

# Современная модель для прогнозирования сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

## Комментарий специалиста



**Маньковский Борис Никитич**  
член-корреспондент НАМН Украины,  
доктор медицинских наук, профессор,  
Заслуженный деятель науки и техники  
Украины, заведующий кафедрой диа-  
бетологии Национальной медицинской  
академии последипломного образования  
имени П.Л. Шупика

Статью «Современная модель для прогнозирования сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа», опубликованную в журнале *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* и представленную вниманию наших читателей, комментирует профессор Борис Никитич Маньковский.

**Насколько важны для современной диабетологии результаты, полученные в исследованиях ADVANCE и приведенные в публикации? Какое значение они имеют для клинической практики?**

Современная медицина вообще, эндокринология и диабетология в частности, естественно, должны основываться в своей практике на доказательную медицину. Речь идет о данных и результатах, полученных при проведении крупных многоцентровых исследований. Желательно, чтобы такие исследования изучали влияние какого-либо вида терапии на так называемые жесткие конечные точки, т.е. кардиоваскулярную и общую смертность, риск развития инфаркта миокарда, инсульта и других осложнений какого-либо заболевания. В диабетологии за последнее время проведено не так много подобных крупных исследований. Среди них – исследование DCCT для сахарного диабета 1-го типа, исследование UKPDS для сахарного диабета 2-го типа, а также исследования, представленные одновременно несколько лет назад: ACCORD, VADT (так называемое исследование администрации ветеранов) и, конечно же, исследование ADVANCE. Именно исследование ADVANCE является наиболее важным с позиций доказательной медицины. Его значение объясняется несколькими аспектами. Во-первых, это исследование включало наибольшее количество больных – более 11 140 человек. Во-вторых, в исследовании ADVANCE изучалось влияние определенного вида терапии (терапия, основанная на Диабетон MR)

## Резюме

**Обоснование:** Существующие шкалы для оценки сердечно-сосудистого (СС) риска не являются оптимальными для различных популяций пациентов, страдающих диабетом. Таким образом, существует постоянная потребность в разработке новых шкал для достоверной оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и обеспечения гибкости стратегий для адаптации в различных условиях. В данной работе представлена современная модель для прогнозирования СС риска у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа.

**Дизайн и методы:** Данные 4,5-летнего периода наблюдения за группой пациентов в рамках исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease: preterax and diamicron-MR controlled evaluation) были использованы для оценки коэффициентов для значимых прогностических параметров ССЗ с применением моделей Кокса. Аналогичные модели Кокса были использованы для установления 4-летнего риска ССЗ у 7168 участников, ранее не страдавших ССЗ. Применимость модели была проверена на той же выборке для другого массива данных.

**Результаты:** В течение периода наблюдения было зарегистрировано в общей сложности 473 серьезных СС события. Возраст на момент постановки диагноза, известная длительность диабета, пол, пульсовое давление, лечение по поводу артериальной гипертензии, фибрилляция предсердий, ретинопатия, HbA<sub>1c</sub>, соотношение альбумин/креатинин в моче и уровень холестерина за исключением ЛПВП в начале исследования были значимыми прогностическими параметрами СС событий. Модель, разработанная с использованием этих прогностических параметров, отображает допустимую дискриминацию (с-статистика: 0,70) и хорошую калибровку при внутренней проверке. Внешняя применимость модели была опробована на независимой группе лиц с СД 2 типа, для которой была продемонстрирована подобная дискриминация (с-статистика: 0,69).

**Выводы:** Серьезные СС события в современной популяции пациентов с СД 2 типа могут быть предсказаны на основе регулярно измеряемых клинических и биологических изменений. Представленная модель может использоваться для количественной оценки рисков и определения интенсивности лечения пациентов с СД.

Превентивное лечение сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в значительной мере основано на методах создания моделей для оценки «абсолютного риска» будущих сердечно-сосудистых (СС) событий с целью обоснования решений о терапевтических подходах [1]. Модели риска были разработаны для общей популяции и отдельно для лиц с сахарным диабетом (СД) [2, 3]. Однако данные модели риска часто не являются оптимальными для применения в другой популяции, отличимой от той, для которой они были созданы [3–5].

Таким образом, существует постоянная потребность в разработке инструментов прогнозирования риска, которые будут достоверно оценивать риск ССЗ и обеспечат гибкость для адаптации в различных экономических и географических условиях. В частности, модель должна позволять эволюцию в лечебной практике и принимать во внимание совокупность показателей гликемии.

Данные многоцентрового международного клинического исследования ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular disease:

preferax and diamicon-MR controlled evaluation) [6, 7] делают возможным создание новых моделей для прогнозирования СС риска у пациентов с СД.

