

## РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОКАЗАТЕЛЯ ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН ГОРОДА ТЮМЕНИ

Акимова Е. В.<sup>1,2</sup>, Пушкарев Г. С.<sup>1</sup>, Гафаров В. В.<sup>2</sup>, Кузнецов В. А.<sup>1</sup>

**Цель.** Изучение связи индекса массы тела с риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в открытой популяции г. Тюмени на основе 12-летнего проспективного наблюдения.

**Материал и методы.** В 1996 г. стандартными методами был проведен кардиологический скрининг репрезентативной выборки (25–64 лет) популяции г. Тюмени. Отклик составил 80,4% – 1608 человек. За 12 лет последующего проспективного наблюдения было зарегистрировано 85 (10,69%) случаев кардиоваскулярной смерти среди мужчин и 33 (4,06%) – среди женщин. По методу регрессионной модели Кокса определяли показатели атрибутивного (АР) и относительного риска (ОР). Анализ выживаемости проводили с использованием метода Каплана-Мейера.

**Результаты.** У мужчин ОР сердечно-сосудистой смерти статистически значимо увеличивался в 5-й квинтили распределения индекса массы тела (ИМТ): ОР – 1,84, что соответствовало  $ИМТ \geq 29,2 \text{ кг/м}^2$ . У женщин увеличение ОР в зависимости от квинтильного распределения ИМТ было статистически незначимо. Атрибутивный риск смерти был выше, а выживаемость хуже у мужчин и у женщин с ожирением (иМТ 2), нежели с избыточной массой тела (иМТ 1) (АР – 56,5% и 38,7%, соответственно, для мужчин и 72,0% и 70,3% – для женщин).

**Заключение.** В открытой популяции мужчин г. Тюмени наблюдался достоверный рост ОР смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, начиная со значений  $ИМТ \geq 29,2 \text{ кг/м}^2$ . Определено, что ожирение (иМТ 2) в большей степени влияет на выживаемость и на показатель атрибутивного риска, чем избыточная масса тела (иМТ 1), как у мужчин, так и у женщин.

Российский кардиологический журнал 2013; 3 (101): 24-28

Избыточная масса тела (иМТ) и ожирение являются самыми распространенными факторами риска ССЗ. В России около 50% взрослого населения имеют иМТ, а ожирение – 30% [1]. По данным отечественных авторов более чем у 80% больных артериальной гипертензией (АГ) в нашей стране масса тела не соответствует надлежащей, из них более 40% страдают ожирением [1, 2]. В Сибирском регионе распространенность ожирения колеблется: от 13,1% у мужчин и 28,9% у женщин в Тюмени и до 13,5% и 36,9%, соответственно, – в Новосибирске [3, 4].

Учитывая высокое распространение иМТ среди взрослого населения, изучение связи между индексом массы тела (ИМТ) и риском сердечно-сосудистой смерти в открытой популяции г. Тюмени на основе 12-летнего проспективного наблюдения представляется весьма актуальным.

### Материал и методы

В 1996 году по программе кардиологического скрининга стандартизованными методами было проведено эпидемиологическое исследование репрезентативной выборки мужчин и женщин 25–64 лет. Отклик на кардиологический скрининг составил 80,4% – 1608 человек (795 мужчин и 813 женщин).

**Ключевые слова:** сердечно-сосудистая смерть, индекс Кетле, ожирение, относительный и атрибутивный риск.

<sup>1</sup>Филиал ФГБУ НИИ кардиологии СО РАМН – Тюменский кардиологический центр, Тюмень; <sup>2</sup>Межведомственная лаборатория эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН, Новосибирск, Россия.

Акимова Е. В.\* – д.м.н., заведующая лабораторией эпидемиологии и профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, Пушкарев Г. С. – к.м.н., младший научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики Научного отдела инструментальных методов исследования, Гафаров В. В. – д.м.н., профессор, руководитель Межведомственной лаборатории эпидемиологии сердечно-сосудистых заболеваний, Кузнецов В. А. – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки, руководитель Научного отдела инструментальных методов исследования, директор Филиала.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): akimova@cardio.tmn.ru

АГ – артериальная гипертензия, АР – атрибутивный риск, ДИ – доверительный интервал, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела, иМТ – избыточная масса тела, иМТ 1 – избыточная масса тела по расширенным критериям, иМТ 2 – избыточная масса тела по критериям ожирения, ОР – относительный риск, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, ФР – факторы риска.

