

# Процена на кардиоваскуларниот ризик кај пациенти со дијабетес мелитус тип 2 со моделот на United Kingdom Prospective Diabetes Study

Ивица Б. СМОКОВСКИ,  
Татјана Р. МИЛЕНКОВИЌ

Универзитетска клиника за ендокринологија,  
дијабетес и метаболни нарушувања Скопје

## АПСТРАКТ

**Цел:** Проценување на 10-годишен апсолутен ризик (%) со моделот на United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) за коронарна артериска болест (КАБ), фатална КАБ, мозочен удар и фатален мозочен удар кај пациенти со дијабетес мелитус (ДМ) тип 2.

**Методи и материјали:** Опсервациска, крос-секциска студија на кохорта од 1,404 пациенти со ДМ тип 2. Моделот на UKPDS користи девет ризик - фактори: возраст при дијагноза на дијабетесот, траење на дијабетесот, пол, расна припадност, пушење, систолен крвен притисок, HbA1c, вкупен холестерол и HDL холестерол, за пресметување на кардиоваскуларниот ризик кај пациенти со ДМ тип 2.

**Резултати:** Од студиската кохорта, 884 пациенти беа идентификувани за анализа. Проценетиот 10-годишен апсолутен ризик (%) со моделот UKPDS за КАБ, фатална КАБ, мозочен удар и фатален мозочен удар изнесуваше  $22.7 \pm 13.7\%$ ,  $15.4 \pm 10.8\%$ ,  $6.7 \pm 4.9\%$ ,  $1.1 \pm 0.9\%$ , соодветно. Кај 565 пациенти (63.9%) беше проценет ризик за КАБ над 15%, при што бројот на мажи со ризик над 15% беше сигнификантно поголем од бројот на жени: 294 мажи (77.2% од сите мажи) наспроти 271 жена (53.9% од сите жени),  $p < 0.001$ .

**Дискусија и заклучок:** UKPDS моделот овозможува процена на кардиоваскуларниот ризик и апсолутниот бенефит од терапевската интервенција и потребно е да биде дел од превентивната стратегија за промена на однесувањето на

пациентите и придржување до препорачаните третмани, со цел превенирање на кардиоваскуларните настани кај пациентите со ДМ тип 2.

**Клучни зборови:** UKPDS, апсолутен ризик, кардиоваскуларен ризик, дијабетес тип 2.

## Вовед:

Според процените на Меѓународната федерација за дијабетес (International Diabetes Federation – IDF), бројот на лица со дијабетес мелитус (ДМ) во 2012 година во светот изнесуваше 371 милион и оваа бројка се очекува да се зголеми на 552 милиони во 2030 година<sup>[1]</sup>. Со тоа дијабетесот се заканува да прерасне во најголема пандемија со која човештвото некогаш се има соочено. Зголемената преваленца на ДМ тип 2 најмногу се должи на демографските промени поради подолгиот животен век, како и сè почестата појава на обезност асоцирана со седентарниот начин на живот и зголемениот калориски внес. Врз основа на процените на IDF, во Република Македонија имаше 136.700 лица со ДМ на возраст од 20 до 79 години во 2012 година и овој број се очекува да се зголеми на 166.000 во 2030 година<sup>[1]</sup>.

Предвидувањето на кардиоваскуларните настани преку проценувањето на апсолутниот ризик е од особено значење кај ДМ тип 2 поради фактот што кардиоваскуларните заболувања се причина за најголемиот број случаи на морталитет и морбидитет кај дијабетичната популација<sup>[2-4]</sup>.

Неопходно е процената на апсолутниот ризик за кардиоваскуларно заболување да се направи врз основа на неколку ризик - фактори, од причина што кардиоваскуларните за-

болувања се со мултифакторијално потекло, ризик - факторите се јавуваат напоредно и напоредните ризик - фактори имаат мултипликативен ефект врз кардиоваскуларниот ризик<sup>[5]</sup>. Оттаму, за одредено ниво на поединечен ризик - фактор, апсолутниот ризик за кардиоваскуларно заболување може значително да варира во зависност од нивото на другите ризик - фактори.

Постојат модели за процена на апсолутниот ризик врз основа на податоци од општата популација или дијабетес-неспецифични модели, како што е Framingham-овиот модел<sup>[5-11]</sup>, и модели за процена на ризикот што се специфични за лицата со дијабетес, од кои најшироко користен е моделот на United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>[12-16]</sup>.

