

Метаболический синдром и риск инсульта в популяции г. Новосибирска

Шишкин С. В., Мустафина С. В., Щербакова Л. В., Симонова Г. И.

ФГБУ Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН. Новосибирск, Россия

Цель. Изучение связи метаболического синдрома (МС) с риском развития инсульта (МИ) у жителей г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет.

Материал и методы. В рамках международного, проспективного, когортного исследования HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe Project) методом скрининга обследована популяционная выборка из 9363 жителей Новосибирска в возрасте 45–69 лет.

Результаты. Выявлен высокий уровень распространенности метаболических нарушений в популяции, изучены уровни и характер распределения кардиометаболических факторов у лиц, впервые перенесших МИ. Методом “случай-контроль” исследования установлено, что сочетание артериальной гипертензии и абдоминально-

го ожирения повышает относительный шанс (ОШ) развития МИ в изученной популяции.

Заключение. Показано 2-кратное увеличение риска МИ при 9-летнем проспективном наблюдении лиц с клиникой МС. Определены прогностические модели сочетания компонентов МС, влияющих на ОШ развития МИ в городской популяции Сибири.

Ключевые слова: эпидемиология, метаболический синдром, риск, мозговой инсульт.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2014; 13 (3): 53–57

Поступила 14/06–2013

Принята к публикации 28/02–2014

Metabolic syndrome and risk of stroke in the population of Novosibirsk

Shishkin S. V., Mustafina S. V., Shcherbakova L. V., Simonova G. I.

FSBO Scientific Research Institute of Internal Medicine. Novosibirsk, Russia

Aim. To explore the association between Metabolic Syndrome (MS) and risk of stroke in Novosibirsk citizens aged 45–69 years.

Material and methods. As a part of an international prospective cohort HAPIEE study the population sample of 9363 residents of Novosibirsk aged 45–69 years were surveyed by screening method.

Results. A high prevalence of metabolic disorders in the population was revealed; the levels and distribution of cardiometabolic factors in first-ever stroke examined. It was found by the “case-control” study, that the combination of hypertension and abdominal obesity

(AO) increases the odds ratio (OR) for stroke in the population studied.

Conclusion. It was shown to 2-fold increase in the risk of stroke in people with MS by 9-year prospective observation. Prognostic models of combining components of MS affecting the OR of stroke were identified in an urban population of Siberia.

Key words: epidemiology, metabolic syndrome, risk, stroke.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2014; 13 (3): 53–57

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АО — абдоминальное ожирение, ВНОК — Всероссийское научное общество кардиологов, ГК — группа контроля, ДАД — диастолическое артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИР — инсулинорезистентность, МИ — мозговой инсульт, МС — метаболический синдром, ОР — относительный риск, ОТ — окружность талии, ОШ — относительный шанс, САД — систолическое артериальное давление, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ХС ЛВП — холестерин липопротеидов высокой плотности.

Метаболический синдром (МС) является мультифакториальным по своей природе и включает компоненты, независимо ассоциированные с риском кардио- и цереброваскулярных заболеваний. Инсулинорезистентность (ИР), висцеральное ожирение, артериальная гипертензия (АГ), углеводные и липидные нарушения, провоспалительный статус патогенетически связаны [1]. Вследствие этого факторы, представленные в кластере МС, оказывают проатерогенное действие, повышая риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и способствуют развитию сахарного диабета (СД) 2 типа [2].

В литературе подчеркивается особая роль абдоминального ожирения (АО), имеющего независи-

мую связь с риском ССЗ и СД. Изучается модифицирующее влияние на этот процесс возраста, генетических и средовых факторов [1].

ИР и АО являются важными маркерами МС. Результаты исследований по оценке связи между нарушениями углеводного обмена и риском инсульта (МИ) не однозначны [3, 4]. В материалах руководства по первичной профилактике МИ Американской Ассоциации Сердца (ААС) МС отнесен к группе потенциально модифицируемых, полностью не доказанных факторов риска МИ [5].

Данные о распространенности МС и его компонентов, удовлетворяющие стандартным эпидемиологическим критериям, были получены в рам-

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

Тел.: 8 (983) 138-95-20

e-mail: shishkin.s@ngs.ru

[Шишкин С. В.* — с.н.с. лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний, Мустафина С. В. — с.н.с. этой лаборатории, Щербакова Л. В. — с.н.с. этой лаборатории, Симонова Г. И. — заведующая этой лабораторией].