Рукопись получена 27.09.2012

Принята к публикации 16.05.2013

Проспективное наблюдение за смертностью осуществлялось в течение 12 лет. Причины смерти кодировались в соответствии с международной классификацией причин болезней и травм X пересмотра (МКБ-10 коды с I01 по I99). В конечный анализ включались все случаи смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). За 12-летний период наблюдения среди 795 мужчин было зарегистрировано 85 (10,69%) случаев смерти. Среди 813 женщин было зарегистрировано 33 (4,06%) случая смерти.

Избыточная масса тела определялась на основании индекса массы тела (ИМТ или индекс Кетле), рассчитанного по общепринятой формуле: вес (кг) /рост ( $\text{м}^2$ ). У лиц с  $ИМТ \geq 25,0$  – избыточная масса тела (иМТ 1), у лиц с  $ИМТ \geq 30,0$  регистрировалось ожирение (иМТ 2).

Математическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета прикладных программ статистической обработки медицинской информации STATISTICA 6.0 (StatSoft).

При анализе данных использовалось несколько показателей в оценке риска: относительный риск, атрибутивный риск сердечно-сосудистой смерти и анализ выживаемости.

Для определения относительного риска (ОР) смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) использовали регрессионную модель Кокса.

Таблица 1

## Значения отрезных точек квантильного распределения ИМТ у мужчин и женщин 25–64 лет

	Квантили распределения				
	1	2	3	4	5
Мужчины					
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	≤22,8	22,9–24,5	24,6–26,7	26,8–29,1	≥29,2
Женщины					
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	≤22,2	22,3–25,2	25,3–28,3	28,4–32,0	≥32,1

Таблица 2

## Значения относительного риска смерти от сердечно-сосудистых причин у мужчин и женщин 25–64 лет в зависимости от ИМТ

Квантиль ИМТ	Мужчины		Женщины	
	ОР	95% ДИ	ОР	95% ДИ
2-я	0,46	0,19–1,13	0,74	0,12–4,46
3-я	0,91	0,45–1,84	0,92	0,17–4,88
4-я	1,19	0,61–2,31	1,66	0,35–7,85
5-я	1,84	1,01–3,40	1,69	0,36–7,83

Атрибутивный риск (AR) вычисляли по формуле:

$AR = (p_1 - p_0) / p_1$ , где  $p_1$  – частота наступления событий с воздействующим фактором,  $p_0$  – частота наступления событий без воздействующего фактора [5].

Анализ выживаемости проводили с использованием методов множительных оценок Каплана-Мейера. Для статистической проверки различий в функциях выживаемости между группами использовали логарифмический ранговый критерий [5]. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали  $p < 0,05$ .

### Результаты

Относительный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний оценивался в квантилях распределения ИМТ. Значение признака в первой квантили (минимальное значение) определяли как референсное, с ОР = 1. Результаты квантильного распределения ИМТ для мужчин и женщин представлены в таблице 1.

В таблице 2 представлен ОР смерти от сердечно-сосудистых причин у мужчин и женщин в зависимости от уровней ИМТ. У мужчин ОР значительно увеличивался в 5-й квантили распределения ИМТ – 1,84 (95% доверительный интервал (ДИ) 1,01–3,40,  $p < 0,05$ ), что соответствовало ИМТ  $\geq 29,2$  кг/м<sup>2</sup>.

Построение регрессионной модели Кокса в квантилях распределения ИМТ выявило наименьший риск смерти от ССЗ у мужчин во 2 квантили – 0,46 (95% ДИ 0,19–1,13,  $p > 0,05$ ), что соответствует 22,9–24,5 кг/м<sup>2</sup>, то есть нормальным значениям ИМТ. С ростом уровней ИМТ происходило нарастание ОР смерти. Такая картина напоминала U-образную зависимость ОР смерти от ССЗ в зависимости от квантильного распределения ИМТ,

с наибольшим ростом риска смерти в правой части кривой, соответствующей 5 квантили ИМТ ( $\geq 29,2$  кг/м<sup>2</sup>).