## Дизайн и методы исследования

ADVANCE – это факториальное рандомизированное исследование, проведенное в 215 клинических центрах 20 стран, в котором определяли влияние снижения артериального давления (на фоне терапии Нолипрелом-форте vs плацебо) и интенсивного контроля гликемии (на основе Диабетона MR vs плацебо) на частоту возникновения микро- и макрососудистых осложнений у 11 140 больных СД 2-го типа в возрасте 55 лет и старше, с диагностированным СД в возрасте 30 лет и старше и у которых был, по крайней мере, один фактор риска развития СС патологии.

Определение риска СС3 было проведено для 7168 участников (53,6% мужчин), не страдающих СС3 в начале исследования.

Проведение исследования было одобрено комитетом по этике в каждом из центров, все участники предоставили письменное информированное согласие.

В анализе были использованы исходные уровни прогностических параметров. Пациенты были классифицированы на курящих и некурящих. Пульсовое давление (ПД, мм рт. ст.) определяли как разницу между систолическим (САД) и диастолическим (ДАД) артериальным давлением, а среднее АД (срАД) вычисляли как ДАД + ПД/3. Содержание холестерина определяли как содержание общего холестерина (ОХС) за вычетом холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), а соотношение липидов составляло ОХ/ХС ЛПВП.

Ретинопатия определялась как наличие в настоящее время или в анамнезе типичных изменений, связанных с СД, независимо от уровня тяжести или предшествующей лазерной терапии; фибрилляцию предсердий – как имеющиеся на текущий момент или в анамнезе показатели фибрилляции предсердий на электрокардиограмме (ЭКГ) на момент начала исследования. Данные о применении препаратов – по сообщениям пациентов.

Под СС3 подразумевалось фатальный или нефатальный инфаркт миокарда (ИМ), или инсульт, или смерть от СС причин [6–8]. Результаты были закодированы в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) и централизованно проверены независимым комитетом по оценке ожидаемых результатов (конечных точек).

## Группа валидации

DIABHYCAR (The non-insulin-dependent diabetes, hypertension, microalbuminuria or proteinuria, cardiovascular events, and ramipril study – Исследование инсулин-зависимого СД, артериальной гипертензии, микроальбуминурии или протеинурии, СС событий и рамиприла) представляло собой клиническое испытание рамиприла у лиц с СД 2-го типа, проведенное в 16 странах в период между 1995 и 2001 гг. [9]. Из 4912 участников, прошедших рандомизацию, у 3711 не было СС заболеваний в анамнезе к началу исследования. Среди них 1836 имели полные данные, пригодные для подтверждения достоверности. В рамках

## Комментарий специалиста

на жесткие конечные точки. В-третьих, во время исследования применялись наиболее современные методы лечения, изучалась их эффективность и, что очень важно, безопасность. Четвертый аспект, свидетельствующий о важности исследования ADVANCE для современной диабетологии и клинической практики, заключается в том, что в исследовании были получены данные, говорящие о риске развития осложнений сахарного диабета и о том, с помощью каких подходов можно снизить риск их развития. Учитывая, что ADVANCE является на сегодня самым крупным исследованием в области диабетологии, наша практика лечения пациентов, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, в обязательном порядке должна основываться на подходах и опираться на результаты, полученные в ходе этого исследования. Ведь оно не только продемонстрировало эффективность и безопасность определенных подходов в лечении больных сахарным диабетом 2-го типа, но и предоставило ряд других очень важных данных. К примеру, было достигнуто снижение риска развития микро- и макрососудистых осложнений на 10% ( $p < 0,013$ ), снижение сердечно-сосудистой смертности на 12% ( $p < 0,12$ ), снижение общей смертности на 7% ( $p < 0,28$ ), выраженное снижение риска микрососудистых осложнений, нефропатии на 21% ( $p < 0,006$ ) и макроальбуминурии на 30% ( $p < 0,001$ ). По результатам исследования ADVANCE была создана модель прогнозирования кардиоваскулярного риска.

### В чем, по Вашему мнению, заключаются преимущества применения модели прогнозирования сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа?

В этой модели показано, что в развитии кардиоваскулярного риска играют роль не только общеизвестные факторы, такие как возраст и пол больного. Всем известно, что с возрастом этот риск возрастает; риск выше у мужчин, чем у женщин. Представленная нашему вниманию модель предусматривает также такие факторы, на которые мы не привыкли обращать внимание. Например, пульсовое артериальное давление или холестерин невысокой плотности. То есть, предложенная модель предполагает, что врач должен уделять внимание не только показателям систолического и диастолического давления, уровню общего холестерина и всех видов холестерина низкой плотности (за исключением так называемого «хорошего» холестерина липопротеидов высокой плотности). Конечно, для нас, диабетологов, играет важную роль включение в эту модель уровня гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ). Исследование еще раз показало, что возрастание  $HbA_{1c}$  на 1% сопряжено с повышением риска кардиоваскулярной заболеваемости и смертности на 11%.