ках международного, многоцентрового, эпидемиологического проекта HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe Project) “Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе”, в котором участвовали 5 восточно-европейских стран. В качестве пилотной части проекта была обследована репрезентативная выборка мужчин и женщин г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет ($n=4543$), у которых МС устанавливали по критериям NCEP ATP III (The National Cholesterol Education Program; Adult Treatment Panel III) (2001). Преобладающей была доля лиц мужского и женского пола с наличием 3 компонентов МС (15%) по сравнению с лицами, имеющими 4 и 5 компонентов — 8% и 3%, соответственно [6].

Связь МС с острыми сосудистыми заболеваниями мозга была изучена на основе анализа данных проспективного наблюдения популяционных когорт ряда европейских стран [7], США [8, 9] и Японии [4]. В доступной отечественной литературе авторами не найдено публикаций по исследованиям, сходным по дизайну и длительности наблюдения.

Целью исследования было изучение связи МС с риском развития МИ у жителей г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет по материалам эпидемиологического исследования.

Материал и методы

В соответствии с протоколом исследования были сформированы случайные репрезентативные выборки из неорганизованной популяции мужчин и женщин 45–69 лет среди жителей 2 типичных районов Новосибирска с общей численностью жителей ~300 тыс. человек. Когорта участников для проспективного наблюдения составила 9363 человека: 4270 (45,6%) мужчин и 5093 (54,4%) женщины. Все участники прошли обследование на скрининге в 2002–2003 гг (отклик составил 70%), где проводилось стандартизованное измерение артериального давления (АД), окружности талии (ОТ), исследование липидного спектра крови и уровня гликемии натощак.

Случаи МИ в когорте регистрировались проспективно в течение 2002–2010 гг согласно международным критериям программы Всемирной организации здравоохранения MONICA (Monitoring trends and determinants in Cardiovascular disease).

Влияние отдельных компонентов кластера МС на риск МИ оценивалось методом регрессионного анализа по дизайну “случай-контроль” исследования. В основную группу вошли 165 человек, 68 (41,2%) мужчин и 97 (58,8%) женщин, у которых за период наблюдения развился МИ. Для каждого случая МИ среди участников скрининга случайно определялись 2 представителя контрольной группы (ГК) без клинических и анамнестических данных о перенесенном МИ. Таким образом, в ГК вошли 330 человек — 136 (41,2%) мужчин и 194 (58,8%) женщины. Сравнимые группы были сопоставимы по основным социально-демографическим характеристикам (таблица 1).

Определение глюкозы крови, триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности

(ХС ЛВП) производили после периода голодания не менее 8 ч энзиматическими методами.

Стандартизованное АД измеряли трехкратно аппаратом фирмы OMRON M 5-I на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха с интервалом 2 мин. Регистрировали среднее значение трех измерений АД.

ОТ измеряли на середине расстояния между краем нижнего ребра и верхнем гребнем подвздошной кости сантиметровой лентой с точностью до 1 см.

Всеми участниками исследования (скрининга) было подписано информированное согласие. Исследование получило одобрение локального этического комитета.

Для диагностики МС использовали:

– дефиниции NCEP ATP III (2001) — 3 и более из нижеперечисленных компонентов: АО — при ОТ >102 см у мужчин и >88 см у женщин, содержание ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, содержание ХС ЛВП $<1,0$ ммоль/л у мужчин и $<1,3$ ммоль/л у женщин, АД $\geq 130/85$ мм рт.ст., содержание глюкозы в крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л

– дефиниции ВНОК (2009): АО при ОТ >80 см у женщин и >94 см у мужчин одновременно с 2 дополнительными критериями: АД $\geq 130/85$ мм рт.ст., повышение уровня ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение содержания ХС ЛВП $<1,0$ ммоль/л у мужчин и $<1,2$ ммоль/л у женщин, повышение уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) $>3,0$ ммоль/л, гипергликемия плазмы крови натощак $\geq 6,1$ ммоль/л.

При статистической обработке данных использовали SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) for Windows 11.0. Оценивали различия средних значений количественных показателей с помощью дисперсионного анализа. В качестве критериев оценки статистических гипотез применяли t-критерий Стьюдента, χ^2 — Пирсона. Для выявления зависимости между переменными использовали кросстабуляционный метод оценки риска с помощью таблиц сопряженности и метод пошагового логистического регрессионного анализа. Проверка гипотез проводилась для уровня вероятности 95% ($p<0,05$).

Результаты

Распространенность МС в г. Новосибирске ранее изучалась в пилотных исследованиях на ограниченных выборках взрослого населения в возрастных группах 45–69 лет [10]. В дальнейшем данные о распространенности МС получены при кроссекционном обследовании всей когорты ($n=9363$). Распространенность МС составила 30,1%: 22,0% у мужчин и 36,8% у женщин ($p<0,001$) по критериям NCEP ATP III (2001) и 54,0%: 40,4% у мужчин и 65,4% у женщин ($p<0,001$) по критериям ВНОК (2009).

