТ, кг/м ²	29,6 (28,9; 30,3)	29,6 (28,6; 30,6)	0,959	32,6 (32,0; 33,2)	33,8 (32,6; 35,0)	0,064
ОТ, см	101,8 (99,9; 103,6)	103,3 (100,9; 105,8)	0,316	99,5 (98,1; 101,1)	101,8 (99,2; 104,4)	0,130
ОТ/ОБ	0,97 (0,96; 0,98)	0,98 (0,98; 1,00)	0,026	0,89 (0,88; 0,89)	0,88 (0,88; 0,90)	0,817
Содержание ГПН, ммоль/л	9,08 (8,64; 9,53)	9,59 (8,96; 10,22)	0,181	9,1 (8,7; 9,4)	10,0 (9,3; 10,7)	0,007
САД, мм рт. ст.	148,9 (145,1; 152,6)	160,3 (155,3; 165,4)	< 0,001	151,1 (148,4; 153,7)	163,6 (158,4; 168,7)	< 0,001
ДАД, мм рт. ст.	94,1 (92,0; 96,1)	98,2 (95,4; 101,0)	0,016	93,6 (92,2; 94,9)	95,5 (92,9; 98,0)	0,186
ЧСС, уд./мин	74,0 (72,3; 75,8)	80,5 (77,7; 83; 3)	< 0,001	75,5 (74,1; 76,8)	77,3 (74,9; 79,8)	0,177
Физическая активность, ч/нед	2,7 (1,9; 3,5)	1,3 (0,6; 2,1)	0,023	1,6 (1,2; 2,1)	1,7 (0,7; 2,7)	0,810
ОХС, ммоль/л	6,5 (6,3; 6,8)	6,4 (6,1; 6,7)	0,414	7,0 (6,8; 7,2)	6,8 (6,5; 7,1)	0,347
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,1 (3,9; 4,3)	4,01 (3,8; 4,3)	0,666	4,5 (4,3; 4,6)	4,4 (4,2; 4,7)	0,898
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,4 (1,3; 1,4)	1,4 (1,4; 1,5)	0,213	1,4 (1,3; 1,4)	1,4 (1,3; 1,5)	0,615
ТГ, ммоль/л	2,4 (2,2; 2,6)	2,1 (1,9; 2,3)	0,055	2,5 (2,3; 2,7)	2,2 (1,9; 2,5)	0,095
ТГ/ХС ЛПВП	4,40 (3,91; 4,81)	3,69 (3,18; 4,20)	0,060	4,51 (4,05; 4,98)	3,92 (3,34; 4,49)	0,174
ОХС/ХС ЛПВП	4,9 (4,7; 5,2)	4,7 (4,4; 4,9)	0,105	5,2 (5,0; 5,4)	5,1 (4,8; 5,4)	0,656

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 ОХС — содержание общего холестерина; ХС ЛПВП — содержание холестерина липопротеинов высокой плотности; ТГ — содержание триглицеридов; ХС ЛПНП — содержание холестерина липопротеинов низкой плотности; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; ИМТ — индекс массы тела.

с СД2 до скрининга, т.е. имели более длительный стаж СД2.

Мужчины с СД2, у которых развились фатальные СС события, по данным обследования на базовом скрининге были старше, имели более высокие исходные САД и диастолическое АД (ДАД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), более низкий уровень физической активности, среди них чаще регистрировали ЧСС более 75 уд./мин, содержание ГПН более 7,5 ммоль/л, они чаще находились в разводе или были одиноки, реже имели высшее образование. Среди лиц изучаемых групп не было различий в частоте приема сахароснижающих, липидснижающих препаратов.

Для определения факторов, ассоциированных с СС смертью у мужчин и женщин 45–69 лет с СД2, выполнен мультивариантный пошаговый анализ методом регрессии Кокса

(рис. 2). У женщин риск СС смерти возрастает на 12 % с увеличением возраста на 1 год, в 2,6 раза у экономически неактивных (неработающих) в настоящее время, в 1,8 раза при увеличении содержания ГПН $\geq 7,5$ ммоль/л, в 5,5 раза у курящих, на 15 % при увеличении САД на 10 мм рт. ст., в 1,8 раза при наличии верифицированного СД2 до скрининга. У мужчин риск СС смерти за 15-летний период наблюдения повышается на 5 % с увеличением возраста на 1 год, в 2,54 раза при ЧСС ≥ 75 уд./мин, на 14 % при повышении САД на 10 мм рт. ст., в 1,76 раза у курящих, в 1,67 раза у неработающих, в 1,71 раза при ГПН $\geq 7,5$ ммоль/л, в 1,89 раза у одиноких мужчин (см. рис. 2).

Таким образом, определены общие как для мужчин, так и для женщин факторы риска СС смерти: возраст, повышение САД, курение в настоящее время, статус неработающего,

Таблица 2

Исходная частота метаболических факторов риска ССЗ у мужчин и женщин 45–69 лет с СД2, у которых развились или не развились фатальные СС события за 15-летний период, *n* (%)

Показатель	Мужчины (<i>n</i> = 284)			Женщины (<i>n</i> = 397)		
	Нет фатальных СС событий, <i>n</i> = 177	Развились фатальные СС события, <i>n</i> = 107	<i>p</i>	Нет фатальных СС событий, <i>n</i> = 297	Развились фатальные СС события, <i>n</i> = 100	<i>p</i>
ИМТ 18,5–24,9 кг/м ²	28 (15,8)	21 (19,8)	0,411	17 (5,7)	6 (6,0)	0,919
Избыточный вес	74 (41,8)	40 (37,7)	0,461	90 (30,4)	21 (21,0)	0,074
Ожирение 1 ст.	75 (42,4)	45 (42,5)	0,958	189 (53,9)	73 (73,0)	0,088
Ожирение 2 ст.	24 (13,6)	17 (15,9)	0,589	86 (29,0)	39 (39,4)	0,054
ОТ ≥ 94 см у мужчин ОТ ≥ 80 см у женщин	127 (71,8)	82 (76,6)	0,366	282 (94,9)	94 (94,0)	0,714
ОТ ≥ 102 см у мужчин ОТ ≥ 88 см у женщин	83 (46,9)	58 (54,2)	0,232	244 (82,2)	84 (84,0)	0,674
ОТ/ОБ у мужчин > 0,9 ОТ/ОБ у женщин > 0,85	153 (86,4)	96 (89,7)	0,415	213 (71,7)	78 (78,0)	0,219
ЧСС > 75 уд./мин	75 (42,4)	73 (68,2)	< 0,001	148 (49,8)	54 (54,0)	0,471
АД ≥ 140/90 мм рт. ст.	151 (85,3)	96 (89,7)	0,285	266 (89,6)	92 (92,0)	0,479
АД ≥ 140/90 мм рт. ст. и/или получают АГП	151 (85,3)	98 (91,6)	0,119	273 (91,9)	97 (97,0)	0,081
Содержание ГПН > 7,5 ммоль/л	103 (58,2)	75 (70,8)	0,034	184 (62,0)	73 (73,7)	0,033
ОХС ≥ 4,5 ммоль/л	168 (94,9)	96 (89,7)	0,097	291 (98,0)	96 (97,0)	0,559
ХС ЛПВП у мужчин ≤ 40 мг/дл ХС ЛПВП у женщин ≤ 50 мг/дл	15 (8,5)	8 (7,5)	0,765	113 (38,0)	43 (43,4)	0,342
ТГ ≥ 1,7 ммоль/л	103 (58,2)	59 (55,1)	0,615	192 (64,6)	61 (61,6)	0,587
ТГ/ХС ЛПВП ≥ 3,5	83 (46,9)	44 (41,1)	0,343	153 (51,5)	46 (46,5)	0,384

Примечание. АГП – антигипертензивные препараты.

ГПН ≥ 7,5 ммоль/л. Для мужчин значимые факторы – ЧСС ≥ 75 уд./мин., статус одинокого (холост или разведен); для женщин – ранее установленный СД2.

При анализе связей полиморфизма rs2464196 гена *HNFI*A и rs11212617 гена *ATM* у мужчин и женщин 45–69 лет с СД2, у которых за наблюдаемый период развились или не развились фатальные СС события, выявлено, что у мужчин носительство гетерозиготного генотипа AG rs2464196 ассоциировано со снижением риска фатальных СС событий по сравнению с носительством генотипов AA и GG (OR = 0,488, 95 % ДИ 0,254–0,941). Носительство гетерозиготного генотипа AC rs11212617 гена *ATM* сопряжено с повышенным риском фатальных СС событий у лиц обоего пола, OR = 1,561 (95 % ДИ = 1,022–2,384).

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным популяционного скрининга 2003–2005 гг. получены высокие показатели распространенности СД2 среди жителей 45–69 лет

г. Новосибирска, без значимых гендерных различий [3]. Согласно результатам 15-летнего периода, прогноз дожития благоприятнее у женщин, чем у мужчин, фатальные исходы от болезней системы кровообращения чаще происходят у мужчин, чем у женщин с СД2 (соответственно 37,7 и 25,2 %, *p* = 0,005). За 15-летний период наблюдения ведущими рисками СС смерти (при ранжировании в порядке убывания) у мужчин были возраст, ЧСС ≥ 75 уд./мин, повышение САД, курение, статус неработающего, содержание ГПН ≥ 7,5 ммоль/л, семейный статус одинокого, у женщин – возраст, статус неработающей, содержание ГПН ≥ 7,5 ммоль/л, курение, повышение САД, установленный СД2 до скрининга. Общие для лиц обоего пола факторы риска СС смерти: возраст, содержание ГПН ≥ 7,5 ммоль/л, курение в настоящее время, повышение САД, статус экономически не активного.

Очевидно, что с увеличением возраста повышается риск смерти от ССЗ, что и было продемонстрировано в данной работе. Однако принято считать, что возраст сам по себе не вызы-

Таблица 3

Частота поведенческих и социальных факторов риска ССЗ у мужчин и женщин 45–69 лет с СД2, у которых за наблюдаемый период развились или не развились фатальные СС события за 15-летний период наблюдения, *n* (%)

Показатель	Мужчины (<i>n</i> = 284)			Женщины (<i>n</i> = 397)		
	Нет фатальных СС событий, <i>n</i> = 177	Развились фатальные СС события, <i>n</i> = 107	<i>p</i>	Нет фатальных СС событий, <i>n</i> = 297	Развились фатальные СС события, <i>n</i> = 100	<i>p</i>
Курение:						
никогда не курили	56 (31,6)	31 (29,0)	0,637	267 (89,9)	93 (93,0)	0,357
курение в прошлом	58 (32,8)	29 (27,1)	0,316	12 (4,0)	1 (1,0)	0,140
курение в настоящее время	63 (35,6)	47 (43,9)	0,164	18 (6,1)	6 (6,0)	0,982
Физическая активность:						
менее 3 ч в нед	127 (71,8)	92 (86,0)	0,006	243 (81,8)	85 (85,0)	0,468
Семейное положение:						
женат, замужем или живет с партнером	164 (92,7)	91 (85,0)	0,041	191 (64,3)	55 (55,0)	0,098
холост или разведен	7 (4,0)	13 (12,1)	0,009	41 (13,8)	15 (15,0)	0,961
вдовец/вдова	6 (3,4)	3 (2,8)	0,785	65 (21,9)	30 (30,0)	0,013
СД2 выявлен до скрининга	43 (24,3)	33 (30,8)	0,227	120 (40,4)	54 (54,0)	0,018
Экономическая активность:						
не работает	52 (29,4)	57 (53,3)	<0,001	161 (54,2)	87 (87,0)	<0,001
Образование:						
начальное	16 (9,0)	17 (15,9)	0,082	29 (9,8)	26 (26,0)	<0,001
профессиональное	36(20,3)	21(19,6)	0,885	89(30,0)	26(26,0)	0,449
среднее	57(32,2)	42(39,3)	0,228	103(34,7)	36(36,0)	0,811
высшее	68(38,4)	27(25,2)	0,023	76(25,6)	12(12,0)	0,005

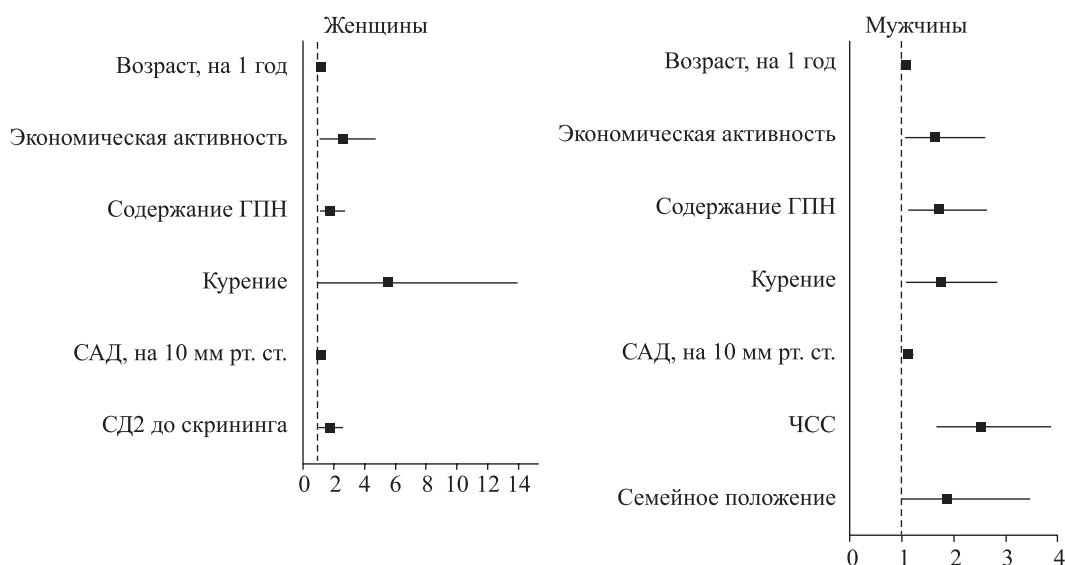


Рис. 2. Результаты многофакторного пошагового регрессионного анализа Кокса. Экономическая активность: неработающий по сравнению с работающим в настоящее время; содержание ГПН: $\geq 7,5$ ммоль/л по сравнению с $< 7,5$ ммоль/л; курение: курящий в настоящее время по сравнению с некурящим; СД2 до скрининга: по сравнению с впервые выявленным; ЧСС: ≥ 70 уд./мин по сравнению с < 75 уд./мин; семейное положение: холост или разведен по сравнению с женатыми или живущими с партнером

вает ССЗ, а только отражает накопившийся груз факторов риска, воздействие которых усиливается с возрастом [4]. Обращают на себя внимание гендерные различия в семейном статусе лиц с СД2, у которых случились фатальные СС события: мужчины чаще имели статус холост или разведен, в то время как женщины чаще были вдовами. Это связано с общей закономерностью меньшей продолжительности жизни у мужчин и не имеет особенностей при СД2. Более чем у половины женщин и у трети мужчин с фатальными исходами от болезней системы кровообращения СД2 был установлен до скрининга, у женщин, осведомленных о СД2 до скрининга (т.е. имеющих более длительный стаж диабета), риск СС смерти возрастает в 1,8 раза. Есть несколько исследований, показывающих, что чем раньше начинается и дольше длится СД2, тем выше риск ССЗ у пациентов с СД2 [5]. Как среди мужчин, так и среди женщин с СД2, у которых произошли фатальные СС, был больший процент неработающих. У лиц обоего пола, продолжающих наблюдение, была больше доля людей с высшим образованием.

Артериальная гипертензия и риск СС смерти. Установлена более выраженная значимость САД как факторов риска смерти от болезней системы кровообращения у мужчин и женщин с СД2. Стоит обратить внимание, что показатели САД как у мужчин, так и у женщин на базовом скрининге были выше рекомендованных целевых значений. Полученные нами данные согласуются с данными многочисленных многоцентровых исследований и предшествующего исследования в новосибирской когорте MONICA, в которых установлено, что повышение АД является независимым и важным фактором риска смерти от ССЗ [6–8]. По данным литературы, артериальная гипертензия встречается чаще и имеет более пагубные эффекты у женщин, чем у мужчин с СД2 [9], при этом женщины лучше контролируют АД [10]. Диабетическая дислипидемия (низкий уровень ХС ЛПВП, гипертриглицеридемия и увеличение содержания мелких частиц ЛПНП), также более опасны для женщин, чем для мужчин с СД [11, 12]. Согласно данным метаанализа, проведенного Wang et al., в который было включено 16 РКИ (всего 24 444 пациента с СД2), интенсивное лечение для снижения АД по сравнению с менее интенсивным привело к значительному снижению риска смерти от всех причин (ОР = 0,82, 95 % ДИ 0,70–0,96), основных СС событий (ОР 0,82, 95 % ДИ 0,73–0,92), инфаркта миокарда (ОР 0,86, 95 % ДИ 0,77–0,96), инсульта (ОР 0,72, 95 % ДИ 0,60–0,88), смерти от ССЗ (ОР 0,73, 95 % ДИ 0,58–0,92). Анализ подгрупп

показал, что снижение всех причин смертности было постоянным для большинства из них, а интенсивное лечение по уменьшению АД имело явную пользу даже у пациентов с САД менее 140 мм рт. ст. Однако польза различалась у пациентов с различным СС риском (≥ 10 %: ОР 0,77, 95 % ДИ 0,64–0,91); < 10 %: ОР 1,04, 95 % ДИ 0,84–1,29); $p = 0,028$) [13]. Связь между гипотензивной терапией и исходами существенно не различалась независимо от класса препарата, за исключением мозгового инсульта и сердечной недостаточности [13, 14].

ЧСС и риск СС смерти. Крупные эпидемиологические исследования подтвердили ранее полученные данные, что ЧСС является независимым предиктором смертности от ССЗ и от всех причин. Показано, что на каждые 20 уд./мин увеличения ЧСС смертность возрастает на 30–50 %. Эти ассоциации являются независимыми от других основных факторов риска развития атеросклероза, что дает основания полагать, что повышение ЧСС не просто предсказывает результат, а может быть истинным СС фактором риска. При гипергликемии более 7,0 ммоль/л ЧСС увеличивается с 71 (66; 78) до 75 (70; 84) уд./мин, $p < 0,001$ [15–17].

Бременское исследование диабета – это наблюдательное исследование пациентов с СД2 с высоким риском смерти и СС осложнений с помощью стандартных метаболических и СС тестов. Целью анализа было оценить прогнозирование удлинения интервала QTc и/или ЧСС для смертности от ССЗ по сравнению с традиционными факторами риска ССЗ. Выполнено обследование 475 пациентов с СД2 (возраст 55–75 лет; 304 женщины, 171 мужчина) из определенного жилого района, которые наблюдались в клинике в основном для контроля метаболизма. Не исключались лица с сопутствующими микро- или макроангиопатическими осложнениями. Данные по исходам получены для 423 человек. Интервалы QT измеряли на ЭКГ в 12 отведениях и корректировали на ЧСС с помощью уравнения Фридерисии: $QTc = QT/RR^{1/3}$. За 5 лет наблюдения 57 пациентов (13,5 %) умерли от СС событий. Многофакторный анализ показал, что удлинение интервала QTc ($p = 0,0008$), повышение ЧСС ($p = 0,0001$) и содержания креатинина сыворотки ($p = 0,0260$), курение ($p = 0,0056$), заболевание периферических артерий ($p = 0,0127$) на исходном уровне были независимыми предикторами СС смерти. Отношение шансов составило 2,7 (95 % ДИ 1,07–4,11) для удлинения интервала QTc (> 421 мс) и 3,3 (95 % ДИ 1,33–8,19) для увеличения ЧСС (> 75 уд./мин). Авторы делают вывод, что легко устанавливаемые критерии ЭКГ, такие как

удлиненное время QTc и повышенная ЧСС, очевидно, являются мощными предикторами смерти от ССЗ у пациентов с СД2 и, возможно, превосходят традиционные факторы риска ССЗ. Поскольку ЧСС сама по себе является независимым индикатором риска, время QTc следует рассчитывать по формуле (например, по уравнению Фридерисии), которая более точно корректирует QT для ЧСС, чем широко используемая формула Базетта [18].

Табакокурение и риск СС смерти. В нашем исследовании отмечена высокая частота курения среди мужчин с СД2. На базовом скрининге утвердительно ответили на вопрос о курении в настоящее время 43,9 % мужчин и 6,0 % женщин, у которых впоследствии развились фатальные СС события. Табакокурение — значимый фактор риска СС смерти как у мужчин, так и у женщин с СД2 по данным динамического наблюдения. Результаты настоящего исследования совпадают с результатами других работ.

A. Pan et al. провели поиск в базах данных Medline и Embase до мая 2015 г. и представили систематический обзор и метаанализ проспективных когортных исследований, чтобы оценить связь курения с риском общей смертности и СС событий среди лиц с диабетом [20]. По данным метаанализа 89 когортных исследований, у лиц с СД ОР, связанный с курением, составил 1,55 (1,46–1,64) для общей смертности (48 исследований с 1 132 700 участниками и 109 966 смертей) и 1,49 (1,29–1,71) для смертности от ССЗ (13 исследований с 37 550 участниками и 3163 смертельных случая). ОР составил 1,44 (95 % ДИ 1,34–1,54) для всех ССЗ (16 исследований), 1,51 (95 % ДИ 1,41–1,62) для ИБС (21 исследование), 1,54 (95 % ДИ 1,41–1,69) для мозгового инсульта (15 исследований), 2,15 (95 % ДИ 1,62–2,85) для заболевания периферических артерий (3 исследования) и 1,43 (95 % ДИ 1,19–1,72) для сердечной недостаточности (4 исследования). Кроме того, 14,6 и 3,3 % от общего числа смертей среди страдающих СД2 мужчин и женщин соответственно связаны с курением. Отказ от курения остается основной целью лечения пациентов с СД2.

У лиц с СД, имеющих мотивацию бросить курить, возникает потенциальная проблема, связанная с возможностью кратковременного увеличения веса вследствие отказа от курения [20], ухудшением гликемического контроля [21] и некоторых симптомов диабета [22]. Однако текущий метаанализ ясно показал, что у бывших курильщиков оценки риска были относительно ниже, чем у курящих в настоящее время.

Гипергликемия и риск СС смерти. В обеих сравниваемых группах на исходном скрининге

наблюдались различия в уровне ГПН. У женщин, у которых при динамическом наблюдении развились фатальные СС события, он был существенно выше, у мужчин значимой разницы между группами не выявлено (см. табл. 1). Как у мужчин, так и у женщин риск СС смерти увеличивается в 1,7 раза при содержании ГПН $\geq 7,5$ по сравнению с концентрацией ГПН $< 7,5$ ммоль/л. Известно, что при СД2 гипергликемия, инсулинрезистентность и гиперинсулинемия повышают восприимчивость сосудов к развитию атеросклероза, изменяя функциональное состояние эндотелия, гладкомышечных клеток и тромбоцитов, что определяет необходимость контроля уровня гликемии. Прямое влияние гипергликемии на смертность от ССЗ у пациентов с СД и без него является центральной темой текущих исследований [23, 24].

Ставшее хрестоматийным исследование UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) выявило тесную корреляцию между уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) и микро- и макрососудистыми осложнениями при СД2 [25]. Другое крупное когортное исследование показало, что концентрация HbA1c, но не наличие СД, предсказывала увеличение смертности [26]. Данные по изучению связи между параметрами контроля уровня глюкозы в крови, СС событиями и смертностью от всех причин противоречивы. В большинстве исследований получены данные, что содержание глюкозы в крови через 2 часа после еды или после перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ) и HbA1c лучше предсказывали СС события. В исследовании DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) установлено, что концентрация глюкозы в крови через 2 часа ПТТГ являются лучшими предикторами СС событий и общей смертности, чем уровень глюкозы в крови натощак [27]. Аналогичным образом, в исследовании Framingham Offspring Study содержание глюкозы в крови через 2 часа после ПТТГ предсказывала СС события лучше, чем уровень HbA1c [28].

Только два исследования изучали прогностическую силу уровня глюкозы в крови после приема пищи в отношении СС событий: новаторское исследование диабета DIS (Diabetes Intervention Study) [29] и исследование диабета Сан-Луиджи Гонзага [30]. DIS выполнено среди относительно молодых пациентов с впервые диагностированным СД2, наблюдавшихся в течение 11 лет; оно впервые показало, что уровень глюкозы в крови после приема пищи предсказывает инфаркт миокарда и смертность.

Единственными результатами, демонстрирующими независимую прогностическую силу

постпрандиального уровня глюкозы крови в отношении СС событий после коррекции на содержание HbA1c, являются полученные в результате 5-летнего наблюдения Сан-Луиджи Гонзага. Это исследование выполнено на пациентах, посещающих диабетическую клинику, со средней продолжительностью СД около 9 лет; однако краткосрочное наблюдение не позволило авторам сделать выводы о смертности [31]. По этой причине проведено долгосрочное наблюдение за теми же пациентами, чтобы оценить прогностическую роль содержания глюкозы в крови после приема пищи в отношении СС событий и смертности от всех причин в течение 14-летнего периода. Пациенты с СД2 ($n = 505$) были оценены на исходном уровне (1995 г.) на предмет основных факторов риска ССЗ и пяти параметров гликемического контроля (уровень глюкозы в крови натощак, через 2 часа после завтрака, через 2 часа после обеда, перед ужином и содержание HbA1c). Зафиксированы смерть от всех причин и первые СС события, произошедшие в течение 14-летнего периода наблюдения: соответственно 147 (29,1 %) и 172 (34,1 %). Когда пять параметров гликемического контроля рассматривались вместе, предикторами как СС событий, так и общей смертности были уровень глюкозы в крови через 2 часа после обеда (соответственно ОР 1,507, $p = 0,010$ и ОР 1,885, $p < 0,0001$) и содержание HbA1c (соответственно ОР 1,792, $p = 0,002$ и ОР 1,907, $p = 0,002$). Когда концентрация глюкозы в крови через 2 часа после обеда и HbA1c рассматривались вместе с основными факторами риска ССЗ, для СС событий и для общей смертности предикторами были уровень глюкозы в крови через 2 часа после обеда (соответственно ОР 1,452, $p = 0,021$ и ОР 1,846, $p = 0,001$) и содержание HbA1c (соответственно ОР 1,732, $p = 0,004$ и ОР 1,896, $p = 0,004$). Авторы делают вывод, что при СД2 концентрация как глюкозы в крови после приема пищи, так и HbA1c прогнозируют СС события и смертность от всех причин в долгосрочном периоде наблюдения [32].

Семейный статус и риск СС смерти. Полученные нами результаты свидетельствуют о значительном влиянии семейного статуса одинокого на риск кардиоваскулярных событий в мужской когорте. Аналогичные данные получены в других эпидемиологических исследованиях. Так, в 10-летнем проспективном исследовании в новосибирской когорте показана ассоциация статуса одинокого у мужчин с риском смерти от ССЗ, ОР 1,8 (95 % ДИ 1,29–2,42) и всех причин, ОР 1,62 (1,29–2,02), преимущественно за счет вклада разведенных, а у женщин достоверно возрастал на 40 % только риск смерти

от всех причин. Наличие высшего образования снижало риск смерти от ССЗ у мужчин (ОР 0,6 (95 % ДИ 0,4–0,8)) и у женщин (ОР 0,4 (95 % ДИ 0,2–0,8)) [33].

Генетические маркеры и риск СС смерти. На сегодняшний день установлены и продолжают изучаться генетические маркеры ССЗ. Современные исследовательские работы показывают, что СД2 является не только эпидемиологическим, но и генетическим фактором риска ИБС. Выяснение этой взаимосвязи направлено на идентификацию общих генов для развития СД2 и заболеваний СС системы [34].

В нашем исследовании получено, что у мужчин носительство гетерозиготного генотипа AG rs2464196 гена *HNFI1A* ассоциировано со снижением риска фатальных СС событий по сравнению с носителями гомозиготных генотипов AA + GG. Y.J. Zhou et al. показали, что однонуклеотидный полиморфизм достоверно связан с более низким риском ИБС в логистической регрессии (отношение шансов 0,62, 95 % ДИ 0,43–0,89, $p = 0,010$) для генотипа AA по сравнению с генотипом GG [35]. Носительство гетерозиготного генотипа AC rs11212617 гена *ATM* ассоциировано с повышенным риском фатальных СС событий у лиц обоего пола, ОР 1,561 (95 % ДИ 1,022–2,384). S. Schiekofer et al. определили rs11212617 у 240 мужчин, которым была выполнена плановая коронарография. Аллель А был достоверно связан с наличием ИБС. Авторы предположили, что АТМ-зависимая передача сигналов может играть роль в развитии атеросклеротического сосудистого заболевания [36].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Впервые в России в рамках когортного проспективного исследования проведен комплексный анализ предикторов фатальных СС событий у лиц среднего и пожилого возраста с СД2. Определены общие для мужчин и женщин факторы риска СС смерти: возраст, повышение САД, курение в настоящее время, статус неработающего, содержание глюкозы в плазме крови натощак $\geq 7,5$ ммоль/л. Для мужчин значимые факторы риска СС смерти – ЧСС ≥ 75 уд./мин и статус одинокого, для женщин – указание на длительность СД2 более одного года. Носительство гетерозиготного генотипа AC rs11212617 гена *ATM* ассоциировано с повышенным риском фатальных СС событий у лиц обоего пола. Носительство гетерозиготного генотипа AG по сравнению с носительством генотипов AA + GG rs 2464196 гена *HNFI1A* ассоциировано со снижением риска фатальных исходов. Таким образом, у мужчин и женщин с СД2 за 15-летний период

наблюдения обнаружены ассоциации полиморфизмов rs2464196 гена *HNFlA* и rs11212617 гена *ATM* с риском смерти от болезней системы кровообращения.

Благодарности. Martin Bobak — за разработку концепции и дизайна когортного исследования проекта НАРИЕЕ; канд. биол. наук, ст.н.с. Е.Г. Веревкину за гармонизацию баз данных; Рагино Ю.И. — за организацию выполнения биохимических анализов крови.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Финансирование. Проект НАРИЕЕ 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.

ЛИТЕРАТУРА

- Peters S.A., Huxley R.R., Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia*, 2014; 57: 1542–1551. doi: 10.1007/s00125-014-3260-6
- Peters S.A., Huxley R.R., Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet*, 2014; 383: 1973–1980. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60040-4
- Мустафина С.В., Рымар О.Д., Малютин С.К. и др. Распространенность сахарного диабета у взрослого населения Новосибирска. *Сахарный диабет*, 2017; 20 (5): 329–334. doi: 10.14341/DM8744
- Wang H., Ba Y., Cai R. et al. Association between diabetes mellitus and the risk for major cardiovascular outcomes and all-cause mortality in women compared with men: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMJ Open*, 2019; 9: e024935. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024935
- Camm A.J., Lüscher T.F., Maurer G. et al. The ESC textbook of cardiovascular medicine (3 ed.). Oxford University Press, 2018. 3408 p.
- Huo X., Gao L., Guo L. et al. Risk of non-fatal cardiovascular diseases in early-onset versus late-onset type 2 diabetes in China: a cross-sectional study. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2016; 4: 115–124.
- Kokubo Y., Matsumoto C. Hypertension is a risk factor for several types of heart disease: Review of prospective studies. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2017; 956: 419–426. doi: 10.1007/5584_2016_99
- Малютин С.К., Симонова Г.И., Гафаров В.В. и др. Когортный анализ вклада конвенционных факторов в риск развития ССЗ в новосибирской популяции. В кн.: Мониторинг сердечно-сосудистой заболеваемости, смертности и их факторов риска в разных регионах мира (проект ВОЗ MONICA). В 2 т. Ред. Ю.П. Никитин. Новосибирск: Гео, 2016. 699 с.
- Fox C.S., Golden S.H., Anderson C. et al. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: A scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 2015; 38: 1777–1803. doi: 10.2337/dci15-0012
- Barrett-Connor E., Giordina E.G., Gitt A.K. et al. Women and heart disease: the role of diabetes and hyperglycemia. *Arch. Intern. Med.*, 2004; 164 (9): 934–942.
- Малютин С.К., Маздорова Е.В., Шапкина М.Ю. и др. Профиль медикаментозной терапии у лиц с артериальной гипертензией старше 50 лет в городской российской популяции. *Кардиология*, 2020; 60 (3): 21–29. doi: 10.18087/cardio.2020.3.n948
- Legato M.J., Gelzer A., Goland R. et al. Gender-specific care of the patient with diabetes: review and recommendations. *Gen. Med.*, 2006; 3 (2): 131–158.
- Wang J., Chen Y., Xu W. et al. Effects of intensive blood pressure lowering on mortality and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetic patients: A meta-analysis. *PLoS One*, 2019; 14 (4): e0215362. doi: 10.1371/journal.pone.0215362
- Emdin C.A., Rahimi K., Neal B. et al. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 2015; 313 (6): 603–615. doi: 10.1001/jama.2014.18574
- Krämer H.U., Raum E., Rüter G. et al. Gender disparities in diabetes and coronary heart disease medication among patients with type 2 diabetes: results from the DIANA study. *Cardiovasc. Diabetol.*, 2012; 11: 88.
- Orso F., Baldasseroni S., Maggioni A.P. Heart rate in coronary syndromes and heart failure. *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 2009; 52: 38–45. doi: 10.1016/j.pcad.2009.05.006
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Белова О.А. и др. Частота сердечных сокращений и ее ассоциации с основными факторами риска в популяции мужчин и женщин трудоспособного возраста. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*, 2017; 13 (6): 819–826. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-6-819-826
- Шабалин В.В., Гринштейн Ю.И., Руф Р.Р., Штрих А.Ю. Взаимосвязь частоты сердечных сокращений с артериальной гипертензией и другими кардиоваскулярными факторами риска в популяции Красноярского края. *Сиб. мед. журн.*, 2019; 34 (3): 179–185. doi: 10.29001/2073-8552-2019-34-3-179-185
- Linnemann B., Janka H.U. Prolonged QTc interval and elevated heart rate identify the type 2 diabetic patient at high risk for cardiovascular death. The Bremen Diabetes Study. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*, 2003; 111 (4): 215–222. doi: 10.1055/s-2003-40466
- Pan A., Wang Y., Talaei M., Hu F.B. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus a meta-analysis and systematic review. *Circulation*, 2015; 132: 1795–1804. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017926
- Aubin H.J., Farley A., Lycett D. et al. Weight gain in smokers after quitting cigarettes: meta-analysis. *BMJ*, 2012; 345: e4439.

22. Lycett D., Nichols L., Ryan R. et al. The association between smoking cessation and glycaemic control in patients with type 2 diabetes: a THIN database cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.*, 2015; 3: 423–430. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00082-0
23. Tonstad S. Cigarette smoking, smoking cessation, and diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2009; 85: 4–13. doi: 10.1016/j.diabres.2009.04.013
24. Bolk J., van der Ploeg T., Cornel J.H. et al. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int. J. Cardiol.*, 2001; 79: 207–214.
25. Selvin E., Marinopoulos S., Berkenblit G. et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann. Intern. Med.*, 2004; 141: 421–431.
26. Stratton I.M., Adler A.L., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35). *BMJ*, 2000; 321: 405–412.
27. Khaw K.T., Wareham N., Luben R. et al. Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men in Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ*, 2001; 322: 15–18.
28. DECODE Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch. Intern. Med.*, 2001; 161: 397–405.
29. Meigs J.B., Nathan D.M., D'Agostino R.B.Sr., Wilson P.W.; Framingham Offspring Study. Fasting and postchallengeglycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care*, 2002; 25: 1845–1850.
30. Hanefeld M., Fischer S., Julius U. et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*, 1996; 39: 1577–1583.
31. Cavalot F., Petrelli A., Traversa M. et al. Postprandial blood glucose is a stronger predictor of cardiovascular events than fasting blood glucose in type 2 diabetes mellitus, particularly in women: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *J Clin. Endocrinol. Metab.*, 2006; 91: 813–819.
32. Cavalot F., Pagliarino A., Valle M. et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up. *Diabetes Care*, 2011; 34 (10): 2237–2243. doi: 10.2337/dc10-2414
33. Malyutina S.K., Bobak M., Simonova G.I. et al. Education, marital status and total and cardiovascular mortality in Novosibirsk Russia: a prospective cohort. *Ann. Epidemiol.*, 2004; 14 (4): 244–249. doi: 10.1016/S1047-2797(03)00133-9
34. Goodarzi M.O., Rotter J.I. Genetics insights in the relationship between type 2 diabetes and coronary heart disease. *Circ. Res.*, 2020; 126 (11): 1526–1548. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.316065
35. Zhou Y.J., Yin R.X., Hong S.C. et al. Association of the HNF1A polymorphisms and serum lipid traits, the risk of coronary artery disease and ischemic stroke. *J. Gene Med.*, 2017; 19 (1-2): e2941. doi: 10.1002/jgm.2941
36. Schiekofer S., Bobak I., Kleber M.E. et al. Association between a gene variant near ataxia telangiectasia mutated and coronary artery disease in men. *Diab. Vasc. Dis. Res.*, 2014; 11 (1): 60–63. doi: 10.1177/1479164113514232

DIABETES TYPE 2: CONVENTIONAL, SOCIAL AND SOME GENETIC PREDICTORS OF CARDIOVASCULAR DEATH

O.D. Rymar¹, L.V. Shcherbakova¹, A.O. Shchetinina¹, S.V. Mustafina¹, G.I. Simonova¹,
Yu.S. Bakhareva¹, E.M. Avdeeva¹, O.V. Sazonova², V.N. Maksimov¹, S.K. Malyutina¹

¹ Institute of Internal and Preventive Medicine –
Branch of Research Institute of Cytology and Genetics of SB RAS
630089, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

² Novosibirsk State Medical University of Minzdrav of Russia
630091, Novosibirsk, Krasny av., 52

Aim of the study was to investigate the associations of metabolic, behavioral, socio-economic risk factors and some molecular genetic markers with the risk of cardiovascular death (CVD) in persons with type 2 diabetes (T2DM) aged 45–69 years. **Material and methods.** The analysis included survey data from 681 participants with T2DM. The baseline survey was carried out within the framework of the HAPIEE project. The observation period lasted from 2003–2005 to December 31, 2018 and averaged 14.7 ± 0.7 years. Persons who at the time of the baseline examination had an indication of a previous myocardial infarction and/or cerebral stroke were excluded from the analysis. The causes of CVD were determined according to the code International Classification of Diseases 10th revision – I (0–99). Within the framework of the study, 2 groups were formed: the main group, which included persons with T2DM who «developed fatal CV events» 2 207 people (107 men and 100 women) and a comparison group – persons with T2DM who «did not develop fatal CV events» for observation period – 474 people (177 men and 297 women). Indicators of anthropometry, blood pressure, socio-demographic data, some biochemical parameters and molecular genetic markers were determined. To analyze the association of the studied factors with the risk of CVD, multivariate stepwise Cox regression analysis was used. **Results.** The risk factors for CVD common for men and women were determined: age, increased SBP, current smoking, non-working status, fasting blood plasma glucose ≥ 7.5 mmol/L. For men, significant risk factors for CVD were also – heart rate ≥ 75 per minute, lonely status; for women – verified diabetes before the baseline examination. Carriage of the heterozygous AG genotype against the AA + GG rs2464196 *HNFI1A* is associated with a reduced risk of fatal CV events in men, OR = 0.488 (95 % CI 0.254–0.941). Carriage of the heterozygous genotype AC rs11212617 *ATM* is associated with an increased risk of fatal CV events in both sexes. OR = 1.561 (95 % CI = 1.022–2.384). **Conclusion.** In men and women with T2DM over a 15-year follow-up, associations were found between the risk of fatal CV events with the level of both «traditional» and «diabetes-related» risk factors, as well as with the *HNFI1A* rs2464196 and *ATM* rs11212617.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, fasting blood plasma glucose, cardiovascular death, arterial hypertension, tobacco smoking, marital status, heart rate.

Статья поступила 24 июня 2021 г.
Принята к печати 3 июля 2021 г.