При построении регрессионной модели Кокса в зависимости от квантильного распределения ИМТ в женской когорте, равно как как и в мужской, наблюдалась U-образная кривая ОР сердечно-сосудистой смерти (табл. 2). Как видно из таблицы, наименьший риск сердечно-сосудистой смерти приходился на 2 и 3 квантили, что соответствовало ИМТ 22,3–25,2 кг/м<sup>2</sup> и 25,3–28,3 кг/м<sup>2</sup>. Наибольший риск сердечно-сосудистой смерти наблюдался в 4 и 5 квантили, что соответствовало ИМТ 28,4–32,0 кг/м<sup>2</sup> и больше 32,1 кг/м<sup>2</sup>, однако эти показатели были недостоверны.

При анализе AP у мужчин было выявлено увеличение риска смерти от ССЗ с увеличением массы тела. Так, AP сердечно-сосудистой смерти у мужчин, связанный с ИМТ 1 составил 38,7%, а с ИМТ 2–56,5% (рис. 1). Такую же зависимость демонстрировали и кривые выживаемости Каплана-Мейера (рис. 2). Из рисунка видно, что кривые выживаемости у мужчин с ИМТ 1 и без ИМТ 1 длительное время не имели существенных различий и начинали расходиться к концу периода наблюдения ( $p = 0,03$ ), тогда как кривые выживаемости по критерию наличия/отсутствия ИМТ 2 имели расхождения уже в начале периода наблюдения, а к концу наблюдения отчетливо видно, что мужчины без ИМТ 2 имели лучшую выживаемость, чем мужчины с ИМТ 2. Результаты проведенного лонгранжевого теста подтверждали это отличие ( $p = 0,0002$ ).

У женщин AP сердечно-сосудистой смерти, связанный с ИМТ 1, составил 70,3%, с ИМТ 2–72,0% (рис. 1).

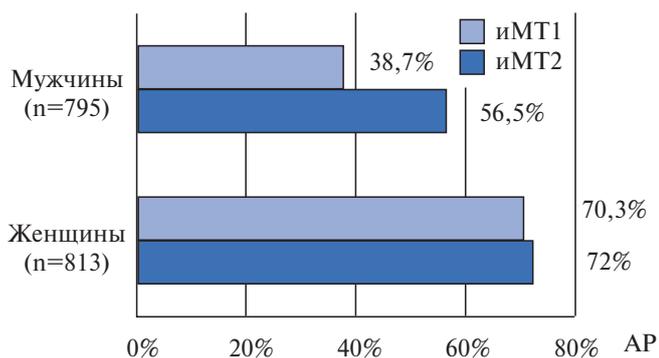


Рис. 1. Вклад иМТ 1 и иМТ 2 в смертность от сердечно-сосудистых причин у мужчин и женщин.

На рисунке 3 приведены графики функций выживаемости женщин для случаев смерти от ССЗ с наличием/отсутствием иМТ1 и иМТ 2. Из рисунка видно, что кривые функции выживаемости у женщин с иМТ 1 и без иМТ 1 длительное время не имели существенного расхождения и достигали максимальных различий только к концу периода наблюдения. Результаты лонгрангового теста свидетельствовали о статистически значимом отличии ( $p=0,007$ ). В то же время женщины с иМТ 2 имели гораздо более худший профиль кривой выживаемости по сравнению с женщинами без иМТ 2, что объективно подтверждалось результатами лонгрангового теста с максимальным уровнем статистической значимости  $p=0,0001$ .

