



# Предсказательные модели высокого риска развития сердечной недостаточности, атеросклеротических заболеваний и ХБП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Демидова Т. Ю., Измайлова М. Я.

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

В связи с высокой распространенностью осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и почек у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа уже на ранних этапах развития заболевания, представляется интересным выявление предикторов, которые можно было бы использовать для ранней диагностики и профилактики кардио-ренальных осложнений у больных с СД 2 типа.

**Цель:** разработать прогностические модели развития АССЗ, ХСН, ХБП у пациентов с СД 2 типа с выделением предикторов и определением вклада каждого фактора в развитии этих заболеваний.

**Материал и методы:** Проведено одномоментное наблюдательное исследование на выборке пациентов, госпитализированных в отделение эндокринологии ГБУЗ ГКБ имени В. П. Демикова. Статистический анализ проводился в программах Jamovi и IBM SPSS Statistics 23 (IBM, USA). Различия расценивались как статистически значимые при  $p < 0,05$ . Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии с обратным пошаговым исключением коллинеарных факторов, расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

**Результаты:** В исследование включено 1150 пациентов с СД 2 типа, медиана возраста которых составила 65 [57;74] лет, медиана ИМТ – 31,2 [26,3; 35,8] кг/м<sup>2</sup>. Согласно анализу логистической регрессии самыми значимыми факторами, ассоциированными с развитием АССЗ в популяции пациентов с СД 2 типа, являлись: длительность СД более 10 лет (ОШ 4,16 (95% ДИ: 3,01–5,76) ( $p > 0,001$ )) и АГ (ОШ 3,92 (95% ДИ: 2,17–7,08)). Возраст старше 60 лет (ОШ 2,12 (95% ДИ: 1,46–3,06) ( $p > 0,001$ ), мужской пол (ОШ 1,61 (95% ДИ: 1,14–2,26) ( $p > 0,006$ )). Предикторами, повышающими вероятность ХСН, были: возраст пациентов старше 60 лет (ОШ 4,05 (95% ДИ: 2,70–6,06), ( $p > 0,001$ )), перенесенный ИМ (ОШ 3,71 (95% ДИ: 2,58–5,33),  $p < 0,001$ ), наличие ФП 2,93 (ОШ 2,93 (95% ДИ: 1,79–4,78),  $p < 0,001$ ), АГ (ОШ 2,45 (95% ДИ: 1,29–4,65),  $p < 0,006$ ) и женский пол (ОШ 1,58 (95% ДИ: 1,09–2,28),  $p < 0,014$ ). Факторами, повышающие шансы ХБП, были: возраст более 60 лет (ОШ 2,36 (95% ДИ: 1,61–3,47),  $p < 0,001$ ), наличие ХСН ассоциировалось с увеличением шансов ХБП в 1,86 раза ( $p < 0,001$ ), перенесенный ИМ в 1,55 раза ( $p < 0,008$ ), женский пол в 1,62 раза ( $p < 0,004$ ) и длительность СД более 10 лет в 1,44 раза ( $p > 0,037$ ).

**Заключение:** Универсальными предикторами развития кардиоренальных осложнений у пациентов с СД 2 типа являлись: возраст старше 60 лет и АГ. Предикторами развития АССЗ, помимо универсальных, были: длительность СД и мужской пол; вероятность развития ХСН увеличивалась у пациентов с перенесенным ИМ, наличием ФП и у лиц женского пола. Наличие ожирения повышало шансы развития ХСН, но не ассоциировалось с АССЗ и ХБП. Шансы развития СН были одинаковыми независимо от длительности СД, в то время как длительность диабета тесно ассоциировалась с развитием АССЗ и почечной дисфункции. С развитием ХБП ассоциировались следующие факторы: длительность СД, женский пол, наличие ССЗ в анамнезе и женский пол.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, хроническая болезнь, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания, сердечная недостаточность.

**Для цитирования:** Демидова Т. Ю., Измайлова М. Я. Предсказательные модели высокого риска развития сердечной недостаточности, атеросклеротических заболеваний и ХБП у пациентов с сахарным диабетом 2 типа.

FOCUS Эндокринология. 2024; 1(5): 6–13. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-01



## Predictive models of high risk of heart failure, atherosclerotic diseases and CKD in patients with type 2 diabetes mellitus

Demidova T.Yu., Izmaylova M.Y.

Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow, 117997, Russia

Due to the high prevalence of complications from the cardiovascular system and kidneys in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) already in the early stages of the disease, it is interesting to identify predictors that could be used for early diagnosis and prevention of cardio-renal complications in patients with type 2 diabetes.

**Objective:** to develop prognostic models for the development of ASCVD, CHF, and CKD in patients with type 2 diabetes, identifying predictors and determining the contribution of each factor in the development of these diseases.

**Material and methods:** A one-time observational study was conducted on a sample of patients hospitalized in the endocrinology department of the State Budgetary Healthcare Institution of the City Clinical Hospital named after V.P. Demikhov. Statistical analysis was carried out using Jamovi and IBM SPSS Statistics 23 (IBM, USA). Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . The construction of a prognostic model of the probability of a certain outcome was carried out using the logistic regression method with reverse stepwise exclusion of collinear factors, calculation of the odds ratio (OR) and 95% confidence interval (CI).

**Results:** The study included 1150 patients with type 2 diabetes, whose median age was 65 [57;74] years, median BMI - 31.2 [26.3; 35.8] kg/m<sup>2</sup>. According to logistic regression analysis, the most significant factors associated with the development of ASCVD in the population of patients with type 2 diabetes were: duration of diabetes more than 10 years (OR 4.16 (95% CI: 3.01-5.76) ( $p > 0.001$ )) and hypertension (OR 3.92 (95% CI: 2.17-7.08)). Age over 60 years (OR 2.12 (95% CI: 1.46-3.06) ( $p > 0.001$ )), male gender (OR 1.61 (95% CI: 1.14-2.26) ( $p > 0.006$ )). Predictors increasing the likelihood of CHF were: patient age over 60 years (OR 4.05 (95% CI: 2.70-6.06), ( $p > 0.001$ )), previous MI (OR 3.71 (95% CI: 2.58-5.33),  $p < 0.001$ ), presence of AF 2.93 (OR 2.93 (95% CI: 1.79-4.78),  $p < 0.001$ ), hypertension (OR 2.45 (95% CI: 1.29-4.65),  $p < 0.006$ ) and female gender (OR 1.58 (95% CI: 1.09-2.28),  $p < 0.014$ ). Factors increasing the odds of CKD were: age over 60 years (OR 2.36 (95% CI: 1.61-3.47),  $p < 0.001$ ), the presence of CHF was associated with an increase in the odds of CKD by 1.86 times ( $p < 0.001$ ), previous MI by 1.55 times ( $p < 0.008$ ), female gender by 1.62 times ( $p < 0.004$ ) and diabetes duration of more than 10 years by 1.44 times ( $p > 0.037$ ).

**Conclusion:** The universal predictors of the development of cardiorenal complications in patients with type 2 diabetes were: age over 60 years and hypertension. Predictors of the development of ASCVD, in addition to universal ones, were: duration of diabetes and male gender; the likelihood of developing CHF increased in patients with a history of myocardial infarction, the presence of AF, and in females. The presence of obesity increased the chances of developing CHF, but was not associated with ASCVD and CKD. The odds of developing HF were similar regardless of the duration of diabetes, while the duration of diabetes was closely associated with the development of ASCVD and renal dysfunction. The following factors were associated with the development of CKD: duration of diabetes, female gender, history of CVD and female gender.

**Key words:** diabetes mellitus, cardiovascular diseases, chronic kidney disease, atherosclerotic cardiovascular diseases, heart failure.

**For citation:** Demidova T.Y., Izmaylova M.Y. Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow, 117997, Russia. *FOCUS Endocrinology*. 2024; 1(5): 6-13. doi: 10.62751/2713-0177-2024-5-1-01

## Введение

Сахарный диабет (СД) 2 типа представляет собой патологию гетерогенной этиологии, характеризующуюся хронической гипергликемией, возникающей в результате дефектов действия инсулина либо его секреции или при сочетании обоих этих факторов. По данным эпидемиологических исследований к концу 2021 года 537 миллионов человек страдали СД, что составляет около 6,28% населения мира, а согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2030 году будет насчитываться более 643 миллионов человек с данным заболеванием [1]. Кроме того, помимо высокой распространенности, СД2 сыграл существенную роль в значительном увеличении числа кардиоваскулярной патологии и хронической болезни почек (ХБП) во всем мире, а ССЗ занимают лидирующие позиции в рейтинге заболеваемости и смерти у этих больных, которые возникают примерно на 15 лет раньше по сравнению с лицами без диабета [2]. К наиболее частым проявлениям ССЗ у пациентов с СД2 относят атеросклеротические поражения сосудов и сердечную недостаточность (СН) [3,4]. По данным Davis, T. и соавт., каждый шестой пациент с впервые диагностированным СД2 типа имеет признаки перенесенного ИМ, связанного с повышенным риском смертности (ОР 1,26, 95% ДИ 1,06–1,50) [5]. В свою очередь, эпохальное исследование Framingham Heart Study показало, что СД увеличивает риск СН в 2 раза у мужчин и в 5 раз у женщин по сравнению с контрольной группой того же возраста даже после коррекции на другие основные и значимые факторы риска. Также, по некоторым данным, риск госпитализации по поводу СН у пациентов с СД 2 типа на 33% выше, чем у лиц без СД 2. Помимо высокого риска развития ССЗ, более 40% пациентов с СД 2 типа имеют ХБП. Согласно данным крупного исследования Birkeland KI и соавт., которое включало 1 177 896 участников с СД 2 типа из 6-ти стран мира, СН или

ХБП являлись первыми и наиболее частыми осложнениями СД2, а альянс этих состояний ассоциировался с 4-кратным увеличением риска смерти от всех причин (ОР 3,91 (95% ДИ 3,02–5,07) и 3-кратным от кардиоваскулярных заболеваний (ОР 3,14 (95% ДИ 2,90–3,40) [6]. Известно, что наличие ХБП не только в разы увеличивает вероятность осложнений со стороны ССС, но и ассоциировано с неблагоприятным прогнозом. Следовательно, в основе лечения СД лежит не только строгий контроль углеводного обмена, но ранняя профилактика осложнений со стороны как сердечно-сосудистой системы и почек.

В последние годы все ведущие профессиональные ассоциации выделяют сахароснижающие препараты, способные модифицировать кардиоренометаболический прогноз. В настоящее время не вызывает сомнения, что 2 класса антидиабетических препаратов (ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ 2 типа), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1)) имеют доказанные преимущества в отношении рисков развития АССЗ, ХСН и ХБП. Однако остается открытым вопрос: каким пациентам и на каком этапе интенсификации терапии должны быть назначены представители этих 2-х классов?

Еще в 2008 начали активно изучать проблему сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов в рамках CVOT-исследований, результаты которых легли в основу современного персонализированного подхода ведения пациентов с СД 2 типа. Впервые снижение первичной конечной точки ЗР-МАСЕ (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт и инсульт) у пациентов с СД2 было продемонстрировано в исследованиях EMPA REG OUTCOME (эмплаглифлозин) и LEADER (лираглутид), которые помимо сахароснижающего эффекта показали снижение летальности от ССЗ на 38% и 22% соответственно, что стало переломным моментом в диабетологии и огромным прорывом в мире медицины в целом. Целый ряд

крупных последующих исследовательских программ был выполнен для изучения влияния разных молекул этих классов препаратов на развитие и прогрессию ХСН и ХБП. В программах EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, DAPA-HF, Deliver изучавшие эффективность различных представителей иНГЛТ 2 типа у пациентов с ХСН как с со сниженной ФВ, так и с сохранной ФВ независимо от наличия СД2 типа показали статистически значимое снижение риска первичной конечной точки, которая определялась как ухудшение течения СН (госпитализация по поводу СН или неотложное обращение по поводу СН) или сердечно-сосудистая смерть. В свою очередь в исследованиях EMPA-KIDNEY и DAPA-CKD также были получены позитивные результаты у пациентов с ХБП на фоне терапии иНГЛТ 2 типа, отмечалось достоверное снижение прогрессии почечной дисфункции или смерти по причине сердечно-сосудистых катастроф. Также, по данным крупного метаанализа, включавшего 11 клинических исследований, были продемонстрированы кардиоренальные преимущества представителей ингибиторов иНГЛТ-2 по сравнению с плацебо. Выводы метаанализа показали, что иНГЛТ 2 типа независимо от уровня HbA1c, длительности СД, возраста и пола снижают главную комбинированную точку 3P-MACE на 12% и смертность от ССЗ на 16% [7].

Аналогичным образом, другой метаанализ восьми CVOT-исследований (ELIXA, LEADER, SUSTAIN-6, EXSCEL, HARMONY Outcomes, REWIND, PIONEER 6, AMPLITUDE-O) изучавший эффекты агонистов рецептора ГПП-1, также продемонстрировал снижение частоты главной трехкомпонентной сердечно-сосудистой точки MACE и смертности от кардиоваскулярной патологии на 14% и 13% соответственно [9]. Вместе с тем, представители АР ГПП-1 показали достаточно неоднородные результаты в отношении снижения комбинированной конечной точки. Так, только в 2 из 8 исследований отмечалось снижение смертности от ССЗ: LEADER (лираглутид; 95% ОР 0,78 [0,66–0,93],  $p = 0,01$ ) и PIONEER-6 (пероральный семаглутид; ОР 0,49 [0,27–0,92],  $p = 0,03$ ); В свою очередь, в исследованиях SUSTAIN-6 (семаглутид) и REWIND (дулаглутид) было показано значительное снижение частоты риска нефатального инсульта на 39% и 24% соответственно и только в HARMONY OUTCOMES (албиглутид) частоты инфаркта миокарда на 25%. Также AMPLITUDE-O – единственное исследование, в котором наблюдалось значительное снижение риска СН на 39% на фоне терапии эфегленатидом [8].

Таким образом, исследования по оценке СС-исходов сахароснижающих препаратов позволили не только расширить медикаментозные возможности по лечению этих заболеваний у пациентов с СД 2 типа, но и легли в основу лечения ХСН и ХБП. Однако, следует помнить о неоднородности пациентов, участвовавших в перечисленных выше CVOT программах, отличавшихся по возрасту, длительности заболевания и состоявшимся коморбид-

ным заболеваниям, что определяет интерпретацию полученных результатов. По-прежнему остается не ясным более четкое формирование групп риска по развитию фатальных кардиоваскулярных и почечных состояний с целью более обоснованной интеграции препаратов этих классов в схему лечения и время начала терапии у пациентов с СД 2 типа. Следовательно, выявление значимых предикторов и факторов, ассоциированных преимущественно с атеросклерозом или СН и/или ХБП, имеет принципиальное значение с точки зрения персонализированной профилактики развития и прогрессирования этих заболеваний у пациентов с СД 2 типа.

**Целью данной работы** стал углубленный анализ клинико-лабораторных особенностей пациентов СД 2 типа и сопутствующими АССЗ, ХСН, ХБП с целью разработки предсказательных моделей развития этих заболеваний. Выявление предикторов высокого риска развития указанных осложнений могло бы помочь персонализировать сахароснижающую терапию и более обосновано интегрировать органопротективные классы препаратов в схему лечения с целью таргетной профилактики кардиоренальных осложнений и улучшения долгосрочного прогноза у больных с СД 2 типа.

Для достижения этой цели были выполнены следующие задачи:

1. На основании многофакторного анализа широкой панели клинико-лабораторных показателей пациентов с СД 2 типа были выделены наиболее значимые предикторы, ассоциированные с преимущественным риском развития АССЗ, ХСН или ХБП.
2. Разработаны прогностические модели развития АССЗ, ХСН и ХБП при СД 2 типа, проведена их качественная оценка путем определения специфичности и чувствительности с построением ROC-кривых.

## Материалы и методы

В период с 2022–2023 гг. проведено одномоментное обсервационное исследование на выборке пациентов с СД 2 типа, госпитализированных в городскую клиническую больницу им В. П. Демикова. Для включения в работу были отобраны случайным образом пациенты, которым проводилось необходимое обследование согласно стандартам и порядку оказания медицинской помощи с оценкой клинико-лабораторных и инструментальных данных. Оценивались основные клинические характеристики: возраст на момент включения в исследование и на момент манифестации СД, продолжительность СД. Антропометрические характеристики пациентов включали оценку роста, массы тела и расчет индекс массы тела. Анализ параметров углеводного обмена проводился по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c), глюкозы плазмы крови натощак (ГПН) и постпрандиальной глюкозы (ППГ). Оценка липидного профиля проводилась по уровню холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), холестерина липопротеидов высокой плот-



ности (ХС ЛВП) и триглицеридов (ТГ). Также оценивалась функция почек по расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле СКД-ЕРІ. Диагноз ХБП устанавливался при рСКФ менее 60 мл/мин/1,73м<sup>2</sup> на протяжении не менее 3-х месяцев. Выполнялись электрокардиографическое (ЭКГ) и эхокардиографическое (ЭХОКГ) исследование сердца.

Систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился в программах Jamovi и IBM SPSS Statistics 23 (IBM, USA). Проверка нормальности распределения количественных признаков выполнялась при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. При описании признаков использовали медиану с указанием межквартильного диапазона [25-й и 75-й перцентили]. Данные из совокупностей сравнивались с помощью критерия Манна-Уитни. Для сравнения качественных данных применялась таблица сопряженности по критерию  $\chi^2$  Пирсона и точному критерию Фишера.

Различия расценивались как статистически значимые при  $p < 0,05$ . Построение прогностической модели вероятности определенного исхода выполнялось при помощи метода логистической регрессии с обратным пошаговым исключением коллинеарных факторов, расчетом отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ).

## Результаты и обсуждение

В исследование было включено 1150 пациентов с установленным диагнозом СД 2 типа, госпитализированных в отделение эндокринологии ГБУЗ ГKB имени В. П. Демикова ДЗ г Москвы по поводу декомпенсации СД и для коррекции сахароснижающей терапии. Всем пациентам проводился активный диагностический поиск согласно утвержденным клиническим рекомендациям на предмет выявления АССЗ, ХСН и ХБП с оценкой клинко-лабораторно-инструментальных показателей. Средний возраст больных составил 65 [57; 74] лет, длительность СД – 8 [1; 15] лет. Обращало на себя внимание, что подавляющее число пациентов, вошедших в исследование, характеризовались тяжелой глюкозотоксичностью, медиана HbA1c составила 9,6 [7,9; 10,9] %, при этом HbA1c выше 7% имели 88,6% пациентов; выраженной дислипидемией, медиана ХС ЛПН составила 2,89 [2,04; 3,75] ммоль/л, нарушение липидного спектра регистрировалось в 69,8% случаев. Больше половины пациентов имели ожирение – 56%, медиана индекса массы тела (ИМТ) была равна 31,2 [26,3; 35,8] кг/м<sup>2</sup>.

Согласно полученным в результате анализа данным было установлено, что самым частым осложнением у пациентов СД 2 типа была ХСН, которая наблюдалась у 644 пациентов (56%), преобладающая часть имела сохранную ФВ (43,91%), в то время как ХСН со сниженной или умеренно сниженной ФВ (ХСНн/унФВ) составила лишь 12,09%. Медиана ФВ составила 56

[47; 61] %. Вторыми по частоте встречаемости среди стационарных больных были АССЗ, диагностированные у 574 (49,9%) участников, среди которых самым частым проявлением был перенесенный ранее ИМ, доля таких пациентов составила 24,7%, инсульта/ТИА – 18,9%, ЗАНК – 17%, стенокардии – 6%. ХБП регистрировалась у 550 (47,83%) пациентов, из которых 23,91% имели стадию заболевания С3а, 17,65% – С3б и у 6,26% регистрировалась тяжелая почечная недостаточность со снижением рСКФ менее 30 мл/мин/см<sup>2</sup>. Из всей когорты пациентов лишь у 22,55% не были выявлены осложнения со стороны ССС и почек.

Оценивая роль длительности СД 2 типа как самостоятельного, независимого фактора риска развития тяжелых кардиоренальных заболеваний, мы сопоставляли их распространенность у пациентов, страдающих СД 2 типа менее 5 лет (медиана длительности СД 0 [0;3] лет) и более 10 лет (медиана длительности СД – 15 [12; 20] лет). Была выявлена высокая частота встречаемости АССЗ, ХСН и ХБП у пациентов обеих групп, при этом обращал на себя внимание тот факт, что независимо от длительности СД более 25,22% больных характеризовались развернутой картиной кардиоренальных осложнений и сочетанием одновременно всех 3-х нозологий. При сравнительном анализе основных лабораторных и антропометрических параметров пациентов с большей и меньшей продолжительностью СД 2 типа нам не удалось выявить статистически значимых различий, несмотря на то, что пациенты характеризовались различной сердечно-сосудистой патологией, изолированной ХБП или сочетанием кардиоренальных состояний [9].

Для выявления предикторов развития указанных кардиоренальных осложнений у пациентов с СД 2 типа, наиболее достоверно предрасполагающих к развитию АССЗ, ХСН и ХБП, в многофакторный анализ были включены следующие клинко-лабораторные параметры: возраст пациентов, гендерная принадлежность, продолжительность СД, показатели HbA1c, ГПН, ППГ, параметры липидного метаболизма (ТГ, ХС ЛНП, ХС ЛВП), ИМТ, наличие АГ, ИБС, ФП. В результате были установлены клинические признаки, которые достоверно связаны со значительным повышением риска развития АССЗ, ХБП, ХСН. Эти параметры вошли в статистическую обработку с использованием метода одномерной логистической регрессии с предварительным пошаговым исключением коллинеарных (взаимосвязанных) факторов, который позволял определить степень влияния каждого отдельного взятого фактора на вероятность развития либо АССЗ, либо ХСН или ХБП у пациентов с СД 2 типа.

Согласно проведенному регрессионному анализу, такие факторы, как возраст старше 60 лет и наличие АГ, повышали риск развития всех трех кардиоренальных заболеваний, которые мы расценили как универсальные для пациентов с СД 2 типа. В дальнейшем для каждого самостоятельного заболевания были выделены дополнительные, специфичные параметры, которые доказали статистическую значимость и весомую роль

в качестве предикторов развития преимущественно АССЗ, ХСН или ХБП.

Так, предрасполагающими к развитию в первую очередь АССЗ стал ряд факторов: длительность СД более 10 лет (в 4 раза), наличие АГ (в 3,9 раза), возраст старше 60 лет (в 2 раза) и мужской пол (см. таблица 1). Таким образом, можно с уверенностью говорить, что АССЗ будут чаще развиваться у мужчин с высокой продолжительности СД 2 типа, старше 60 лет, страдающих артериальной гипертензией. Предрасполагающими к развитию ХСН стали сочетание таких факторов как: возраст старше 60 лет (в 4 раза), перенесенный ИМ (в 3,7 раза), наличие ФП (в 2,9 раза), наличие АГ (в 2,4 раза), ожирение (в 2,2 раза) и женский пол (см. таблица 2). Таким образом, ожидать развития ХСН при СД 2 типа следует чаще у женщин старше 60 лет, перенесших ИМ или с ФП, страдающих ожирением и артериальной гипертензией. На сегодняшний день существуют достаточно противоречивые данные, указывающие на связь ген-

дерной принадлежности с развитием кардиоваскулярных осложнений. Так, в работе Ballotari P. и соавт (n=24348, период наблюдения 3 года) было показано, что риск развития инсульта и ХСН был сопоставим у обоих полов, в то время как вероятность развития ИМ была выше у лиц женского пола (ОР 1,81; 95% ДИ: 1,27–2,59) по сравнению с мужчинами (ОР 1,48; 95% ДИ 1,10–1,99). В исследовании Kornelius E. et al. (n=8916), было продемонстрировано, что мужской пол более уязвим в развитии АССЗ и их осложнений – ИБС и инсульта, по сравнению с женским (ОР 1,40; 95% ДИ: 1,28–1,54). Наконец, Фремингемское исследование установило взаимосвязь ХСН с гендерной принадлежностью, показав, что у мужчин с СД 2 типа в 2 раза, а у женщин в 5 раз выше риск развития ХСН по сравнению с общей популяцией. По данным нашего анализа и построенной предикторной модели, женский пол ассоциировался с повышением шансов развития ХСН и/или ХБП, в то время как мужской пол был связан с развитием АССЗ.

**Таблица 1.**  
**Факторы, повышающие шансы АССЗ у пациентов с СД 2 типа по данным анализа пошаговой логистической регрессии**

	Фактор	$\beta$	ОШ	ДИ	p
АССЗ	Длительность СД > 10 лет	1,4255	<b>4,16</b>	95% (3,01–5,76)	<0,001
	АГ	1,3670	<b>3,92</b>	95% (2,17–7,08)	<0,001
	Возраст > 60	0,7515	<b>2,12</b>	95% (1,46–3,06)	<0,001
	Мужской пол	0,4791	<b>1,61</b>	95% (1,14–2,26)	<0,006

\*Площадь под ROC-кривой, которая соответствовала взаимосвязи прогноза АССЗ и показатели логистической регрессионной функции, составила 0,77±0,16 с 95% ДИ: 0,74–0,80. Пороговое значение функции Р (1) в точке cut-off составляло 0,5. Значения функции, равные или превышающие данное значение, соответствовали прогнозу наличия АССЗ. Чувствительность и специфичность метода составили 71,5% и 72% соответственно. Полученная модель была статистически значимой (p<0,001).

**Таблица 2.**  
**Факторы, повышающие шансы ХСН у пациентов с СД 2 типа по данным анализа пошаговой логистической регрессии**

	Фактор	$\beta$	ОШ	ДИ	p
ХСН	Возраст > 60 лет	1,3995	<b>4,05</b>	95% (2,70–6,06)	<0,001
	ИМ	1,3129	<b>3,71</b>	95% (2,58–5,33)	<0,001
	ФП	1,0753	<b>2,93</b>	95% (1,79–4,78)	<0,001
	АГ	0,8961	<b>2,45</b>	95% (1,29–4,65)	<0,006
	Ожирение	0,8210	<b>2,27</b>	95% (1,57–3,28)	<0,001
	Женский пол	0,4597	<b>1,58</b>	95% (1,09–2,28)	<0,014

\*Площадь под ROC-кривой, которая соответствовала взаимосвязи прогноза ХСН и показатели логистической регрессионной функции, составила 0,88±0,11 с 95% ДИ: 0,85–0,90. Пороговое значение функции Р (1) в точке cut-off составляло 0,5. Значения функции, равные или превышающие данное значение, соответствовали прогнозу наличия ХСН. Чувствительность и специфичность метода составили 81,7% и 77% соответственно. Полученная модель была статистически значимой (p<0,001).

**Таблица 3.**  
**Факторы, повышающие шансы ХБП у пациентов с СД 2 типа по данным анализа пошаговой логистической регрессии**

	Фактор	$\beta$	ОШ	ДИ	p
ХБП	Возраст > 60 лет	0,8605	<b>2,36</b>	95% (1,61–3,47)	<0,001
	ХСН	0,6213	<b>1,86</b>	95% (1,35–2,55)	<0,001
	Женский пол	0,487	<b>1,62</b>	95% (1,16–2,26)	<0,004
	ИМ	0,4418	<b>1,55</b>	95% (1,12–2,16)	<0,008
	Длительность СД > 10 лет	0,3664	<b>1,44</b>	95% (1,03–2,08)	<0,03

\*Площадь под ROC-кривой, которая соответствовала взаимосвязи прогноза ХСН и показатели логистической регрессионной функции, составила 0,79±0,16 с 95% ДИ: 0,76–0,82. Пороговое значение функции Р (1) в точке cut-off составляло 0,5. Значения функции, равные или превышающие данное значение, соответствовали прогнозу наличия ХСН. Чувствительность и специфичность метода составили 72,8% и 78,7% соответственно. Полученная модель была статистически значимой (p<0,001).

Предикторами развития ХБП у пациентов СД 2 типа стали: возраст старше 60 лет (в 2,3 раза), наличие ХСН (в 1,8 раза), женский пол, перенесенный ИМ, а также длительность СД более 10 лет. Таким образом, предсказать развитие ХБП у пациентов с СД оказалось сложнее, и, по нашим данным, в основном возраст старше 60 лет в 2 раза повышал риск ХБП, чаще у женщин, страдающих ХСН или после перенесенного ИМ, при высокой продолжительности СД 2 типа. Интересно, что наличие ожирения у проанализированных пациентов с СД 2 типа повлияло на шансы развития только ХСН, но не достигло достоверной значимости в развитии АССЗ и ХБП. Кроме того, шансы развития ХСН не зависели от длительности СД и были схожими для всех пациентов, что подтверждает данные о том, что ХСН чаще всего первое и самое раннее осложнение при СД 2 типа, в то время риски развития АССЗ и ХБП будут в разы повышаться по мере увеличения продолжительности основного заболевания.

### Обсуждение

На основании анализа антропометрических, метаболических, клинических, гемодинамических и др. факторов нами были построены прогностические модели с последующим выделением наиболее значимых предикторов, повышающих риск развития АССЗ, ХСН или ХБП у пациентов с СД 2 типа. Каждая построенная прогностическая модель показала достаточно высокие значения чувствительности и специфичности, которые соответствовали более 70%, что обеспечивает высокую статистическую значимость для каждой выделенной модели. На основании полученных данных универсальными в отношении риска развития всех трех хронических кардиоренальных заболеваний при СД 2 типа были два фактора: возраст старше 60 лет и наличие АГ. Указанные данные и сделанные выводы согласуются с результатами зарубежных исследований, проведенных в Пакистане (ОШ 4,22; 95% ДИ: 3,09–5,75), Тайване (ОШ 2,95; 95% ДИ: 2,19–3,97) и Швеции (ОШ 3,10; ДИ 2,53–3,8), в которых возраст пациентов старше 60 лет ассоциировался с развитием СС-катастроф более чем в 2 раза. Дополнительными, помимо универсальных, достоверно значимыми предикторами повышения шансов развития заболеваний атеросклеротического характера стали: длительность СД более 10 лет, мужской пол; а для ХСН: перенесенный ИМ, наличие ФП, женский пол. Наличие ожирения повышало шансы развития ХСН более чем в 2,2 раза, но не ассоциировалось с АССЗ и ХБП. Важно отметить, что шансы развития ХСН в равной степени сохранялись высокими независимо от длительности СД 2 типа, в то время как длительность СД тесно ассоциировалась с развитием АССЗ и ХБП. На основании наших данных были также выделены предикторные параметры, позволяющие предсказать повышение риска развития ХБП у пациентов с СД. Помимо 2-х универсальных факторов были выделены: ХСН или ИМ в анамнезе, женский пол, и продолжительность СД 2 типа более 10 лет.

Одним из главных компонентом кардио-рено-метаболического континуума и самым распространенным хроническим заболеванием является ожирение, особенно часто ассоциированное с СД 2 типа и ССЗ. В исследовании Lavie CJ и соавт. было показано, что увеличение ИМТ на 1 единицу повышает вероятность ишемического и геморрагического инсульта на 4% и на 6% соответственно. А по данным Din-Dzietham R, увеличение массы тела на 10 кг ассоциировалось с повышением риска ИБС на 12%, а согласно результатам Framingham Heart Study, на каждый 1 кг/м<sup>2</sup> прироста ИМТ риск СН увеличивался на 5% у мужчин и на 7% у женщин. Также по некоторым эпидемиологическим работам 32–49% пациентов, страдающих ХСН, имеют ожирение, а 31–40% — избыточную массу тела. Однако многочисленные исследования за последние три десятилетия показали настолько противоречивые данные о роли ожирения в сердечно-сосудистом и ренальном прогнозе, что привели к описанию и широкому обсуждению «парадоксов ожирения». Полученные нами данные согласуются с результатами ряда крупных работ зарубежных исследователей. Так, согласно Rawshani A и соавт., ожирение являлось сильнейшим ФР развития ХСН, но не была доказана роль повышенной массы тела в развитии ИМ и инсульта [10]. Аналогичным образом, Morkedal B. и соавт. показали, что ожирение имеет высокую корреляционную зависимость с ХСН, однако в отношении развития ОИМ статистически достоверной разницы между пациентами с ожирением и нормальной массой тела получено не было (ОР 1,1; 95% ДИ: 0,9–1,4). По нашим данным, ИМТ выше 30 кг/м<sup>2</sup> увеличивало шансы развития ХСН у пациентов с СД 2 типа в 2,27 раза ( $p < 0,001$ ), однако не была выявлена взаимосвязь между ИМТ с АССЗ или ХБП.

Довольно неожиданной и интересной для нас находкой стало то, что метод логистической регрессии не позволил получить подтверждение существенной значимости ни одного из метаболических факторов, отражающих состояние углеводного и липидного обменов. Ни уровни ТГ, ни ХС ЛНП или ХС ЛВП, ни параметры HbA1c, ГПН ни постпрандиальная гипергликемия не продемонстрировали значимого влияния на риски развития АССЗ, ХСН либо ХБП и не вошли в перечень предикторов развития ни для одного из кардиоренальных заболеваний. Во всех 3-х построенных предсказательных моделях риск развития АССЗ, ХСН и ХБП не зависел от степени гипергликемии и дислипидемии. Более того, проведенный нами пошаговый анализ роли гликемических показателей не показал на каждый 1% повышения уровней HbA1c, ГПН на 1 ммоль/л, ППГ на 1 ммоль/л, у пациентов с СД 2 типа повышения шансов развития АССЗ, ХСН и ХБП (уровень достоверности  $p > 0,05$ ). Однако все же подчеркнем, что особенностью нашей выборки пациентов, вошедших в анализ, было наличие выраженной гипергликемии и тяжелой декомпенсации СД, которые стали причиной госпитализации пациентов



в стационар. Практически все пациенты характеризовались тяжелой гипергликемией: медиана HbA1c была равна 9,6 [7,9; 10,9]%, что почти на 3% выше от рекомендованного показателя для большинства пациентов с СД, что уже сопряжено с высоким риском преждевременной летальности. Усредненный целевой уровень HbA1c <7,0% имели всего лишь 11,3% участников, однако с учетом их очень высокого сердечно-сосудистого риска персонифицированная цель могла быть и выше для этих пациентов. Из чего следует, что все пациенты, подвергнутые анализу, не имели должного гликемического контроля. Ограничением нашего исследования является и отсутствие данных о количестве и частоте гипогликемических событий, что ограничивает возможности точного анализа роли гликемического фактора в развитии АССЗ, ХСН и ХБП и не позволяет делать окончательные выводы.

В целом, полученные результаты согласуются с выводами многих зарубежных исследователей, в частности, такие крупные рандомизированные исследования, как UKPDS, ADVANCE, VADT, не показали достоверного снижения макрососудистых осложнений между группами строго и неинтенсивного контроля углеводного обмена. В более поздних исследованиях на больших когортах пациентов не была показана корреляция между уровнем HbA1c и развитием ХСН. Тем не менее, более высокая распространенность тяжелой коморбидной патологии, в частности АССЗ, ХСН и ХБП, у больных СД 2 типа не вызывает сомнений и не позволяет нивелировать роль глюкоотоксичности и вклад хронической гипергликемии в развитии кардиоренальных осложнений. Кроме того, нет сомнений, что важнейшим ФР развития атеросклероза и ИБС является дислипидемия, которая в нашем анализе не доказала значимости. Так, в известном Фремингемском исследовании только повышение уровня общего холестерина более 6,76 ммоль/л ассоциировалось с 2-кратным повышением риска развития ИБС, а в работе UKPDS было продемонстрировано, что повышение ХС ЛПНП было сильнейшим предиктором развития ИБС. Также, согласно данным Kaze A. D. и соавт., «метаболическая триада» независимо от других факторов риска ССЗ ассоциировалась с повышенным риском смерти от ИБС, инсульта, а также госпитализацией по поводу острого коронарного синдрома. Еще раз напомним, что пациенты, включенные в настоящий анализ, относились к очень высокому сердечно-сосудистому риску, что определяет целевые уровни липидных показателей, например, уровень ХС ЛНП должен быть менее 1,4 ммоль/л. Отметим, что, помимо выраженной глюкозотоксичности, пациенты характеризовались дислипидемией, с основными показателями, выходящими за пределы целевых значений. Однако использованная нами модель логистической регрессии показала лишь статистически недостоверное повышение шансов развития АССЗ на 21% при наличии дислипидемии,

так же, как не выявила взаимосвязи с риском развития ХСН и ХБП. Возможно, полученные результаты обусловлены эффектами липидмодифицирующей терапией, которую получали все пациенты, несмотря на недостижение жестких терапевтических целей.

Обсуждая роль продолжительности СД 2 типа в развитии кардиоренальных осложнений, в частности длительности СД более 10 лет, мы обнаружили убедительную корреляцию с 4-х кратным ( $p < 0,001$ ) повышением шансов развития АССЗ и риска развития ХБП в 1,44 раза ( $p < 0,001$ ), в то время как статистически достоверной взаимосвязи с ХСН установлено не было. Если влияние продолжительности заболевания не обусловлено негативной ролью нарушений метаболических факторов, то, по-видимому, есть необходимость более углубленно изучать патогенетические нарушения свойственные СД 2 типа. Мы можем предполагать, что механизмы, обуславливающие непрерывную прогрессию СД 2 типа лежат в основе развития и прогрессии кардиоренальных осложнений, в первую очередь атеросклеротического генеза. Чаще всего обсуждается и имеет наивысшую доказательность роль инсулинорезистентности и гиперинсулинемии в развитии сердечно-сосудистой коморбидности и ХБП, однако требуется дополнительное изучение роли инкретиновых дефектов, гиперглюкагонемии и другой гормональной дисрегуляции в развитии обнаруженных закономерностей.

Обращает на себя внимание убедительно доказанная роль системной гемодинамики и повышения артериального давления в развитии всех сердечно-сосудистых заболеваний и ХБП. Несмотря на то, что практически все пациенты СД, включенные в анализ, характеризовались АГ и им рекомендовали терапию блокаторами РААС, не многие достигали и удерживали целевой контроль АД. Конечно, анализируя стационарный сегмент реальной клинической практики, мы должны учитывать предполагаемую некомплаентность пациентов по выполнению врачебных рекомендаций и приему медикаментозных препаратов. Полученные нами данные еще раз доказывают чрезвычайно значимую роль АГ и расценили этот фактор как универсальный предиктор развития кардиоренальных осложнений. Наличие АГ статистически достоверно повышало шансы развития АССЗ в 3,92 раза ( $p < 0,001$ ), ХСН в 2,45 раза ( $p < 0,001$ ). Следует подчеркнуть, что все пациенты с ХБП (100%) имели в анамнезе АГ, что делает невозможным включение этого параметра в регрессионный анализ, но убедительно доказывает роль повышенного АД в развитии почечной дисфункции. Крупный метаанализ 18 рандомизированных контролируемых исследований, включающих 15924 участников с ХБП, показал, что более интенсивное снижение АД (со 148 до 132 мм рт. ст.) приводит к значительному снижению смертности от всех причин на 14% (ОШ 0,86 [95% ДИ, 0,76–0,97];  $P = 0,01$ ) по сравнению с менее интенсивным контролем этого фактора (от 148 до 140 мм рт. ст.) [11]. По данным метаанализа Bangalore

и соавт., систолическое артериальное давление (САД)  $\leq 135$  мм рт. ст. у пациентов с СД 2 типа или с нарушенной гликемией натощак коррелировало со снижением риска нефропатии и инсульта, а также смертностью от всех причин по сравнению с САД  $\leq 140$  мм рт. ст. В другой работе повышение САД на каждые 20 мм рт. ст и ДАД на 10 мм рт. ст выше нормы ассоциировалось с 2-кратным повышением риска развития СС патологии у пациентов в возрастной группе 40–70 лет. В свою очередь в работе UKPDS было убедительно доказано, что уровень АД у пациентов с СД2 типа имеет высокую корреляцию с развитием макрососудистых осложнений. Результаты исследования показали, что повышение САД на каждые 10 мм рт. ст было связано с повышением риска развития любых осложнений СД и смерти, связанный с ним на 12% и 15% соответственно, ИМ на 11% и на 13% микрососудистых осложнений. Таким образом, наличие АГ значительно отягощает течение СД 2 типа и ассоциировано с развитием осложнений со стороны как ССС, так и почек и требует раннего и интенсивного контроля.

На сегодняшний день в литературе достаточно данных, которые показали тесную взаимосвязь между СД 2 типа, ССЗ и ХБП. Эти состояния взаимно отягощают друг друга и при сочетании ассоциированы с более тяжелым течением и кратно повышают летальные риски. Согласно проведенному нами анализу при наличии ХБП шансы ХСН или АССЗ увеличивались в 1,86 ( $p < 0,001$ ) раза и в 1,55 раза ( $p < 0,008$ ) соответственно, что согласуется с многочисленными

исследованиями как отечественных, так и зарубежных исследователей.

## Заключение

На сегодняшний день результаты многочисленных исследований убедительно продемонстрировали, что СД 2 типа с момента установления диагноза является мощнейшим фактором риска развития сердечно-сосудистых катастроф и ХБП. Некоторые сахароснижающие препараты (иНГЛТ2 типа, АР ГПП-1) показали благоприятное влияние на такие значимые, фатальные и ассоциированные с высокой инвалидностью заболевания, как АССЗ, ХСН или ХБП. Следовательно, для клиницистов особенно важно раннее выявление определяющих ФР к развитию осложнений со стороны кардиоренальной систем с целью более ранней персонализированной профилактики развития этих осложнений. В нашей работе такие факторы, как возраст старше 60 лет и АГ, были универсальными ФР развития всех 3-х оцениваемых нозологий у пациентов с СД 2 типа. Женский пол ассоциировался с развитием ХСН или ХБП, в то время как мужчины имели более высокие шансы АССЗ. Также, согласно проведенному нами анализу, длительность СД ассоциировалась с развитием АССЗ, ХБП, но было отмечено, что пациенты с СД 2 типа независимо от показателя HbA1c и длительности СД имеют высокие шансы ХСН, что требует особого внимания с момента установления СД.

## Литература/References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И. И. Дедова, М. В. Шестаковой, А. Ю. Майорова. – 11-й выпуск. – М.: 2023. doi: <https://doi.org/10.14341/DM13042>
2. Schuett K, Marx N, Lehrke M. The Cardio-Kidney Patient: Epidemiology, Clinical Characteristics and Therapy. *Circ Res.* 2023 Apr 14;132(8):902–914. Epub 2023 Apr 13. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321748.
3. Almourani R, Chinnakotla B, Patel R, Kurukulasuriya LR, Sowers J. Diabetes and Cardiovascular Disease: an Update. *Curr Diab Rep.* 2019 Dec 11;19(12):161. doi: 10.1007/s11892-019-1239-x.
4. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E, Denaxas S, Pujades-Rodriguez M, Gale CP, et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1.9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:105–113. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70219-0.
5. Davis TME, Coleman RL, Holman RR, UKPDS Group Prognostic significance of silent myocardial infarction in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) 79. *Circulation.* 2013;127:980–987. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000908.
6. Birkeland KI, Bodegard J, Eriksson JW, Norhammar A, Haller H, Linsén GCM, et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: A large multinational cohort study. *Diabetes Obes Metab.* 2020 Sep;22(9):1607–1618. Epub 2020 Jun 3. doi: 10.1111/dom.14074.
7. Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, Bellastella G, Maiorino MI, Esposito K. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular outcomes in patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of 11 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:236. doi: 10.1186/s12933-021-01430-3
8. Giugliano D, Scappaticcio L, Longo M, Caruso P, Maiorino MI, Bellastella G, et al. GLP-1 receptor agonists and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis of eight CVOTs. *Cardiovasc Diabetol.* 2021;20:189. doi: 10.1186/s12933-021-01366-8.
9. Т. Ю. Демидова, М. Я. Измайлова. Структура распространенности сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа стационарного звена. *Терапия.* 2022; 8(8): 20–31. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2022.8.20-31>
10. Rawshani A, Rawshani A, Franzén S, Sattar N, Eliasson B, Svensson AM, Zethelius B, Miftaraj M, McGuire DK, Rosengren A, Gudbjörnsdóttir S. Risk Factors, Mortality, and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2018 Aug 16;379(7):633–644. doi: 10.1056/NEJMoa1800256.
11. Malhotra R, Nguyen HA, Benavente O, Mete M, Howard BV, Mant J, Odden MC, Peralta CA, Cheung AK, Nadkarni GN, et al. Association between more intensive vs less intensive blood pressure lowering and risk of mortality in chronic kidney disease stages 3 to 5: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2017;177:1498–1505. doi: 10.1001/jamainternmed.2017.4377

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Демидова Татьяна Юльевна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: [t.y.demidova@gmail.com](mailto:t.y.demidova@gmail.com) ORCID iD 0000-0001-6385-540X.

**\*Измайлова Марьям Ярагевна** — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. ORCID: 0000-0002-1385-0245. E-mail [maremizm@gmail.com](mailto:maremizm@gmail.com)

\* Автор, ответственный за контакт с редакцией [maremizm@gmail.com](mailto:maremizm@gmail.com)

**Рукопись получена** 12.02.2024. **Рецензия получена** 13.03.2024. **Принята к публикации** 28.03.2024.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests

**Tatiana Yu. Demidova** — D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: [t.y.demidova@gmail.com](mailto:t.y.demidova@gmail.com) ORCID: 0000-0001-6385-540X

**\*Maryam Y. Izmailova** — assistant at the Department of Endocrinology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow Russia., ORCID: 0000-0002-1385-0245

\*Corresponding author: [maremizm@gmail.com](mailto:maremizm@gmail.com)

**Received:** 12.02.2024 **Revision Received:** 13.03.2024 **Accepted:** 28.03.2024