Студијата UKPDS е историска, рандомизирана, контролирана студија што покажа дека интензивниот третман може да го намали ризикот од дијабетични компликации кај лицата со ДМ тип 2<sup>[17]</sup>. Врз основа на студијата изработен е параметрискиот модел UKPDS за проценка на апсолутниот ризик за кардиоваскуларни заболувања кај пациенти со ДМ тип 2 што во себе ги содржи ефектите на мултиплните ризик - фактори<sup>[12]</sup>. Ова е прв модел за процена на кардиоваскуларниот ризик специфично кај дијабетес и вклучува ризик фактори кои се смета дека се значајни за одредување на кардиоваскуларниот ризик кај дијабетес, како што се гликозилираниот хемоглобин (HbA1c), траењето на дијабетесот и возраста на која е дијагностициран дијабетесот<sup>[12]</sup>.

Министерството за здравство на Република Македонија публикуваше Упатство за начинот на вршење на здравствената дејност која се однесува на третманот и контролата на дијабетес тип 2<sup>[18]</sup> кадешто моделот UKPDS е наведен за процена на кардиоваскуларниот ризик кај пациенти со ДМ тип 2 во Република Македонија.

Прагот на ризик што се наведува во Упатството е дефиниран како ризик за кардиоваскуларно заболување  $\geq 20\%$  по 10 години, еквивалентен на ризик за КАБ  $\geq 15\%$ , односно ризик од фатално кардиоваскуларно заболување  $\geq 5\%$ <sup>[19]</sup>.

Примарната цел на оваа студија е да се одреди проценетиот 10-годишен апсолутен ризик (%) со моделот UKPDS за коронарна артериска болест, фатална коронарна артериска болест, мозочен удар и фатален мозочен удар кај пациенти со ДМ тип 2. Секундарна цел на оваа студија е да се одреди бројот на пациенти со ДМ тип 2 со проценет 10-годишен апсолутен ризик (%) со моделот UKPDS за КАБ при праг од 15%.

### Материјал и методи:

Студиската популација се состои од 1.404 пациенти од Република Македонија дијагностицирани со ДМ тип 2, кои се поставени на инсулинска терапија и чии податоци се евидентирани во моментот на поставување на инсулинската терапија, во периодот од септември 2002 до јануари 2004 година.

Сите изведени дијагностички или терапевтски процеду-

ри кај пациентите од студиската популација беа во рамките на рутинската клиничка практика, односно се работи за неинтервенциска студија. Пациентите беа поставени на инсулинска терапија во моментот на незадоволителна гликемиска контрола по претходно извршените интервенции во диетата, физичката активност и/или примената орална антидијабетична терапија.

Критериумите за вклучување на пациентите со ДМ тип 2 во анализата, согласно критериумите за примена на UKPDS моделот, беа возраст од 25 до 65 години во моментот на процена на ризикот; отсуство на артериско заболување, односно отсуство на историја за исхемично срцево заболување, цереброваскуларно заболување или периферна артериска болест во моментот на процена на ризикот; и отсуство на живото-загрозувачко заболување како канцер.

Кај анализираниите пациенти направена е процена на 10-годишниот апсолутен ризик (%) со моделот UKPDS за коронарна артериска болест (КАБ), фатална КАБ, мозочен удар и фатален мозочен удар, во моментот на поставување на инсулинската терапија.

Моделот на UKPDS користи девет ризик - фактори: возраст при дијагноза на дијабетесот, траење на дијабетесот, пол, расна припадност, пушење, систолен крвен притисок, HbA1c, вкупен холестерол и HDL холестерол за пресметување на апсолутниот кардиоваскуларен ризик за КАБ кај пациенти со ДМ тип 2 на возраст од 25 до 65 години<sup>[12]</sup>.

Специфично за UKPDS моделот е што ја зема предвид гликемиската контрола како континуиран ризик - фактор, а не како дихотомна варијабла како што е случај со дијабетес-неспецифичните модели. Понатаму, возраста на пациентот е заменета со две варијабли специфични за дијабетес: возраст при дијагноза на дијабетесот и траење на дијабетесот, имајќи ја предвид важноста на оваа дистинкција за дијабетичните компликации<sup>[12]</sup>.

За процена на 10-годишниот апсолутен ризик за КАБ, фатална КАБ, мозочен удар и фатален мозочен удар кај пациентите со ДМ тип 2 се користени формулите на UKPDS моделот верзија 2.0 развиен од The Oxford Centre for Diabetes, Endocrinology and Metabolism Diabetes Trials Unit, со единечни мерење на систолниот крвен притисок, вкупниот холестерол и HbA1c<sup>[12]</sup>.

За статистичките анализи беше користен Statistical Package for Social Sciences (SPSS) вклучувајќи ја дескриптивната статистика, Студентовиот t-тест и  $\chi^2$ -тест. Вредноста за  $p < 0.05$  се сметаше за статистички сигнификантна.

### Резултати:

Од студиската кохорта со вкупно 1.404 пациенти со ДМ тип 2, 884 пациенти ги исполнија студиските инклузиони критериуми и беа вклучени во анализата. Кардиоваскуларните ризик - фактори и проценетиот 10-годишен апсолутен ризик (%) со моделот UKPDS за КАБ, фатална КАБ, мозочен удар и фатален мозочен удар, се прикажани во Табела 1.

**Табела 1:** Кардиоваскуларни ризик-фактори и проценетиот 10-годишен апсолутен ризик (%) со моделот UKPDS за коронарна артериска болест, фатална коронарна артериска болест, мозочен удар и фатален мозочен удар

	Вкупно	Мажи	Жени	p-вредност
Број (%)	884 (100)	381 (43.1)	503 (56.9)	
Возраст при дијагноза (години) *	48.6 ± 7.2	47.9 ± 7.4	49.2 ± 7.0	<0.01
Траење на дијабетесот (години) *	6.6 ± 5.0	6.2 ± 5.1	7.0 ± 4.8	<0.05
HbA1c (%) *	9.5 ± 2.1	9.4 ± 2.0	9.6 ± 2.1	NS
Систолен крвен притисок (mmHg) *	143.7 ± 20.7	138.6 ± 18.6	147.6 ± 21.4	<0.001
Вкупен холестерол (mmol/l) *	6.1 ± 1.3	6.0 ± 1.3	6.1 ± 1.3	NS
HDL холестерол (mmol/l) *	1.3 ± 0.7	1.3 ± 0.6	1.3 ± 0.9	NS
Пушачи (%)	323 (36.5)	206 (54.1)	117 (23.3)	<0.001
UKPDS 10-годишен ризик за коронарна артериска болест (%) *	22.7 ± 13.7	28.5 ± 15.1	18.2 ± 10.5	<0.001
UKPDS 10-годишен ризик за фатална коронарна артериска болест (%) *	15.4 ± 10.8	18.6 ± 12.2	12.9 ± 8.6	<0.001
UKPDS 10-годишен ризик за мозочен удар (%) *	6.7 ± 4.9	7.8 ± 5.8	5.9 ± 3.9	<0.001
UKPDS 10-годишен ризик за фатален мозочен удар (%) *	1.1 ± 0.9	1.2 ± 1.0	1.0 ± 0.8	<0.005

\* Средна вредност ± стандардна девијација; NS = несигнификантно

Од 884 пациенти вклучени во анализата, 381 (43.1%) беа мажи. Проценетиот 10-годишен апсолутен ризик (%) со моделот UKPDS за КАБ, фатална КАБ, мозочен удар и фатален мозочен удар изнесуваше 22.7 ± 13.7%, 15.4 ± 10.8%, 6.7 ± 4.9%, 1.1 ± 0.9%, соодветно. Средната возраст при дијагноза на дијабетесот, средното траење на дијабетесот и средниот систолен крвен притисок беа сигнификантно повисоки кај жените (49.2 ± 7.0 наспроти 47.9 ± 7.4 години, p<0.01; 7.0 ± 4.8 наспроти 6.2 ± 5.1 години, p<0.05; и 147.6 ± 21.4 наспроти 138.6 ± 18.6 mmHg, p<0.001, соодветно). Бројот на пушачи беше сигнификантно поголем кај мажите (206 (54.1%) наспроти 117 (23.3%), p<0.001), додека немаше статистички сигнификантна разлика во средната вредност на HbA1c (9.4 ± 2.0 наспроти 9.6 ± 2.1%, p=NS), средната вредност на вкупниот холестерол (6.0 ± 1.3 наспроти 6.1 ± 1.3 mmol/l, p=NS) и средната вредност на HDL холестеролот (1.3 ± 0.6 наспроти 1.3 ± 0.9 mmol/l, p=NS). Проценетиот 10-годишен апсолутен ризик (%) со моделот UKPDS за КАБ, фатална КАБ, мозочен удар и фатален мозочен удар беше статистички сигнификантно повисок кај мажите во споредба со жените (28.5 ± 15.1 наспроти 18.2 ± 10.5%, p<0.001; 18.6 ± 12.2 наспроти 12.9 ± 8.6%, p<0.001; 7.8 ± 5.8 наспроти 5.9 ± 3.9%, p<0.001; и 1.2 ± 1.0 наспроти 1.0 ± 0.8%, p<0.005, соодветно).

Бројот на пациенти со проценет 10-годишен апсолутен ризик (%) со моделот UKPDS за КАБ при праг од 15%, е прикажан во Табела 2.

**Табела 2:** Број на пациенти со проценет 10-годишен апсолутен ризик (%) со моделот UKPDS за коронарна артериска болест (КАБ) при праг од 15%

	Мажи	Жени	Вкупно	p-вредност
Број со UKPDS 10-годишен ризик за КАБ < 15%	87	232	319	<0.001
Број со UKPDS 10-годишен ризик за КАБ ≥ 15%	294	271	565	

Од анализираните пациенти, кај 565 пациенти (63.9% од сите пациенти) беше проценет 10-годишен апсолутен ризик со моделот UKPDS за КАБ над 15%, при што бројот на мажи со проценет ризик над 15% беше сигнификантно поголем од бројот на жени: 294 мажи (77.2% од сите мажи) беа со ризик над 15%, наспроти 271 жена (53.9% од сите жени), p<0.001.

#### Дискусија и заклучок:

Во неодамнешните препораки за справувањето со хипергликемијата на Американската асоцијација за дијабетес (American Diabetes Association – ADA) и Европската асоцијација за проучување на дијабетесот (European Association for Study of Diabetes – EASD), целосното намалување на кардиоваскуларниот ризик се наведува како главен фокус на третманот [20]. Дополнително, и најновите упатства на Европското здружение за кардиологија (European Society of Cardiology - ESC) ги потврдуваат предностите од користењето на моделите за процена на апсолутниот ризик, како што се земањето предвид на мултифакторијалната природа на кардиоваскуларните заболувања и овозможувањето флексибилност во третманот – доколку не може да се постигне идеалната целна вредност кај еден ризик - фактор, вкупниот ризик сè уште може да се намали преку намалување на другите ризик - фактори [21].

UKPDS моделот е најпознатиот и најшироко користениот дијабетес-специфичен модел за процена на апсолутниот ризик од КАБ. Повеќе светски авторитети, меѓу кои Националниот институт за здравје и клиничка одличност (NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence), канадските и холандските водичи, официјално ја препорачуваат употребата на UKPDS моделот за квантификација на кардиоваскуларниот ризик кај пациентите со ДМ тип 2 во клиничката практика [22-24].

Врз основа на моделот UKPDS, оваа студија покажа дека од 100 пациенти со ДМ тип 2 со средни вредности на испитуваните параметри како што се наведени во Табела 1, без претходно кардиоваскуларно заболување, кај 22.7 пациенти ќе се јави КАБ, кај 15.4 фатална КАБ, кај 6.7 мозочен удар и кај 1.1 фатален мозочен удар по 10 години. Понатаму, и покрај повисоките вредности за средната возраст при дијагноза на дијабетесот, траењето на дијабетесот и систолниот крвен притисок кај жените, при што кај мажите имаше поголем број на пушачи, додека немаше разлика помеѓу половите во HbA1c, вкупниот холестерол и HDL холестеролот, проценетиот 10-годишен апсолутен ризик со моделот UKPDS за КАБ, фатална КАБ, мозочен удар и фатален мозочен удар беше статистички сигнификантно повисок кај мажите во споредба со жените. Дополнително, сигнификантно поголем број пациенти беа идентификувани со апсолутен ризик за КАБ над 15%, при што бројот на мажи со проценет ризик над 15% беше сигнификантно поголем од бројот на жени. Со студијата се потврдуваат наодите за зголемен кардиоваскуларен ризик кај машкиот пол, вклучително и кај дијабетичната популација [12,21].

UKPDS моделот беше употребен за процена на апсолутниот ризик за КАБ кај дијабетична популација, и спореден со дијабетес-неспецифичен модел во врска со проценетиот ризик и можните клинички импликации од нивната примена, особено во однос на препишувањето статинска терапија како примарна превенција за КАБ кај пациенти со ДМ тип 2 од Република Македонија [25]. Досега не постојат податоци за прецизноста, односно прогностичката вредност на моделот UKPDS кај пациентите со ДМ тип 2 од нашата земја [26].

Постојат повеќе причини за важноста од употребата на

модел за процена на апсолутниот ризикот за кардиоваскуларно заболување кај пациентите со ДМ тип 2. При поставување на праг за ризик, со моделите може да се направи рангирање според апсолутниот ризик со цел да се насочи терапијата кај пациентите со највисок ризик. Понатаму, се добива прецизна процена на апсолутниот бенефит од терапевтската интервенција. Конечно, пресметувањето на ризикот претставува дел од превентивната стратегија да се мотивираат пациентите да го променат нивното однесување и да се придржуваат кон медицинските третмани, со цел превенирање на кардиоваскуларните настани.

## Референци:

1. International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas, достапно на: [www.diabetesatlas.org](http://www.diabetesatlas.org); пристапено на: 12-март-2013.
2. Lowe LP, Liu K, Greenland P, Metzger BE, Dyer AR, Stamler J. Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. *Diabetes Care* 1997; 20:163-169.
3. Lehto S, Ronnema T, Haffner SM, Pyorala K, Kallio V, Laakso M. Dyslipidemia and hyperglycemia predict coronary heart disease events in middle-aged patients with NIDDM. *Diabetes* 1997; 46:354-359.
4. Rosengren A, Welin L, Tsipogianni A, Wilhelmsen L. Impact of cardiovascular risk factors on coronary heart disease and mortality secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280:605-613.
5. Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, et al. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991; 121:293-8.
6. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-1847.
7. Assmann G, Cullen P, Schulte H. Simple scoring scheme for calculating the risk of acute coronary events based on the 10-year follow-up of the prospective cardiovascular Munster (PROCAM) study. *Circulation* 2002; 105:310-315.
8. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, endorsed by the British Diabetic Association. *Heart* 1998; 80(Suppl 2):1-29.
9. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24:987-1003.
10. Balkau B, Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Pyorala K. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. *Diabetologia* 2004; 47:2118-2128.
11. D'Agostino RB, Wolf PA, Belanger AJ, Kannel WB. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication. The Framingham Study. *Stroke* 1994; 25:40-43.
12. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, Stratton IM. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci (Lond)* 2001; 101:671-679.
13. Donnan PT, Donnelly L, New JP, Morris AD. Derivation and validation of a prediction score for major coronary heart disease events in a U.K. type 2 diabetic population. *Diabetes Care* 2006; 29:1231-1236.
14. Cederholm J, Eeg-Olofsson K, Eliasson B, Zethelius B, Nilsson PM, Gudbjornsdottir S. Risk prediction of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a risk equation from the Swedish National Diabetes Register. *Diabetes Care* 2008; 31:2038-2043.
15. Folsom AR, Chambless LE, Duncan BB, Gilbert AC, Pankow JS. Prediction of coronary heart disease in middle-aged adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26:2777-2784.
16. Yang X, So WY, Kong AP et al. Development and validation of a total coronary heart disease risk score in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2008; 101:596-601.
17. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:405-12.
18. Министерство за здравство на Република Македонија: Упатство за начинот на вршење на здравствената дејност која се однесува на третманот и контролата на дијабетес тип 2, Службен весник на Република Македонија од 28-февруари-2011, број 25:3-18.
19. British Cardiac Society, British Hypertension Society, Diabetes UK, Heart UK, Primary Care Cardiovascular Society, The Stroke Association. Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice. *BMJ* 2005; 91:1-52.
20. Inzucchi S, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: A Patient-Centered Approach. Position Statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35(6):1364-1379.
21. Perk J, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *European Heart Journal* 2012; 33(13):1635-1701.
22. NHG-Standaard Cardiovasculair risicomanagement. достапно на: [http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k\\_richtlijnen/k\\_nhgstandaarde/n/hgstandaard/M84\\_std.htm](http://nhg.artsennet.nl/kenniscentrum/k_richtlijnen/k_nhgstandaarde/n/hgstandaard/M84_std.htm); пристапено на 13-март-2013.
23. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care (update). достапно на: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11983/40803/40803.pdf>; пристапено на 13-март-2013.
24. Guidelines & Protocols Advisory Committee. Cardiovascular disease - primary prevention; достапно на: [www.bcguidelines.ca/gpac/pdf/cvd.pdf](http://www.bcguidelines.ca/gpac/pdf/cvd.pdf); пристапено на 13-март-2013.
25. Smokovski I. Comparison of the UKPDS and Framingham models for the evaluation of absolute risk for coronary heart disease in diabetes mellitus 2 and their clinical implications. Master in medical sciences thesis; University Clinic of Cardiology, Faculty of Medicine Skopje, University "St. Kiril and Metodij"; 2007.
26. Smokovski I. Accuracy of United Kingdom Prospective Diabetes Study model in risk prediction of coronary artery disease in type 2 diabetes patients in Republic of Macedonia. Submission of Doctor in medical sciences thesis summary; University Clinic of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Faculty of Medicine Skopje, University "St. Kiril and Metodij"; 2011.