### Обсуждение

Анализ ОР выявил значимое увеличение риска смерти от ССЗ только у мужчин в 5 квинтили распределения ИМТ. Данные по влиянию избыточной массы тела на риск сердечно-сосудистой смерти в литературе довольно противоречивы. Одни исследователи оспаривают независимый характер ожирения, как фактор риска заболеваемости

и смертности от ССЗ, мотивируя это тем, что ожирение, как правило, сочетается с другими ФР (АГ, гиперхолестеринемией, гипергликемией, сахарным диабетом 2 типа) [6]. По данным других авторов, ожирение является независимым ФР смерти от ССЗ. Так, в многочисленных проспективных исследованиях, была установлена, независимая связь ожирения с возникновением ССЗ и смерти от них [7]. В последнее время в литературе большое значение придается типу ожирения. Доказано, что патология сердечно-сосудистой системы значительно чаще развивается при висцеральном типе ожирения [8]. Проведенные исследования установили, что адипоциты являются эндокринными клетками, которые продуцируют множество биологически активных веществ и, в частности, висфатин, что приводит к таким метаболическим нарушениям в организме, как инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и повышение триглицеридов в плазме крови [9].

Аналогичная зависимость в нашем исследовании была получена и у женщин, однако не наблюдалось достоверной связи между высоким уровнем ИМТ и смертностью от ССЗ. Следует отметить, что в ряде исследований не было обнаружено ассоциации ожирения с инфарктом миокарда — за 12 лет наблюдения во Фремингемском исследовании [10], смертностью от ССЗ в 13-летнем Гетеборгском исследовании [6]. Однако дальнейшие наблюдения в этих проспективных исследованиях выявили ассоциации ИМТ с риском смерти от ССЗ. Такие данные позволяют рассматривать ожирение как долгосрочный фактор риска ИБС и ССЗ [11], который может реализоваться после длительного периода времени, необходимого для развития метаболических нарушений и атеросклероза. Особенно большое значение это приобретает у женщин старшего возраста. В период менопаузы недостаток эстрогенов приводит к уве-

Кумулятивная доля выживших по группам (Каплан-Мейер)

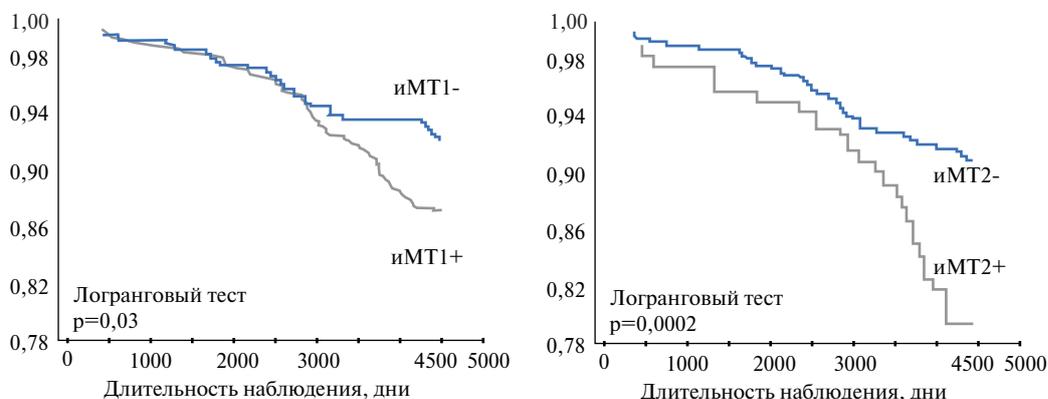
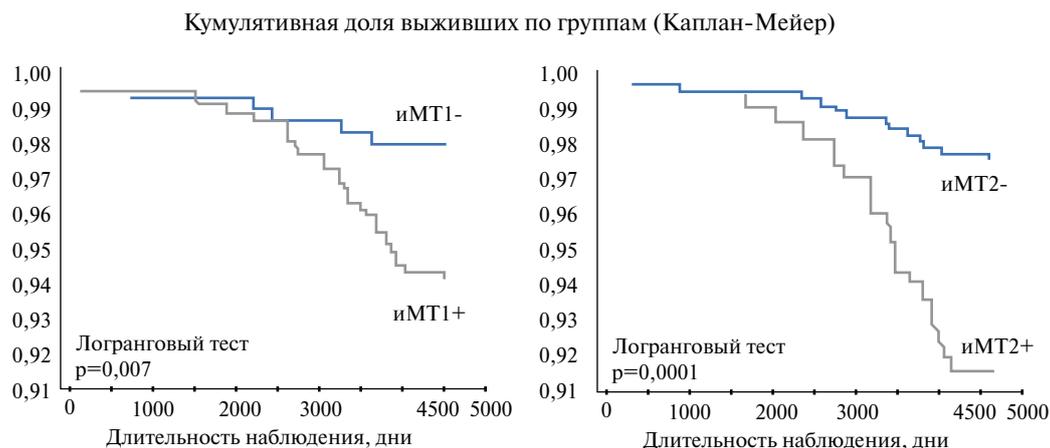