Анализ распространенности кардиометаболических факторов показал, что у мужчин значимые различия были установлены только для уровней систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД) ($p<0,001$) и на уровне тенденции — для гликемии ($p=0,07$), тогда как у женщин, кроме различий средних уровней САД и ДАД ($p<0,001$), статистически значимо между группами различался показатель ОТ ($p=0,004$) (таблица 2).

Таблица 1

Социально-демографические характеристики мужчин и женщин ОГ и ГК

Факторы	Группы	Мужчины	Женщины	p
Средний возраст (лет)	ОГ	60,4±0,5	60,8±0,6	0,9
	ГК	60,3±0,4	60,9±0,4	0,9
Уровень образования, n (%)	ОГ	15 (68,8%)	7 (31,3%)	0,4
	ГК	29 (59,4%)	19 (40,6%)	
среднее (или профессиональное)	ОГ	54 (51,3%)	51 (48,7%)	0,9
	ГК	99 (51,1%)	95 (48,9%)	
высшее	ОГ	26 (68,5%)	12 (31,5%)	0,7
	ГК	58 (65,5%)	30 (34,5%)	

Таблица 2

Средние уровни кардиометаболических факторов у мужчин и женщин ОГ и ГК

Факторы	Ср. значение показателя у мужчин		p	Ср. значение показателя у женщин		p
	ОГ n=67	ГК n=134		ОГ n=98	ГК n=196	
САД, мм рт.ст.	158,0	147,1	0,001	161,1	147,0	<0,001
ДАД, мм рт.ст.	96,8	90,2	<0,001	97,9	89,6	<0,001
ОТ, см	97,1	95,2	0,2	96,9	91,4	0,004
ТГ, мг/дл	136,2	138,8	0,8	150,2	143,6	0,5
ХС ЛВП, мг/дл	59,0	57,6	0,5	59,9	60,1	0,9
Глюкоза, ммоль/л	6,3	5,9	0,07	6,7	6,2	0,2

Таблица 3

Унивариантный, регрессионный анализ влияния компонентов МС на ОШ МИ

Факторы	ОШ	95% ДИ	p
АГ ≥130/85 мм рт.ст.	2,6	1,5–4,5	<0,001
ОТ >102 см у мужчин, >88 см у женщин	1,8	1,2–2,7	<0,01
Глюкоза ≥6,1 ммоль/л	1,6	1,0–2,4	0,03
ХС ЛВП: <1,0 ммоль/л у мужчин; <1,3 ммоль/л у женщин	1,1	0,6–2,0	0,7
ТГ ≥1,7 ммоль/л	1,0	0,7–1,5	0,9

Таблица 4

Многовариантный, логистический, регрессионный анализ влияния компонентов МС на ОШ МИ

Компоненты МС	ОШ	95% ДИ	p
АГ ≥130/85 мм рт.ст.	2,1	1,3–3,5	<0,01
ОТ >102 см у мужчин, >88 см у женщин	1,7	1,2–2,3	<0,01

В унивариантном, логистическом, регрессионном анализе для каждого из компонентов кластера МС (NCEP-АТР III, 2001) в отдельности оценена ассоциация с риском развития МИ. Было показано значимое увеличение риска МИ при условии изолированного влияния АГ ≥130/85 мм рт.ст. — относительный шанс (ОШ)=2,6; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,5–4,5 (p<0,001), АО — ОШ=1,8; 95% ДИ 1,2–2,7 (p<0,01), высокой гликемии натощак ≥6,1 ммоль/л — ОШ=1,6; 95% ДИ 1,0–2,4 (p=0,03). Уровни ХС ЛВП <1,0 ммоль/л для мужчин и <1,3 ммоль/л для женщин, а также уровни ТГ ≥1,7 ммоль/л не ассоциировались с повышением риска МИ среди участников исследования (таблица 3).

На следующем этапе среди различных комбинаций факторов методом пошагового, многовариантного, логистического, регрессионного анализа строились модели сочетания компонентов МС. Финальная прогностическая модель риска МИ для новосибирской популяции представлена сочета-

нием АГ (≥130/85 мм рт.ст.) и висцерального ожирения (>102 см у мужчин; >88 см у женщин), причем, каждый из компонентов модели независимо увеличивает ОШ МИ (таблица 4).

Для всей популяционной выборки в целом методом кросстабуляции был определен относительный риск (ОР) МИ в группах с и без МС. Результаты проспективного наблюдения когорты свидетельствуют об увеличении ОР МИ у лиц с МС по клиническим критериям NCEP АТР III (2001) — в 1,8 раза (95% ДИ 1,3–2,6) у мужчин и в 2,3 раза (95% ДИ 1,5–3,6) у женщин. По критериям ВНОК

Таблица 5

ОР МИ у мужчин и женщин при различных сочетаниях компонентов МС

Компоненты МС	Комбинации факторов	мужчины		p	женщины		p	
		ОР	95% ДИ		ОР	95% ДИ		
NCEP ATR III (2001)	АГ $\geq 130/85$ мм рт.ст.	≥ 3 из 5*	1,8	1,3–2,6	0,001	2,3	1,5–3,6	<0,001
	ОТ >102 см у мужчин, >88 см у женщин	АГ+ОТ	1,8	1,2–2,6	0,003	3,1	1,8–5,1	<0,001
	Глюкоза $\geq 6,1$ ммоль/л	АГ+ОТ+Глюкоза	2,3	1,6–3,4	<0,001	2,0	1,3–3,1	0,001
	ХС ЛВП <1,0 ммоль/л у мужчин, <1,3 ммоль/л у женщин							
	ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л							
ВНОК (2009)	ОТ >94 см у мужчин, >80 см у женщин	ОТ+2** дополни- тельных из 6	1,7	1,1–2,5	0,008	2,1	1,3–3,5	0,003
	АГ $\geq 130/85$ мм рт.ст.							
	Глюкоза $\geq 6,1$ ммоль/л	АГ+ОТ	2,2	1,3–3,6	0,002	3,0	1,6–5,7	0,001
	ХС ЛВП <1,0 ммоль/л у мужчин, <1,2 ммоль/л у женщин	АГ+ОТ+Глюкоза	1,8	1,3–2,6	<0,001	1,7	1,1–2,6	0,014
	ХС ЛНП >3,0 ммоль/л							
	ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л							

Примечание: * — критерии МС NCEP ATR III (2001); ** — критерии МС ВНОК (2009).

(2009) — в 1,7 (95% ДИ 1,1–2,5) и 2,1 раза (95% ДИ 1,3–3,5), соответственно (таблица 5).

С целью определить оптимальное количество компонентов МС, чувствительных к выявлению риска МИ, были проанализированы комбинации 2 (АГ и ОТ) и 3 (АГ, ОТ и уровень глюкозы крови) факторов в соответствии с различными дефинициями синдрома. Компоновка метаболического кластера проводилась с учетом установленной в предшествующем регрессионном анализе значимости для развития МИ сочетания АГ ($\geq 130/85$ мм рт.ст.) и АО (>102 см у мужчин; >88 см у женщин), а также доказанной в крупных мета-анализах связи нарушений углеводного обмена с риском МИ [11]. В таблице 4 представлены значения ОР МИ, рассчитанные для различных сочетаний компонентов МС, которые свидетельствуют о значимом увеличении риска МИ при 2- и 3-компонентных кластерах МС. Показатели ОР по критериям МС NCEP ATR III (2001) составили у мужчин — 1,8 (95% ДИ 1,2–2,6) и 2,3 (95% ДИ 1,6–3,4), у женщин — 3,1 (95% ДИ 1,8–5,1) и 2,0 (95% ДИ 1,3–3,1) при включении в кластер, соответственно, 2 и 3 компонентов синдрома. Аналогичные показатели для критериев ВНОК (2009): у мужчин — 2,2 (95% ДИ 1,3–3,6) и 1,8 (95% ДИ 1,3–2,6), у женщин — 3,0 (95% ДИ 1,6–5,7) и 1,7 (95% ДИ 1,1–2,6).

Обсуждение

Выявленная в настоящем исследовании связь метаболических нарушений с риском развития МИ согласуется с эпидемиологическими данными о распространенности МС и его отдельных компонентов в новосибирской популяции. При этом есть ряд характерных особенностей. В отличие от популяций европейских стран в Новосибирске сравнительно высокая распространенность МС, особенно у женщин [10, 12, 13]. Из компонентов МС повышены популяционные значения: уровня глюкозы крови натощак у 29% обследованных, АД по крите-

рию $\geq 130/85$ у 75%, АО у 43%. У женщин частота АО по критериям NCEP ATR III (2001) оказалась вдвое выше, чем у мужчин — 59% vs 24%. Также среди женщин чаще встречается МС и СД [14].

Висцеральное ожирение, являясь чувствительным маркером ИР, ассоциировано с риском развития СД и ССЗ. Тренд распространенности избыточной массы тела и ожирения в новосибирской популяции 45–64 лет вырос с середины 80-х гг на 4%. Это прогнозирует дальнейший рост частоты АО и увеличение частоты МС [10].

В дефинициях МС подчеркивается существование межпопуляционной и этнической вариативности отрезных точек ОТ, при которых появляются метаболические нарушения. Для мужской популяции Новосибирска значения этих отрезных точек соответствуют критериям европеоидных популяций (94 см), а для женской — превышают их (91 см) [14].

Исходя из представленных результатов, можно предположить, что риск МИ в новосибирской популяции при долговременном наблюдении лиц с метаболическими нарушениями определяют высокая распространенность и высокие среднепопуляционные значения уровней компонентов МС. Риск МИ ассоциирован как с полным метаболическим кластером, в классическом варианте, включающим все компоненты МС, так и с наличием 2 или 3 ключевых компонентов МС (таблица 5).

Заключение

Результаты представленного исследования свидетельствуют о том, что:

ОР МИ при наличии клиники МС при 9-летнем проспективном наблюдении в популяции г. Новосибирска в возрасте 45–69 лет увеличивается в 1,8 раза у мужчин и в 2,3 раза у женщин по критериям МС NCEP ATR III (2001) и в 1,7 и 2,1 раза, соответственно, по критериям ВНОК (2009).

Групповое и независимое влияние на ОШ развития МИ в городской популяции Западной Сибири оказывают АГ (ОШ=2,1) и АО (ОШ=1,7) (критерии МС NСЕР АТР III, 2001).

Учитывая степень влияния на развитие МИ, МС следует отнести к одному из значимых предикторов риска МИ в сибирской популяции.

На индивидуальном уровне необходим контроль за всеми компонентами МС, в то же время для оптимизации практической работы врачей, связанной с выявлением риска МИ, можно использовать простой, но информативный подход, проводя скрининг 2 или 3 ключевых маркеров МС.

Благодарность. Работа поддержана грантами фонда WellcomeTrust (064947/Z/01/ZиWT081081A1A) и Национального Института Возраста США (1R01AG23522–01).

Литература

1. Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, et al. The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2008; 29: 777–822.
2. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2005; 112: 3066–72.
3. Wang J, Ruotsalainen S, Moilanen L, et al. The metabolic syndrome predicts incident stroke: a 14-year follow-up study in elderly people in Finland. *Stroke* 2008; 39: 1078–83.
4. Oizumi T, Daimon M, Jimbu Y, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for stroke in a Japanese sample—the Funagata study. *Metabolism* 2008; 57: 333–8.
5. Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ, et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 517–84.
6. Simonova GI, Mustafina SV, Pechonkina EA, et al. Epidemiological background of control of carbohydrate metabolism disorders. Topical issues of heart disease and vessels. 2009; 4 (2): 18–23. Russian (Симонова Г.И., Мустафина С.В., Печенкина Е.А. и др. Эпидемиологические предпосылки контроля нарушений углеводного обмена. Актуальные вопросы болезней сердца и сосудов 2009; 4 (2): 18–23).
7. Kurl S, Laukkanen JA, Niskanen L, et al. Metabolic syndrome and the risk of stroke in middle-aged men. *Stroke* 2006; 37: 806–11.
8. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005; 28: 2745–9.
9. Najarian RM, Sullivan LM, Kannel WB, et al. Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke: the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med* 2006; 166: 106–11.
10. Simonova GI, Mustafina SV, Pechonkina EA. Prevalence of the metabolic syndrome in Siberia: population-based study in Novosibirsk. *The Bulletin of the SB RAMS* 2011; 31 (5): 100–6. Russian (Симонова Г.И., Мустафина С.В., Печенкина Е.А. Распространенность метаболического синдрома в Сибири: популяционное исследование в г. Новосибирске. Бюллетень СО РАМН 2011; 31 (5): 100–6.
11. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375: 2215–22.
12. Hu G, Lindström J, Jousilahti P, et al. The increasing prevalence of metabolic syndrome among Finnish men and women over a decade. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 832–6.
13. Qiao Q. Comparison of different definitions of the metabolic syndrome in relation to cardiovascular mortality in European men and women. *Diabetologia* 2006; 49: 2837–46.
14. Nikitin YP, Voevoda MI, Simonova GI. Diabetes and metabolic syndrome in Siberia and the Far East. *The Bulletin of RAMS* 2012; 1: 66–74. Russian (Никитин Ю.П., Воевода М.И., Симонова Г.И. Сахарный диабет и метаболический синдром в Сибири и на Дальнем Востоке Вестник РАМН 2012; 1: 66–74).