## Комментарий специалиста

**Какое значение имеет предлагаемая модель прогнозирования сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа для уменьшения кардиоваскулярной заболеваемости и смертности в данной популяции?**

Эта модель играет важную роль для прогнозирования сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом 2-го типа. Благодаря ей пациент может самостоятельно рассчитывать для себя такой риск. Тем более, использовать модель можно (и необходимо) на врачебном приеме, чтобы понять, насколько высоким является кардиоваскулярный риск для конкретного пациента. Он рассчитывается в процентах на ближайшие 4 года. Сообщив пациенту о высокой или очень высокой вероятности сердечно-сосудистого события в ближайшее время, врач может более активно мотивировать пациента принять все меры для уменьшения этого риска, а в конечном итоге – для уменьшения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Следует отметить, что этот риск – не статичное понятие. Мы можем его модифицировать. Ведь на прогноз влияют не только факторы, на которые мы не можем воздействовать (например, возраст или пол), но и факторы, поддающиеся модификации (артериальное давление, показатель липидного обмена, уровень глюкозы в крови, курение). Все эти факторы могут быть изменены. Врач наглядно может продемонстрировать пациенту, почему риск кардиоваскулярного заболевания для него высок и насколько он снизится при условии снижения уровня  $HbA_{1c}$ , снижения артериального давления, изменения ряда других показателей. Показатель оценки риска по данной модели влияет на интенсивность профилактической терапии. Пациент видит: чем более активно он лечится, чем интенсивнее снижаются корректируемые показатели – тем более оптимистичным становится прогноз в его конкретном случае. Я считаю, что подобные модели должны применяться в каждом врачебном кабинете при обследовании всех больных сахарным диабетом 2-го типа. Такая модель не одна, их несколько, в частности, одна из них разработана на основе исследования UKPDS. Однако модель ADVANCE на сегодня является наиболее оптимальной: она самая современная, так как была создана в результате масштабного исследования в течение длительного времени и, на мой взгляд, является наиболее апробированной.

**Каков механизм ее внедрения и перспективы использования, в частности – в рамках отечественной системы здравоохранения?**

Мне кажется, на основании этой модели можно (и очень желательно) разработать «калькулятор риска», который должен быть на рабочем столе каждого эндокринолога, терапевта, кардиолога, оказывающего помощь больным сахарным диабетом 2-го типа. Наша задача – сделать так, чтобы в резуль-

DIABHYCAR применяли определения СС заболеваний, сходные с таковыми для ADVANCE. Все результаты были централизованно проверены комитетом по оценке конечных точек. За 4 года наблюдения в рамках DIABHYCAR были зафиксированы 183 СС события.

## Статистический анализ

Для установления связи прогностических параметров с произошедшими в течение первых 4,5 лет периода наблюдения (75-й процентиль) СС событиями в рамках ADVANCE (группа АД) были использованы модели регрессии Кокса [10]. Этот срок был выбран во избежание возможного непропорционального влияния на параметр оценки большей продолжительности жизни некоторых участников.

Прогностическими параметрами считались: возраст пациента на момент постановки диагноза СД, длительность диагностированного СД, пол, значения САД, ДАД, срАД, ПД, содержание ОХС, ХС ЛПВП и холестерина за исключением холестерина высокой плотности, соотношение липидов и триглицеридов, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии, отношение окружности талии к окружности бедер, прием антигипертензивных препаратов (т. е. лечение артериальной гипертензии), прием статинов, курение, ретинопатия, фибрилляция предсердий (в прошлом или настоящем), логарифмические изменения отношения альбумин/креатинин в моче (ОАК) и содержание креатинина в сыворотке крови (КС), гликозилированный гемоглобин ( $HbA_{1c}$ ), уровень глюкозы крови натощак и режимы лечения (снижения АД и контроля гликемии) как результат рандомизации. После применения пошагового подхода [11] и стандартной проверки модели [12] были выбраны прогностические параметры для включения в окончательную модель. В качестве прогностического параметра АД, когда более чем один показатель был достоверным в одномерных моделях, в многофакторную модель вводили прогностический параметр с наибольшим эффектом по  $-2\log L$ . В окончательную модель включался прогностический параметр, связанный с наименьшим информационным критерием Акаике. Аналогичный подход был использован при выборе между антропометрическими переменными, а также исходными значениями  $HbA_{1c}$  и глюкозы крови натощак. Было также проверено влияние фактора пола, режимов антигипертензивного лечения и показателей АД.

**Валидация модели.** Калибровка была оценена с помощью теста Хосмера и Лемешоу (Hosmer and Lemeshow – HL) [13]. Дискриминацию оценивали по площади под рабочей характеристической кривой (AUC). Для внутренней проверки моделей использовали выборку из 1000 образцов, сформированную методом бутстрепа. Модель также оценили и сравнивали с доступными в настоящее время моделями риска [14, 15] в рамках DIABHYCAR. Путем определения пунктов для каждого прогностического параметра была разработана таблица показателей 4-летнего риска на основе окончательной модели Кокса [16]. Все анализы проводились с использованием программного обеспечения SAS/STAT, v.9.1 (SAS Institute Inc, Кэри, Северная Каролина, США).

**Таблиця 1.** Базовые клинические и биохимические характеристики 7168 участников исследования ADVANCE и 1836 участников исследования DIABHYCAR без каких-либо сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе в начале исследования

Переменные	Исследование ADVANCE (n=7168)	Включенные в исследование DIABHYCAR (n=1836)	Исключенные из исследования DIABHYCAR (n=1836)	Значение P для разницы
Женщины, n (%)	3327 (46,4)	554 (30,2)	673 (35,9)	0,0002
Возраст (годы), средний, СЗ (СО)	65,8 (6,3)	64,4 (8,1)	63,8 (8,4)	0,015
Возраст на момент постановки диагноза (годы), СЗ (СО)	57,9 (8,8)	54,8 (9,5)	54,8 (9,4)	0,88
Известная продолжительность сахарного диабета (годы), СЗ (СО)	7,9 (6,3)	9,6 (7,4)	8,8 (6,9)	0,01
ОХС (ммоль/л), СЗ (СО)	5,27 (1,18)	5,78 (1,05)	5,75 (1,14)	0,56
Холестерин ЛПВП (ммоль/л), СЗ (СО)	1,28 (0,36)	1,32 (0,35)	1,33 (0,36)	0,27
ОХС/холестерин ЛПВП, СЗ (СО)	4,37 (1,38)	4,65 (1,33)	4,54 (1,31)	0,10
Холестерин за исключением ЛПВП (ммоль/л), СЗ (СО)	4,0 (1,13)	4,47 (1,04)	4,42 (1,10)	0,32
Триглицериды (ммоль/л), СЗ (СО)	1,95 (1,32)	2,19 (1,38)	2,21 (1,44)	0,84
<b>Артериальное давление, мм рт.ст.</b>				
САД, СЗ (СО)	145,3 (21,3)	144,8 (14,0)	147,1 (18,8)	<0,0001
ДАД, СЗ (СО)	80,7 (10,9)	82,2 (8,3)	83,6 (10)	<0,0001
ПД, СЗ (СО)	64,6 (16,8)	62,6 (11,6)	63,6 (14,9)	0,03
срАД, СЗ (СО)	102,2 (13,0)	103,1 (9,0)	104,8 (11,6)	<0,0001
Индекс массы тела (кг/м <sup>2</sup> ), СЗ (СО)	28,2 (5,3)	28,6 (4,6)	29,1 (4,6)	0,0002
Окружность талии (см), СЗ (СО)	98,0 (13,2)	–	–	НД
Окружность талии/окружность бедер, СЗ (СО)	0,93 (0,08)	–	–	НД
Рост (см), СЗ (СО)	165,3 (9,5)	166,8 (8,3)	166,7 (9,1)	0,56
Глюкоза натощак (ммоль/л), СЗ (СО)	8,55 (2,78)	9,73 (3,03)	10,06 (3,46)	0,002
HbA <sub>1c</sub> (%), СЗ (СО)	7,54 (1,57)	7,88 (1,78)	7,55 (1,60)	<0,0001
Логарифм ОАК, СЗ (СО)	2,83 (1,37)	–	–	НД
Логарифм КС, СЗ (СО)	4,40 (0,25)	4,44 (0,21)	4,45 (0,22)	0,17
Курение в настоящее время (%)	1068 (14,9)	272 (17,2)	291 (19)	0,18
Ретинопатия, n (%)	1711 (23,9)	–	–	НД
Антигипертензивное лечение, n (%)	4614 (64,4)	966 (52,6)	988 (52,7)	0,96
Прием статинов, n (%)	1517 (21,2)	640 (34,9)	349 (18,7)	<0,0001
Прием аспирина, n (%)	2297 (32,1)	158 (8,6)	193 (10,3)	0,07
Фибрилляция предсердий, n (%)	388 (5,4)	–	–	НД

Примечания: СЗ – среднее значение, СО – стандартная ошибка, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ПД – пульсовое давление, срАД – среднее артериальное давление, ОАК – отношение альбумин/креатинин в моче; HbA<sub>1c</sub> – гликозилированный гемоглобин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ОХС – общий холестерин; НД – недостоверно.

## Комментарий специалиста

тате между приемами пациента риск по этой шкале и в целом для него снижался: уменьшался риск развития инфаркта миокарда, инсульта и кардиоваскулярной смертности.

### Можно ли сказать, что результаты масштабных исследований последних лет в полной мере учтены в обновленных рекомендациях и руководствах по ведению пациентов с сахарным диабетом 2-го типа?

В некоторой степени – да, но кое-что все еще требует внедрения. Напомню, что в исследовании ADVANCE была показана необходимость интенсивной, но не агрессивной сахароснижающей терапии. В исследовании ADVANCE было также продемонстрировано, что достижение уровня HbA<sub>1c</sub> 6,5% (т.е. максимально приближенного к норме) возможно и что это безопасно – в отличие от исследования ACCORD, которое показало возрастание смертности. Чрезвычайно важно, что в исследовании ADVANCE была показана связь между достижением такого уровня HbA<sub>1c</sub> и уменьшением риска развития микро- и макрососудистых осложнений сахарного диабета. Именно стратегия интенсивной, но не агрессивной сахароснижающей терапии, примененной в исследовании ADVANCE, оказалась безопасной и эффективной. Эта стратегия предусматривала применение в качестве основы сахароснижающей терапии Диабетон MR 60 мг. В дальнейшем, при необходимости, для достижения поддержания уровня HbA<sub>1c</sub> в рамках целевых значений добавлялись препараты других групп. Стратегия, доказавшая свое преимущество при проведении самого масштабного исследования в этой сфере, без сомнения, должна применяться в отечественной клинической практике при лечении пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

### Какие пероральные сахароснижающие препараты доказали преимущества в снижении риска развития осложнений сахарного диабета?

Таких препаратов на сегодняшний день мало. Ведь снизить уровень глюкозы в крови – лишь часть задания. Вторая важная проблема – снизить риск развития осложнений сахарного диабета. Сейчас единственным препаратом с двумя официально зарегистрированными показаниями – снижение уровня глюкозы крови и снижение риска развития осложнений сахарного диабета – является препарат Диабетон MR 60 мг. Свои преимущества и широкие возможности он доказал при проведении исследования ADVANCE.

### Влияет ли достижение нормогликемии на предупреждение осложнений сахарного диабета?

Да, несомненно. Нормогликемия предупреждает осложнения сахарного диабета, но, как было показано в исследовании ACCORD, мы не должны стремиться к нормогликемии любой ценой. Мы должны достигать желаемого результата с помощью

## Комментарий специалиста

безопасных подходов, доказанных в таких исследованиях, как ADVANCE, т.е. на основе Диабетона MR 60 мг с последующим добавлением препаратов других групп. Вполне возможно, что существуют, находятся в разработке или входят в клиническую практику другие препараты с подобным двойным действием. Однако масштабное исследование, подобное ADVANCE, по их воздействию не проводилось. Напомню, что мы ни в коем случае не должны ставить знак равенства между снижением гликемии и снижением риска развития осложнений. Необходимо использовать препараты, обладающие двойным эффектом. А таковым на сегодня является только Диабетон MR 60 мг.

### Благодаря каким преимуществам Диабетон MR 60 мг доказал снижение риска развития осложнений сахарного диабета?

Препарат Диабетон MR 60 мг обладает рядом дополнительных к сахароснижающему действию свойств. В частности, это борьба с оксидативным стрессом, апоптозом клеток, непосредственное улучшение эндотелиальной функции, т.е. борьба с эндотелиальной дисфункцией. Это дополнительные положительные вазопротекторные, сосудопротекторные свойства, которые, собственно, и определяют тот факт, что препарат на сегодня имеет двойные показания.

Предлагаемая вашему вниманию модель оценки кардиоваскулярного риска основана на результатах крупнейшего исследования в области диабетологии – исследования ADVANCE. Эта модель может и должна применяться при обследовании больных сахарным диабетом 2-го типа. Она не статична, а динамична, так как позволяет не только оценить риск, но и мотивировать пациента к изменениям, которые помогут этот риск модифицировать. В силах врача уменьшить риск развития осложнений сахарного диабета, применяя для этого сахароснижающие препараты, снижающие не только уровень глюкозы в крови, но и риск развития кардиоваскулярных осложнений. Таким препаратом на сегодня является Диабетон MR 60 мг, доказавший свои возможности при проведении исследования ADVANCE.

## Результаты исследования

В таблице 1 представлены характеристики участников исследования, которые не страдали ССЗ в начале исследования. В течение первых 4,5 лет наблюдения было зафиксировано 473 ССЗ. В одномерной модели Кокса достоверными прогностическими параметрами были следующие признаки: возраст на момент постановки диагноза, длительность САД, пол, САД, АД, сРАД, отношение окружности талии к окружности бедер, антигипертензивное лечение, прием аспирина, ретинопатия, HbA<sub>1c</sub>, уровень глюкозы натощак, содержание ОХС и холестерина за исключением холестерина высокой плотности, отношение содержания ОХС/ХС ЛПВП, логарифм ОАК и логарифм КС. В таблице 2 представлена окончательная многофак-

**Таблица 2.** Бета коэффициенты и стандартная ошибка для прогностических параметров в окончательной модели

Переменные	Окончательная модель [S <sub>0</sub> (4).0.951044]				
	Оценки параметров (СО)	Отношение рисков (95% ДИ)	Значение P	Функциональная форма P	P для пропорциональных рисков
Возраст на момент постановки диагноза (увеличение за 1 год)	0,06187 (0,00778)	1,06 (1,05–1,08)	<0,0001	0,195	0,795
Пол (женщины vs мужчин)	-0,4736 (0,09805)	0,62 (0,51–0,76)	<0,0001	–	0,300
Известная продолжительность сахарного диабета (увеличение за 1 год)	0,08263 (0,00995)	1,09 (1,07–1,11)	<0,0001	0,305	0,280
ПД (увеличение на 1 мм рт.ст.)	0,00665 (0,002707)	1,007 (1,001–1,012)	0,016	0,315	0,345
Ретинопатия (годы vs количество)	0,38248 (0,10066)	1,47 (1,20–1,79)	0,0001	–	0,650
Фибрилляция предсердий (бывшие/настоящие случаи vs отсутствие)	0,60106 (0,15363)	1,82 (1,35–2,66)	<0,0001	–	0,370
HbA <sub>1c</sub> (увеличение на 1%)	0,09945 (0,02707)	1,11 (1,05–1,16)	0,0002	0,700	0,645
Логарифм отношения альбумин/креатинин (увеличение на 1 log мг/г)	0,19341 (0,03267)	1,21 (1,14–1,29)	<0,0001	0,210	0,440
Холестерин за исключением ЛПВП (увеличение на 1 ммоль/л)	0,12619 (0,03437)	1,13 (1,06–1,21)	0,0002	0,335	0,890
Антигипертензивное лечение (да vs нет)	0,24219 (0,10575)	1,27 (1,04–1,57)	0,022	–	0,115

Примечания: S<sub>0</sub>(4) – 4-летнее выживание по сравнению с началом исследования, ДИ – доверительный интервал, СО – стандартная ошибка, ПД – пульсовое давление, HbA<sub>1c</sub> – гликозилированный гемоглобин; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности.

торная модель, в которой все прогностические параметры были независимо достоверными (p≤0,022).

Ни одно из исследованных взаимодействий не достигло статистической достоверности (p>0,07). На рисунке представлена таблица пунктов для окончательной модели.

## Представление модели

Четырехлетнее значение AUC (95% доверительный интервал) составляло 0,702 (0,676–0,728), когда уравнение было проверено только для данных ADVANCE. Чувствительность и специфичность

Шаг 1		Шаг 3		Шаг 8		Предполагаемый 4-летний риск серьезных сердечно-сосудистых событий	
<b>Возраст на момент постановки диагноза (годы)</b>	<b>Баллы</b>	<b>Пол</b>	<b>Баллы</b>	<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>	<b>Баллы</b>	<b>Общее количество баллов</b>	<b>4-летний риск (%)</b>
29–34	0	Мужской	0	<6	0	5 или менее	< 0,5
35–39	1	Женский	-1	6 < HbA <sub>1c</sub> ≤ 9	1	6	0,5
40–44	2			9+	2	7	0,7
45–50	3					8	1,0
51–56	4					9	1,4
57–62	5					10	2,1
63–68	6					11	3,0
69–74	7					12	4,3
75–80	8					13	6,2
81–86	9					14	8,9
						15	12,6
						16	17,8
						17	24,7
						18	33,7
						19	41,9
						20	57,8
						21	71,4
						22	Более 83

  

Шаг 2		Шаг 4		Шаг 5		Шаг 6		Шаг 7		Шаг 9		Шаг 10		Шаг 11	
<b>Известная продолжительность сахарного диабета (годы)</b>	<b>Баллы</b>	<b>Фибрилляция предсердий</b>	<b>Баллы</b>	<b>Ретинопатия</b>	<b>Баллы</b>	<b>Антигипертензивная терапия</b>	<b>Баллы</b>	<b>Пульсовое давление (мм рт.ст.)</b>	<b>Баллы</b>	<b>Альбуминурия</b>	<b>Баллы</b>	<b>Холестерин за исключением ЛПВП (ммоль/л)</b>	<b>Баллы</b>	<b>Сумма баллов в шагах 1–10</b>	<b>Определить по таблице 4-летний риск серьезных сердечно-сосудистых событий</b>
0	0	Нет	0	Нет	0	Нет	0	<50	0	Нормоальбуминурия	0	< 3	0	Сумма баллов в шагах 1–10	Определить по таблице 4-летний риск серьезных сердечно-сосудистых событий
1–5	1	В прошлом или настоящем	2	Есть	1	Есть	1	50–110	1	Микроальбуминурия	2	3 < ХС за исключением ЛПВП ≤ 6	1	Сумма баллов в шагах 1–10	Определить по таблице 4-летний риск серьезных сердечно-сосудистых событий
6–10	2							111+	2	Макроальбуминурия	3	6 < ХС за исключением ЛПВП ≤ 9	2	Сумма баллов в шагах 1–10	Определить по таблице 4-летний риск серьезных сердечно-сосудистых событий
11–15	3											9+	5	Сумма баллов в шагах 1–10	Определить по таблице 4-летний риск серьезных сердечно-сосудистых событий
16–20	4													Сумма баллов в шагах 1–10	Определить по таблице 4-летний риск серьезных сердечно-сосудистых событий
21–25	5													Сумма баллов в шагах 1–10	Определить по таблице 4-летний риск серьезных сердечно-сосудистых событий
26–30	6													Сумма баллов в шагах 1–10	Определить по таблице 4-летний риск серьезных сердечно-сосудистых событий
31–35	7													Сумма баллов в шагах 1–10	Определить по таблице 4-летний риск серьезных сердечно-сосудистых событий
36+	8													Сумма баллов в шагах 1–10	Определить по таблице 4-летний риск серьезных сердечно-сосудистых событий

**Рисунок.** Схема для оценки 4-летнего риска сердечно-сосудистых заболеваний уравнением модели исследования ADVANCE

верхней пятой были соответственно 45% и 82%. Эквиваленты после валидации автоматической загрузки составляли 0,699 (0,695–0,702), 44% и 79% соответственно. Тест HL p.0,76, с небольшими изменениями после начальной загрузки. Когда модель была применена к данным DIABHYCAR, эквивалентные результаты составили 0,685 (0,646–0,724), 37% и 82% соответственно. Существовал незначительный риск недооценки: предсказанный/наблюдаемый риск (95% доверительный интервал) 0,82 (0,71–0,95), HL p.0,032 [17]. Для сравнения – аналогичные показатели для Фремингемской оценки СС3 в исследовании DIABHYCAR: Anderson [14] -1,65 (95% ДИ: 1,41–1,93), p<0,0001; AUC 0,646 (0,603–0,689), p,0,02 по сравнению с моделью ADVANCE; D’Agostino [15] -1,99 (1,70–2,32), p<0,0001; 0,638 (0,596–0,680), p,0,005 по сравнению с ADVANCE. На основании граничного значения 4-летнего предсказанного риска ≥8% модель ADVANCE выявила 22% участников этого исследования, у которых произошло 48% всех СС событий, и 39% участников DIABHYCAR, у которых произошло 66% СС событий.

## Обсуждение

Авторы представляют новую модель СС рисков, специфическую для многочисленной современной популяции лиц с СД 2-го типа, получающих лечение в соответствии с действующими руко-

водствами. Взята популяция исследования ADVANCE, включающая пациентов из 20 стран мира. Авторы также представляют валидацию этой модели риска для независимой популяции пациентов с СД 2-го типа, задействованных в исследовании DIABHYCAR [9]. Существует несколько методов прогноза риска, разработанных на основе данных проспективных наблюдательных исследований и клинических испытаний для стратификации риска и определения приоритетности совершения вмешательств по снижению СС риска у отдельных лиц с СД. Большинство таких методов было разработано для однородных популяций и конкретных проявлений СС заболеваний [3]. Тем не менее, недавно были опубликованы модели для прогнозирования риска комбинированных СС3 у лиц с СД [18–20], каждый из которых имеет свои определенные ограничения. В литературе представлены методы для прогнозирования общего СС риска в общей популяции, которые также можно использовать для лиц с СД [3]. Ограничения эти методов были подробно рассмотрены ранее [15]. Включение в эти методы классических прогностических параметров глюкозы (HbA<sub>1c</sub>), вероятно, повысит их эффективность для лиц с СД, однако и после этого они будут по-прежнему субоптимальными. Известная длительность СД позволяет оценить воздействия заболевания после постановки клинического диагноза,

но не ранее. Длительность воздействия до постановки клинического диагноза существенно варьирует и, поскольку она вносит вклад в общий риск, должна оцениваться хотя бы приблизительно. Микрососудистые осложнения СД могут быть одним из самых надежных показателей общего воздействия повышенного уровня глюкозы.

Было установлено, что такие важные показатели, как микрососудистые заболевания глаз и скорость экскреции альбумина, являющиеся показателями микрососудистых осложнений при СД, связаны с СС осложнениями [21, 22].

Основными преимуществами настоящего анализа являются большой размер выборки, включение участников из многих стран, включение показателей микрососудистых осложнений сетчатки в качестве прогностических параметров и централизованный анализ результатов. Другими преимуществами являются загрузка и внешняя валидация. Ограничения: избирательность участников процесса и потенциальное влияние рандомизации режимов лечения, которые могут повлиять на обобщающую способность модели. Сравнение с имеющимися перекрестными данными

показывает, что участники ADVANCE, по-видимому, являются типичными представителями современной популяции пациентов с СД 2-го типа, получающими лечение во многих лечебных учреждениях [5].

На основании данных этого анализа современные руководства клинической практики [23] по лечению всех лиц с СД как имеющих риск, эквивалентный риску выживающих пациентов с ССЗ, не могут считаться фактическим континуумом риска для этой группы населения. Хотя лица с СД составляют группу высокого риска СС заболеваний и должны получать должное внимание, этот риск не распределен равномерно. В популяции ADVANCE, в которой большинство пациентов получали профилактическую терапию, остаточный риск ССЗ может точно быть охвачен моделью, разработанной авторами. Описанная модель помогла надежно определить четверть участников, у которых произошла почти половина всех зарегистрированных серьезных СС событий. Дальнейшая интенсификация лечения в такой группе, вероятно, позволит достичь существенных успехов в предотвращении СС событий в популяции.

## Литература

1. Graham I., Atar D., Borch-Johnsen K. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: full text. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2007. – Vol. 14. – P. S1–S113.
2. Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Coronary risk prediction for those with and without diabetes // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2006. – Vol. 13. – P. 30–36.
3. Chamnan P., Simmons R.K., Sharp S.J. et al. Cardiovascular risk assessment scores for people with diabetes: a systematic review // *Diabetologia.* – 2009. – Vol. 52. – P. 2001–2014.
4. Brindle P., Beswick A., Fahey T., Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review // *Heart.* – 2006. – Vol. 92. – P. 1752–1759.
5. Kengne A.P., Patel A., Colagiuri S. et al. The Framingham and UKPDS risk equations do not reliably estimate the probability of cardiovascular events in a large ethnically diverse sample of patients with diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon-MR Controlled Evaluation (ADVANCE) Study // *Diabetologia.* – 2010. – Vol. 53. – P. 821–831.
6. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358. – P. 2560–2572.
7. Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // *Lancet.* – 2007. – Vol. 370. – P. 829–840.
8. ADVANCE Collaborative Group. Rationale and design of the ADVANCE study: a randomised trial of blood pressure lowering and intensive glucose control in highrisk individuals with type 2 diabetes mellitus. Action in Diabetes and Vascular Disease: PreterAx and DiamicroN Modified-Release Controlled Evaluation // *J. Hypertens.* – 2001. – Vol. 19 (Suppl.). – P. S21–S28.
9. Marre M., Lieve M., Chatellier G. et al. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHY-CAR study) // *BMJ.* – 2004. – Vol. 328. – P. 495.
10. Cox D.R. Regression models and lifetables // *J. Royal. Stat. Soc.* – 1972. – Vol. 34. – P. 184–220.
11. Collett D. Modelling survival data in medical research, 2nd ed. – NY: Chapman & Hall/CRC, 2003. – P. 55–109.
12. Lin D., Wei L., Yin Z. Checking the Cox model with cumulative sums of Martingales-based residuals // *Biometrika.* – 2003. – Vol. 80. – P. 557–572.
13. D'Agostino R.B., Nam B.H. Evaluation of the performance of survival analysis models: discrimination and calibration measures. In: *Handbook of statistics / N. Balakrishnan, C.R. Rao (eds).* – Amsterdam: Elsevier, 2004. – P. 1–25.
14. Anderson K.M., Odell P.M., Wilson P.W., Kannel W.B. Cardiovascular disease risk profiles // *Am. Heart J.* – 1991. – Vol. 121(1 Pt 2). – P. 293–298.
15. D'Agostino Sr. R.B., Vasan R.S., Pencina M.J. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 743–753.
16. Sullivan L.M., Massaro J.M., D'Agostino Sr. R.B. Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions // *Stat. Med.* – 2004. – Vol. 23. – P. 1631–1660.
17. Rockhill B., Spiegelman D., Byrne C. et al. Model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2001. – Vol. 93. – P. 358–366.
18. Cederholm J., Eeg-Olofsson K., Eliasson B. et al. Risk prediction of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A risk equation from the Swedish National Diabetes Register (NDR) // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31. – P. 2038–2043.
19. Coleman R.L., Stevens R.J., Holman R.R. Estimating cardiovascular disease risk for individuals with type 2 diabetes: the new UKPDS risk engine // *Diabet. Med.* – 2007. – Vol. 24 (Suppl. 1). – P. 56.
20. Davis W.A., Knuiman M.W., Davis T.M. An Australian cardiovascular risk equation for type 2 diabetes: The Fremantle Diabetes Study // *Intern. Med. J.* – 2010. – Vol. 40. – P. 286–292.
21. Yang X., So W.Y., Kong A.P. et al. Development and validation of stroke risk equation for Hong Kong Chinese patients with type 2 diabetes: the Hong Kong Diabetes Registry // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 65–70.
22. Yang X., So W.Y., Kong A.P. et al. Development and validation of a total coronary heart disease risk score in type 2 diabetes mellitus // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101. – P. 596–601.
23. Buse J.B., Ginsberg H.N., Bakris G.L. et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 162–172.