Рис. 2. Функция выживаемости у мужчин 25–64 лет в зависимости от наличия/отсутствия иМТ 1 и иМТ 2 (ожирения).



**Рис. 3.** Функция выживаемости у женщин 25–64 лет в зависимости от наличия/отсутствия иМТ 1 и иМТ 2 (ожирения).

личению массы тела и перестройке типа ожирения на висцеральный. Перераспределением жира по абдоминальному типу после менопаузы частично можно объяснить нарастание риска смерти от ИБС у женщин через 10–20 лет после мужчин [12]. Отсутствие достоверных различий в ОР среди женщин можно объяснить относительно коротким сроком наблюдения за женской когортой популяции Тюмени.

Анализ АР и функции выживаемости выявил более существенный вклад в смертность от ССЗ показателя иМТ 2 (ожирения), нежели иМТ 1, как у мужчин, так и у женщин. Такие же данные были получены и в других работах [13].

Сравнение вклада в смертность от ССЗ у мужчин и женщин по АР указывает на то, что избыточная масса тела, так же, как и ожирение, является более тяжелым прогностическим признаком у женщин. Это может быть связано с тем, что в тюмен-

ской популяции распространенность иМТ выше у женщин, чем у мужчин [3]. В ряде крупных исследований также продемонстрирована худшая прогностическая роль ожирения для женщин. В исследовании DECODE, ОР смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с ожирением составил 2,78, в то время как у мужчин – лишь 2,26 в сравнении с лицами без ожирения [14].

### Заключение

В открытой популяции мужчин г. Тюмени наблюдался достоверный рост ОР смерти от ССЗ, начиная со значений ИМТ $\geq$ 29,2 кг/м<sup>2</sup>.

На выборочной популяции г. Тюмени определено, что иМТ 2 (ожирение) в большей степени влияет на выживаемость и на показатель атрибутивного риска, чем иМТ 1, как у мужчин, так и у женщин (мужчины – 56,5% против 38,7%, женщины – 72,0% против 70,3%).

### Литература

- Oganov R. G., Pogossova G. V., Koltunov I. E., et al. RELIPH – REgularnoye Letcheniye I ProPhylaktika (Regular Treatment and Prevention) – The Key to Improvement of Situation With Cardiovascular Diseases in Russia: Results of Multicenter Study. Part I. *Kardiologiya* 2007; 5:58–66. Russian (Оганов Р. Г., Погосова Г. В., Колтунов И. Е. и др. РЕЛИФ – РЕгулярное Лечение И проФилактика – ключ к улучшению ситуации с сердечно-сосудистыми заболеваниями в России: результаты российского многоцентрового исследования. Часть I. *Кардиология* 2007; 5:58–66).
- Shalnova S. A., Balanova Yu. A., Konstantinov V. V. et al. Arterial hypertension: prevalence, awareness, anti-hypertensive pharmaceutical treatment, treatment effectiveness in Russian population. *Russ J Cardiol* 2006; 4:45–50. Russian (Шальнова С. А., Баланова Ю. А., Константинов В. В., и др. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал* 2006; 4:45–50).
- Akimova E. V., Kuznetsov V. A., Gafarov V. V. et al. Some behavioral risk factors for cardiovascular disease in middle-aged men. *Therapeutic Archives* 2009; 1 (81):56–60. Russian (Акимова Е. В., Кузнецов В. А., Гафаров В. В. и др. Некоторые поведенческие факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин средних возрастных групп. *Терапевтический архив* 2009; 1 (81):56–60).
- Gafarov V. V., Gromova E. A., Gagulin I. V. et al. Study of myocardial infarction risk factors within the framework of the WHO Monica-psycho-social program. *Klin Med* 2006; 84 (6):24–26. Russian (Гафаров В. В., Громова Е. А., Гагулин И. В. и др. Изучение факторов риска возникновения инфаркта миокарда по программе ВОЗ "Monica-psycho-social". *Клиническая медицина* 2006; 84 (6):24–6).
- Medik V. A., Tokmachev M. S. *Mathematical statistics in medicine. Finance and Statistics*; 2007. Russian (Медик В. А., Токмачев М. С. *Математическая статистика в медицине. Финансы и статистика*; 2007).
- Jousilahti P., Tuomilehto J., Vartiainen E., et al. Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. 15-year follow-up of middle-aged men and women in eastern Finland. *Circulation* 1996; 93 (7):1372–9.
- Whitlock G., Lewington S., Sherliker P., et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373 (9669):1083–96.
- Akimova E. V., Gakova E. I., Kayumov R. H. et al. Some components of metabolic syndrome in young men of Tyumen open population. *Siberian Medical Journal* 2011; 2 (26):140–3. Russian (Акимова Е. В., Гакова Е. И., Каюмов Р. Х. и др. Некоторые компоненты метаболического синдрома у молодых мужчин открытой популяции Тюмени. *Сибирский медицинский журнал* 2011; 2 (26):140–3).
- Sethi J. K., Vidal-Puig A. Visfatin: the missing link between intra-abdominal obesity and diabetes? *Trend Mol Med* 2005; 11:344–7.
- Kannel W. B., LeBauer E. J., Dawber T. R., et al. Relation of body weight to development of coronary heart disease. The Framingham study. *Circulation* 1967; 35:734–44.
- Douketis J. D., Sharma A. M. Obesity and cardiovascular disease: pathogenic mechanisms and potential benefits of weight reduction. *Semin Vasc Med* 2005; 5 (1):25–33.

12. Kannel W.B. The Framingham Study: historical insight on the impact of cardiovascular risk factors in men versus women. *J Genet Specif Med* 2002; 5:27–37.
13. Adams K.F., Schatzkin A., Harris T.B., et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006; 355 (8):763–78.
14. Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J., et al. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in nondiabetic European men and women. *Arch Intern Med* 2004; 164:1066–76.

### Cardiovascular death risk and body mass index in male and female Tumen City residents

Akimova E. V.<sup>1,2</sup>, Pushkarev G. S.<sup>1</sup>, Gafarov V. V.<sup>2</sup>, Kuznetsov V. A.<sup>1</sup>

**Aim.** To study the association between body mass index (BMI) and cardiovascular (CV) death risk in an open population of Tumen City, using prospective data of the 12-year follow-up.

**Material and methods.** In 1996, a cardiologic screening of a representative Tumen City sample (25–64 years) was performed, using standard methods and achieving a response rate of 80,4% (n=1608). Over 12 years of the prospective follow-up, 85 CV deaths in men (10,69%) and 33 CV deaths in women (4,06%) were registered. Using Cox regression models, the parameters of absolute and relative risk (AR, RR) were assessed. Survival assessment was performed using the Kaplan-Meier method.

**Results.** In men, RR of CV death was significantly higher for the top quintile of body mass index, BMI ( $\geq 29,2$  kg/m<sup>2</sup>): RR 1,84. In women, no significant association between BMI quintiles and CV death risk was observed. In obese men and women, AR risk was higher, and survival was lower than in their

overweight peers (respective AR 56,5% and 38,7% in men; 72,0% and 70,3% in women).

**Conclusion.** In the open population of Tumen City, the risk of CV death significantly increased starting from BMI values of  $\geq 29,2$  kg/m<sup>2</sup>. The impact on survival and AR was higher for of obesity vs. overweight in both genders.

**Russ J Cardiol** 2013; 3 (101): 24-28

**Key words:** cardiovascular death, body mass index, obesity, relative and absolute risk.

<sup>1</sup>Tumen Cardiology Centre, Research Institute of Cardiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Science, Tumen; <sup>2</sup>Interdisciplinary Laboratory of Cardiovascular Disease Epidemiology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia.