

ДЕПРЕССИЯ, КОГНИТИВНАЯ ДИСФУНКЦИЯ И ДРУГИЕ ФАКТОРЫ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С 5-ЛЕТНЕЙ ОБЩЕЙ СМЕРТНОСТЬЮ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА: ПИЛОТНОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ



© Е.Г. Старостина^{1*}, М.Н. Володина¹, И.В. Старостин²

¹Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

²Клиника «ТРИ ПОКОЛЕНИЯ», Москва

ОБОСНОВАНИЕ. В российской популяции больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) психологические предикторы общей смертности и их вклад в сопоставлении с биологическими факторами риска не изучались.

ЦЕЛЬ. Выявить клинические, лабораторные и психологические факторы, независимо ассоциированные с 5-летней общей смертностью у больных СД2 в Московской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В открытое наблюдательное проспективное исследование включены 178 последовательно набранных больных СД2 (женщин 145, мужчин 33, возраст 37–82 года, длительность СД2 0,5–30 лет). Помимо стандартного клиничко-лабораторного и инструментального обследования, все пациенты исходно проходили обследование на наличие депрессии, когнитивной дисфункции и оценку зависимого от диабета качества жизни. Специальных интервенций в исследовании не проводилось, пациенты наблюдались и получали лечение по месту жительства. Через 5 лет оценивали витальный статус пациента (жив/умер). Для выявления среди исходных характеристик пациентов факторов, независимо ассоциированных с 5-летней общей смертностью, проведен множественный логистический регрессионный анализ. С учетом поискового характера множественной регрессии за уровень значимости принимали $\alpha < 0,1$.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Через 5 лет в живых были 150 (84%) больных, умерли 15 (8,4%), по остальным 13 (7,3%) информация отсутствовала. При анализе 165 больных с установленным исходом независимо ассоциированы со смертью были: мужской пол (отношение шансов [ОШ] 6,36 [95% доверительный интервал — ДИ 0,91–44,40]; $p=0,06$), возраст (ОШ 2,06 [1,30–3,27]; $p < 0,002$), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (ОШ 2,78 [1,25–6,2]; $p=0,012$), балл депрессии по шкале Гамильтона (ОШ 1,18 [1,03–1,34]; $p=0,016$), балл когнитивной дисфункции по шкале Рожиной (ОШ 1,20 [1,05–1,35]; $p=0,006$) и взаимодействие возраста с индексом массы тела (ОШ 0,98 [0,97–0,997]; $p=0,013$). Прогнозируемая вероятность смерти в следующие 5 лет составила у мужчин и женщин соответственно 22,9 и 6,7%. Наивысший балл когнитивной дисфункции был ассоциирован с 25% прогнозируемой вероятностью смерти, наименьший — с 2%; прогнозируемые вероятности смерти для наивысшего и наименьшего балла депрессии составили 26 и 2% соответственно. 5-летняя прогнозируемая вероятность смерти больных без ХСН составила 6,7%, при ХСН I функционального класса (ФК) по NYHA — 9,8%, II ФК — 13,6%, III ФК — 18,2% и IV ФК — 23,5%. Все остальные исходные клиничко-лабораторные, демографические, психологические и социально-экономические характеристики не были значимо ассоциированы с 5-летней общей смертностью. Верификация модели на сторонней выборке не проводилась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Когнитивная дисфункция и депрессия обладают значимым отрицательным влиянием на 5-летнюю смертность, более выраженным, чем контроль гликемии, любые осложнения СД2 и сердечно-сосудистые заболевания, кроме ХСН. Полученные результаты подчеркивают важность диагностики и лечения депрессии и когнитивной дисфункции при СД2.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; депрессия; когнитивная дисфункция; хроническая сердечная недостаточность; общая смертность

DEPRESSION, COGNITIVE DYSFUNCTION AND OTHER FACTORS ASSOCIATED WITH 5-YEAR OVERALL MORTALITY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS: A PILOT PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY

© Elena G. Starostina^{1*}, Marina N. Volodina¹, Ivan V. Starostin²

¹Moscow Regional Clinical and Research Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia

²THREE GENERATIONS Clinic, Moscow, Russia

BACKGROUND: Psychological predictors of overall mortality in the Russian population of Type 2 diabetic patients and their impact compared to biological risk factors have not been studied.

AIM. To identify clinical, laboratory and psychological factors independently associated with the 5-year overall mortality in Type 2 diabetic patients in the Moscow region.

MATERIALS AND METHODS: This open label observational prospective study included 178 consecutive type 2 diabetic patients (women 145, men 33, age range 37 to 82 years, duration of diabetes 0,5 to 30 years). At baseline, in addition to the standard clinical, laboratory and instrumental work-up, all patients were assessed for depression, cognitive dysfunction and diabetes-related quality of life. No study-related intervention was performed; all patients were followed up and treated by their local physicians. After 5 years, we assessed the patients' vital status (alive or dead). Multiple logistic regression was used to identify baseline patients' characteristics, which were significantly and independently associated with 5-year overall mortality. Taking into account the exploratory type of multiple regression, the results were considered significant at $\alpha < 0.1$.

RESULTS: At 5 years, 150 (84%) patients were alive and 15 (8,4%) were dead; no information could be obtained for the rest 13 (7,3%) patients. The analysis of 165 patients with the verified outcome, independent and significant associations with the death outcome were found for male gender (odds ratio [OR] 6,36 [95%CI 0,91–44.40]; $p=0.06$), age (OR 2.06 [1.30–3.27]; $p<0.002$), chronic heart failure (CHF) (OR 2.78 [1.25–6.2]; $p=0.012$), Hamilton depression scale score (OR 1,18 [1.03–1.34]; $p=0.016$), cognitive dysfunction score (Roschina scale) (OR 1.20 [1.05–1.35]; $p=0.006$), and age — body mass index interaction (OR 0,98 [0,97–0,997]; $p = 0,013$). The predicted probability of death within the next 5 years in men and women was 22,9% and 6,7%, respectively. The highest score of cognitive dysfunction was associated with a 25% predicted probability of death and the lowest, with a 2% probability of death; predicted probabilities of death for the highest and lowest depression scores were 26% and 2%, respectively. The 5-year predicted probability of death in the patients without CHF was 6,7%, with CHF I NYHA functional class, 9,8%, II functional class 13,6%, III functional class 18,2%, and IV functional class 23,5%. All other baseline clinical, laboratory, demographic, psychological and socioeconomic variables were not significantly associated with the 5-year survival rate. The model was not verified on an external cohort.

CONCLUSION: Cognitive dysfunction and depression have a significant negative impact on the 5-year mortality rate at much higher degree, than glycemic control, any diabetes-related complications and cardiovascular disorders, excluding CHF. The results obtained highlight the importance of the diagnosis and treatment of depression and cognitive dysfunction in type 2 diabetes mellitus.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; depression; cognitive dysfunction; chronic heart failure; overall mortality

ОБОСНОВАНИЕ

Поиск путей снижения смертности, связанной с сахарным диабетом (СД), остается важной научной и практической задачей. Общеизвестно, что ведущей причиной смертности больных СД как 1 типа, так и 2 типа (СД2) остаются сердечно-сосудистые (СС) заболевания и осложнения [1]. Именно на профилактику и лечение СС-осложнений СД и ассоциированных СС-заболеваний, включая выбор сахароснижающих препаратов с кардиопротективными свойствами, сделан один из акцентов в профессиональных рекомендациях по СД [2]. Однако не вызывает сомнения, что СС-заболеваниями список предикторов общей смертности больных СД не ограничивается.

Количество фундаментальных и клинических исследований, направленных на поиск разнообразных биологических предикторов смертности при СД2, столь велико, что не поддается цитированию. Гораздо меньше работ посвящено изучению и анализу психологических предикторов смертности больных СД2, включая психические расстройства. Из последних к наиболее распространенным при СД2 относятся депрессия и когнитивная дисфункция различной степени выраженности, включая деменцию. Текущая депрессия при СД2 выявляется чаще, чем в популяции (15–20% больных), а ее пожизненная вероятность достигает 30–40% [3, 4]. Депрессия сопровождается ухудшением комплаентности больных СД, худшим контролем гликемии и других факторов риска, вытекающим из этого повышением риска микро- и макроангиопатий и более высокой смертностью [5–7], хотя эта точка зрения разделяется не всеми [8]; подробно эти данные были рассмотрены нами ранее [9]. Что касается когнитивных расстройств, то они увеличивают общую смертность в популяции [10, 11], однако работы по влиянию когнитивных нарушений на общую смертность

больных СД единичны [12, 13] и большинство из них не являются проспективными. Анализ обширной литературы по генетическим, метаболическим, воспалительным, стрессовым и иным механизмам тесной патофизиологической и клинической ассоциации между СД2, депрессией и когнитивными нарушениями находится вне предмета настоящей публикации.

Возвращаясь к возможным предикторам общей смертности больных СД2, подчеркнем, что даже среди самых крупных проспективных исследований [14, 15] нам не удалось найти таких, где в одной выборке одновременно рассматривалось бы независимое влияние на смертность совокупности биологических (клинико-лабораторных), демографических, социально-экономических и психологических факторов, включая депрессию и когнитивную дисфункцию. Кроме того, влияние психических расстройств на смертность как в популяции в целом, так и при СД может существенно зависеть от географических и этнических различий, разных принципов организации медицинской помощи, качества лечения различных факторов риска и психических расстройств в той или иной стране [16–19]. В Российской Федерации проспективные исследования прогностического влияния депрессии и когнитивных нарушений на общую смертность больных СД2, тем более в сопоставлении с влиянием максимального количества других биологических и иных факторов, не проводились, что делает актуальным изучение этого вопроса.

ЦЕЛЬ

Определить роль депрессии и когнитивной дисфункции как возможных предикторов 5-летней общей смертности и сопоставить их вклад с влиянием известных биологических факторов риска общей смертности в российской выборке больных СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Участников исследования набирали среди пациентов, госпитализированных в отделение терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» в период с июня 2012 г. по январь 2013 г. В дальнейшем пациенты оставались под амбулаторным наблюдением по месту жительства, оценку витального статуса проводили через 5 лет.

Исследуемая популяция

Критериями включения в исследование служили установленный диагноз СД2, возраст ≥ 40 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были ожидаемая продолжительность жизни менее 1 года (обусловленная сопутствующими тяжелыми заболеваниями или осложнениями СД, включая терминальную стадию почечной недостаточности, метастатические стадии онкологических заболеваний и т.д.), беременность и кормление грудью; значительное снижение остроты зрения, препятствующее работе с диагностическими тестами. В соответствии с этими критериями в исследование вошли 178 последовательно набранных больных СД2.

Дизайн исследования

Это было наблюдательное динамическое проспективное исследование в одной когорте больных в условиях реальной клинической практики.

Главной конечной точкой исследования считался летальный исход по любой причине. Для оценки главной конечной точки через 5 лет после первоначального обследования пациентов в ходе телефонного или почтового контакта оценивали витальный статус пациента (жив или умер). Если с пациентом или его родственниками не удавалось связаться после 3 попыток, такой пациент считался утерянным из-под наблюдения, а его витальный статус расценивался как неизвестный.

Медицинское вмешательство

После выписки из эндокринологического отделения пациенты лечились в поликлиниках по месту жительства. Специальное терапевтическое вмешательство, которое каким-либо образом отличалось от ведения пациента в повседневной амбулаторной практике, в исследовании не проводилось.

Методы

Все больные прошли стандартное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование (включая консультации специалистов) в соответствии со стандартами оказания помощи больным СД. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) определялся на аутоанализаторе DiaSTAT (Bio-RAD Laboratories, США; норма 4–6,3%); уровни холестерина, триглицеридов, креатинина в сыворотке — на анализаторе Hitachi 912 (Hitachi, Япония).

Все пациенты прошли следующие диагностические психологические тесты.

1. Для выявления и количественной оценки депрессивной симптоматики — валидизированные на русском языке шкалы CESD [20] и шкалы депрессии Гамильтона

(HAM-D) [21, 22]. HAM-D заполняется исследователем, каждый пункт оценивается от 0 до 4 баллов, рассчитывается суммарный балл теста. 0–7 баллов по шкале Гамильтона означают отсутствие депрессии, 8 баллов и выше — наличие депрессии, выраженность которой пропорциональна увеличению балла.

2. Для выявления и количественной оценки когнитивной дисфункции — шкала Рошиной [23]. Она предназначена для оценки операциональных и регуляторных компонентов психической деятельности и включает оценку всех компонентов праксиса, гнозиса, оптико-пространственной деятельности, импрессивной и экспрессивной речи, различных сторон мнестической деятельности, интеллектуальных операций. Все предлагаемые пробы оцениваются количественно от 0 до 4 баллов и суммируются. Отсутствие когнитивной дисфункции констатируется при сумме баллов ≤ 11 , наличие мягких когнитивных нарушений — при сумме баллов от 12 до 21 и наличие деменции — при сумме баллов ≥ 22 . Кроме того, для оценки когнитивных функций использовалась шкала MMSE (Mini-Mental State Examination, мини-шкала для оценки психического статуса) [24, 25].
3. Для выявления клинических признаков ишемии головного мозга — шкалы Хачински [24].
4. Для оценки интеллекта — тест интеллекта Векслера, валидизированный на русском языке [26].
5. Для оценки диабетзависимого качества жизни — опросник Ru-ADDQoL (Audit of Diabetes-Dependent Quality of Life), валидизированный на русском языке [27].

Кроме того, в рамках исследования собирали подробную информацию о проводимой терапии как по поводу СД (включая группы сахароснижающих препаратов, частоту самоконтроля), так и по поводу значимых сопутствующих заболеваний, социально-экономических характеристиках пациентов (уровне образования, доходе, месячных затратах на СД, профессиональной занятости, виде профессиональной деятельности, инвалидизации, семейном положении).

Статистический анализ

В связи с пилотным характером исследования размер выборки не рассчитывался, формальная статистическая гипотеза не тестировалась. Нормальность распределения оценивали визуально и с помощью теста Шапиро–Уилка. Исходные количественные данные обрабатывались методами описательной статистики с расчетом среднего, стандартного отклонения (при нормальном типе распределения), медианы и 1-го и 3-го квартилей (при других типах распределения), минимального и максимального значения. Качественные данные представлены в виде абсолютных частот и процентов. В ходе однофакторного анализа при сравнении групп живых и умерших пациентов данные с нормальным типом распределения анализировали параметрическими тестами (t-тест Стьюдента для независимых выборок), остальные данные анализировали с помощью непараметрических методов (тест Манна–Уитни). За уровень статистической значимости в однофакторном анализе была принята $\alpha=5\%$ ($p<0,05$).

Для выявления предикторов 5-летней общей смертности из числа зарегистрированных исходных

характеристик больных была использована множественная логистическая регрессия с исходом (жив — умер) как зависимой переменной и с соответствующими проверочными процедурами. Вначале в многомерной модели проверяли факторы, показавшие свою значимость в однофакторном анализе. Затем в модель вводили факторы, которые не были значимы в проведенном однофакторном анализе, но показали свою значимость в других исследованиях или были предположительно значимы; наконец, модель пошагово «очищали» от показателей выше порога $\alpha=10\%$, так как это допустимый порог статистической значимости для поискового многомерного анализа ($p<0,1$) [28]. Все факторы в многофакторной модели проверены на возможную нелинейность связи с зависимой переменной. Результаты множественного регрессионного анализа представлены в виде отношений шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами, значений P , а также графически. Статистическая обработка проводилась с использованием программы Stata, версия 15.0.

Этическая экспертиза

Данное исследование является фрагментом диссертационной работы М.Н. Володиной на тему «Клинические особенности течения сахарного диабета 2 типа у больных с сочетанными нарушениями эмоциональной и когнитивных сфер». Протокол исследования утвержден Независимым комитетом по этике ГУ «МОНКИ им. М.Ф. Владимирского» 14 июня 2012 г. (протокол № 6). Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе основных исходных характеристик когорты были получены следующие данные. Из 178 пациентов 145 были женского и 33 мужского пола. Возраст пациентов составил от 37 до 82 лет (средний \pm стандартное отклонение [СО] $59,4\pm 8,4$ года), длительность СД2 — от 0,5 года до 30 лет (средняя \pm СО $10,7\pm 6,8$ года), индекс массы тела (ИМТ) от 18,5 до 56 $\text{кг}/\text{м}^2$ (средний \pm СО $32,8\pm 6,8$ $\text{кг}/\text{м}^2$). По сахароснижающей терапии пациенты распределились следующим образом: только диетотерапия — 2/178 (1,1%), пероральные сахароснижающие средства (ПСС) — 40/178 (22,5%), инсулин — 93/178 (52,2%) и комбинированная терапия ПСС+инсулин — 43/178 (24,2%). Средний \pm СО уровень HbA_{1c} равнялся $8,7\pm 2,1\%$ (диапазон 4,5–17,7%), при этом у 40/178 (22,5%) он был $\leq 7\%$, у 50/178 (28,1%) — $> 7\%$ до $\leq 8,5\%$ и у 83/178 (46,6%) — $> 8,5\%$.

Осложнения СД2 отсутствовали у 23/178 (12,9%) пациентов. Диабетическая ретинопатия имела у 116/178 (65,2%), диабетическая полинейропатия — у 125/178 (70,2%), диабетическая нефропатия — у 67/178 (37,6%). Одно хроническое осложнение СД имели 31/178 (17,4%), 2 и более осложнения — 124/178 (69,7%) пациентов. Из СС факторов риска и заболеваний, ассоциированных с СД2, были зарегистрированы: артериальная гипертензия — у 159/178 (89,3%) больных, дислипидемия — 149/178 (83,7%), ожирение — 133/178 (74,7%), ишемическая болезнь сердца (ИБС) — 89/178 (50%), атеросклероз другой локализации — 44/178 (24,7%), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — 45/178

(25,3%). Другие клинически значимые сопутствующие заболевания включали болезни печени и желчевыводящих путей (51/178, 28,7%), болезни почек (70/178, 39,3%), нервной системы (36/178, 20,2%), щитовидной железы (51/178, 28,7%), бронхиальную астму (10/178, 5,6%).

Главная конечная точка

Через 5 лет была получена информация о витальном статусе 165/178 (92,7%) пациентов, по остальным 13 информация отсутствовала; таким образом, выбывание из исследования составило всего 7,3%. В дальнейшем 178 исходно обследованных пациентов будут обозначаться как группа всех включенных больных (группа ВВБ*), а 165 пациентов с установленным исходом — как группа, завершившая исследование по протоколу** (группа ПП).

При опросе через 5 лет в группе ПП 150 (84%) больных были живы, 15 (8,4%) умерли.

Однофакторный анализ исходных характеристик пациентов, потенциально ассоциированных с пятилетней общей смертностью

Для поиска возможных факторов, ассоциированных с 5-летней выживаемостью, вначале был проведен однофакторный анализ, т.е. сравнение групп выживших и умерших по 175 демографическим, социально-экономическим, клиническим, лабораторным и психологическим показателям, которые теоретически могли повлиять на исход. Этот анализ проведен в группе ПП.

В табл. 1 представлены результаты сравнения наиболее важных из этих факторов. Из нее видно, что в сравнении с выжившими пациентами умершие исходно были значимо старше, имели более низкий ИМТ, окружность талии и показатели почечной функции, чаще страдали ХСН и имели более выраженную когнитивную дисфункцию по обоим шкалам (MMSE и Роциной). Такие факторы, как пол, длительность СД, наличие тяжелых гипогликемий в анамнезе, уровень HbA_{1c} , АД, расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ), наличие диабетических микроангиопатий, макроангиопатий, диабетозависимое качество жизни, депрессия и церебральная ишемия, не были ассоциированы с разницей в выживаемости.

Однофакторный анализ не выявил статистически значимых различий между группой живых и умерших за 5 лет пациентов по следующим исходным характеристикам: семейное положение, уровень образования, трудовая занятость, профессиональная группа, среднемесячный доход, среднемесячные затраты на СД, вид сахароснижающей терапии, длительность инсулинотерапии (для пациентов на инсулине), частота самоконтроля гликемии, диабетический кетоацидоз в анамнезе, сопутствующие заболевания печени, легких (учитывались бронхиальная астма и хроническая обструктивная болезнь легких), количество одновременно принимаемых лекарственных препаратов, частота сердечных сокращений, уровни триглицеридов и общего холестерина, а также баллы теста интеллекта Векслера и диабетозависимого качества жизни (данные в табл. 1 не приводятся).

* Аналог англ. Intent-to-treat population.

** Аналог англ. Per protocol population.

Таблица 1. Сравнение исходных характеристик в группах выживших и умерших через 5 лет пациентов с сахарным диабетом 2 типа (однофакторный анализ)

Параметры	Группы больных СД2 с установленным 5-летним исходом		Величина р*
	живы (n=150)	умерли (n=15)	
Возраст, лет	58,2±7,7	69,1±6,7	0,000005
Мужской пол, N (%)	23 (15,3)	5 (33,3)	0,139
Длительность СД, лет	10,8±6,7	9,2±6,3	0,428
HbA _{1c} , %	8,7±2,0	8,9±2,6	0,968
ИМТ, кг/м ²	33,4±6,8	27,7±4,5	0,00009
Окружность талии, см	102,3±15,2	94,0±13,5	0,028
Систолическое АД, мм рт.ст.	139,9±18,1	142,8±25,2	0,461
Диастолическое АД, мм рт.ст.	83,4±11,3	80,1±10,4	0,237
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	97,5±32,3	67,3±20,8	0,00007
Тяжелые гипогликемии в анамнезе, N (%)	14 (9,3)	4 (26,7)	0,063
Диабетическая нейропатия, N (%)	106 (70,7)	10 (66,6)	0,770
Диабетическая нефропатия/ХБП, N (%)	51 (34,0)	7 (46,7)	0,485
Диабетическая ретинопатия, N (%)	97 (64,7)	9 (60,0)	0,780
ИБС, N (%)	69 (46,0)	11 (73,3)	0,057
Макроангиопатии другой локализации (кроме ИБС), N (%)	33 (22,0)	5 (33,3)	0,340
ХСН, N (%)	32 (27,1)	8 (53,3)	0,011
Диабетзависимое качество жизни, средневзвешенный балл (Ru-ADDQoL)	-2,4±1,6	-2,4±1,5	0,810
Шкала депрессии CESD, баллы	22,3±10,4	24,4±9,7	0,524
Шкала депрессии Гамильтона (HAMD-17), суммарный балл	15,5±8,1	18,4±6,5	0,167
Шкала MMSE, суммарный балл	26,8±2,4	24,6±3,8	0,015
Шкала когнитивной дисфункции Рожиной, суммарный балл	17,8±6,4	24,4±7,7	0,001
Шкала ишемии Хачински, суммарный балл	5,0±2,6	6,1±1,9	0,093

АД — артериальное давление; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; ХБП — хроническая болезнь почек; ИБС — ишемическая болезнь сердца, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

*Р — тест Манна-Уитни для количественных переменных, точный тест Фишера и тест хи-квадрат для категориальных переменных.

Многофакторный анализ (логистическая регрессия) исходных характеристик пациентов, независимо ассоциированных с 5-летней общей смертностью

Необходимость многофакторного анализа диктуется тем, что многочисленные демографические, клинические, лабораторные и психологические факторы могут быть не только разными у выживших и умерших пациентов, но и связаны между собой. Иными словами, найденные при однофакторном анализе различия между какими-либо параметрами (см. табл. 1) могут быть обусловлены не этими параметрами, а другими, с которыми связан каждый из сравниваемых показателей. Регрессионный анализ позволяет идентифицировать значимые факторы, независимо друг от друга ассоциированные с главной конечной точкой.

Результаты многофакторного анализа в группе ПП приводятся в табл. 2, из которой видно, что с исходом «смерть по любой причине» были независимо ассоциированы (в порядке убывания) следующие исходные характеристики больных: мужской пол, возраст, взаимодействие возраста и ИМТ, ХСН (с учетом функционального класса), балл депрессии по шкале Гамильтона и балл когнитивной дисфункции по шкале Рожиной.

Учитывая сложность интерпретации цифровых коэффициентов взаимодействующих переменных в логистической регрессионной модели, ее результаты можно более информативно отразить на графиках предсказанных моделью вероятностей наступления события летального исхода в зависимости от выявленных значимых исходных характеристик пациентов (рис. 1–4).

Таблица 2. Факторы, независимо ассоциированные с пятилетней общей смертностью больных сахарным диабетом 2 типа: результаты логистической регрессии (n=165)

					LR χ^2 (7)	54,31
Log likelihood = -23,112293					Prob> χ^2	0,0000
Исходные параметры	ОШ	СО	Z	P> z	95% ДИ	
Мужской пол	6,36	6,31	1,87	0,062	0,91	44,4
Возраст	2,06	0,49	3,07	0,002	1,30	3,27
Возраст*ИМТ	.984	0,006	-2,49	0,013	0,97	0,997
Функциональный класс ХСН	2,78	1,14	2,50	0,012	1,25	6,21
Балл когнитивной дисфункции (шкала Роциной)	1,20	0,08	2,76	0,006	1,05	1,35
Балл депрессии (шкала Гамильтона)	1,18	0,08	2,41	0,016	1,03	1,34

Для данной модели псевдокоэффициент детерминации R^2 составил 0,5402, площадь под ROC-кривой — 0,9573. При точке отсечения 0,25 чувствительность модели составила 73,3%, специфичность — 92,7%, процент корректно классифицированных случаев — 90,9%, что указывает на приемлемость модели.

ОШ — отношение шансов; СО — стандартное отклонение; ДИ — доверительный интервал.

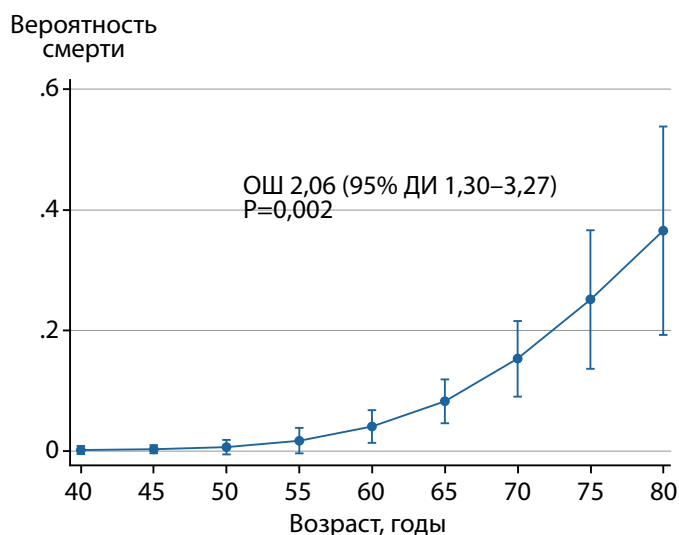
В нашей выборке больных СД2 риск смерти закономерно повышался после 65 лет (рис. 1). В самом младшем возрасте (на момент включения — 37 лет) 5-летняя вероятность умереть составила 1,9%, в самом старшем (82 года на момент включения) — 40,9%.

Мужской пол как независимый предиктор смертности (табл. 2) вполне ожидаем, так как продолжительность жизни мужчин в Российской Федерации, в том числе мужчин с СД2, меньше, чем женщин [1]. У мужчин прогнозируемая вероятность смерти в следующие 5 лет составила 18,4%, у женщин — всего 2,9%, т.е. была в 6 раз ниже (на рисунке не представлено).

Вероятность смерти нарастала с увеличением степени тяжести (функционального класса, ФК) ХСН (рис. 2). У пациентов с СД2, исходно не имевших ХСН, она составила 6,0%, у пациентов, исходно страдавших ХСН I ФК по NYHA, — 10,0%, II ФК — 15,7%, III ФК — 22,6% и IV ФК — 30,7%.

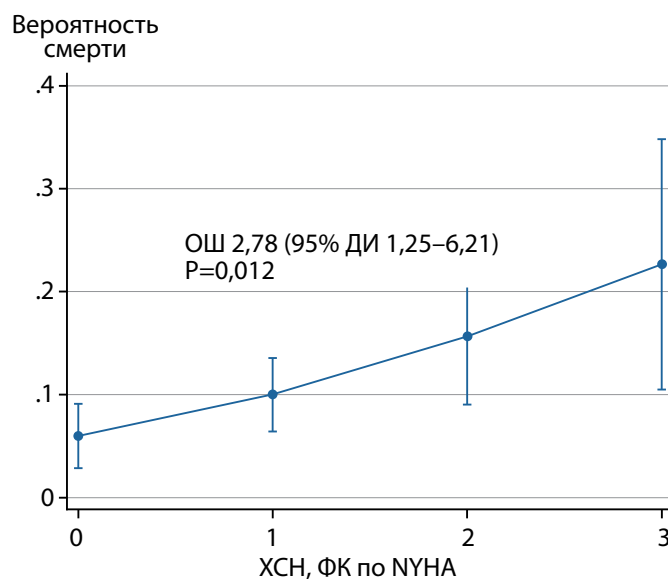
Интересная закономерность была выявлена при анализе влияния ИМТ на 5-летнюю смертность (рис. 3). Как видно

из графика, в возрастной группе от 35 и примерно до 55 лет ИМТ не был ассоциирован с вероятностью смерти, однако в старших возрастных группах (более 55 лет) вероятность наступления конечной точки «смерть» была значительно меньше при более высоких исходных значениях ИМТ. При разработке вероятностной модели мы протестировали взаимодействие между возрастом и ИМТ в плане влияния на конечную точку «смерть». Модель, учитывающая эффект взаимодействия возраста и ИМТ, имела больший псевдокоэффициент детерминации R (0,54 в сравнении с 0,5, тест отношения правдоподобия 0,049) (табл. 2), чем модель, включающая возраст и ИМТ по отдельности, но не учитывающая их взаимодействие. Введение в модель взаимодействия ИМТ и возраста существенно не повлияло на коэффициенты и уровни статистической значимости по остальным факторам, независимо ассоциированным с исходом «смерть». Иными словами, по-видимому, имеет место условно «протективный» эффект высокого ИМТ в отношении вероятности смерти, который начинает манифестировать с годами, что будет обсуждено далее.



ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал

Рисунок 1. Результаты логистического регрессионного анализа: вероятность смерти в течение 5 лет в зависимости от возраста пациента.



ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал

Рисунок 2. Результаты логистического регрессионного анализа: вероятность смерти в течение 5 лет в зависимости от функционального класса хронической сердечной недостаточности (по NYHA).

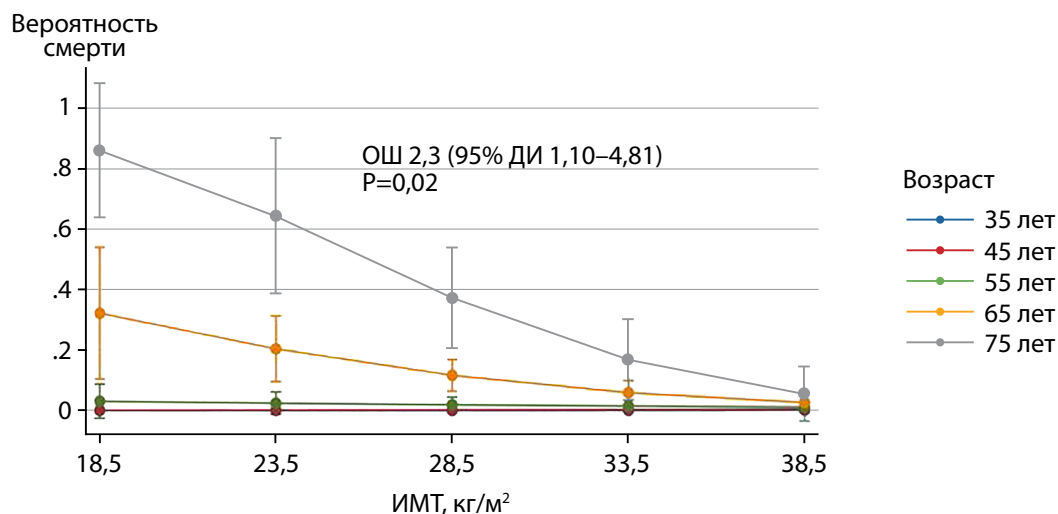


Рисунок 3. Результаты логистического регрессионного анализа: вероятность смерти в течение 5 лет в зависимости от взаимодействия индекса массы тела с возрастом.

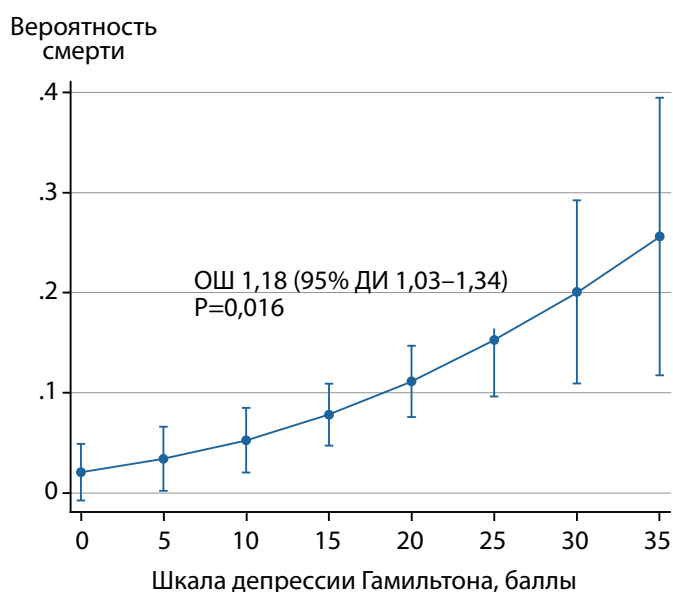


Рисунок 4. Результаты логистического регрессионного анализа: вероятность смерти в течение 5 лет в зависимости от балла депрессии по шкале Гамильтона.

Балл депрессии по шкале Гамильтона был независимо ассоциирован с исходом «смерть» (табл. 2, рис. 4). Прогнозируемая вероятность смерти в течение следующих 5 лет для наименьшего и наивысшего баллов депрессии составила 2,1 и 25,6% соответственно.

Балл когнитивной дисфункции по шкале Рощиной также оказался значимым независимым предиктором 5-летней общей смертности (табл. 2, рис. 5). Наивысший балл когнитивной дисфункции был ассоциирован с 33% прогнозируемой вероятностью смерти в следующие 5 лет, наименьший — с 1,2%.

Остальные показатели, которые были значимыми предикторами общей смертности в других исследованиях [14, 18] или являются предположительно значимыми (длительность СД, уровни HbA_{1c} , липидов, инсулинотерапия, тяжелая гипогликемия или кетоацидоз в анамнезе, хронические осложнения СД, артериальная гипертензия, диабетические микроангиопатии, ИБС, цереброваскулярные болезни, балл ишемии головного мозга, хроническая болезнь почек (ХБП), диабетозависимое качество жизни и др., тера-

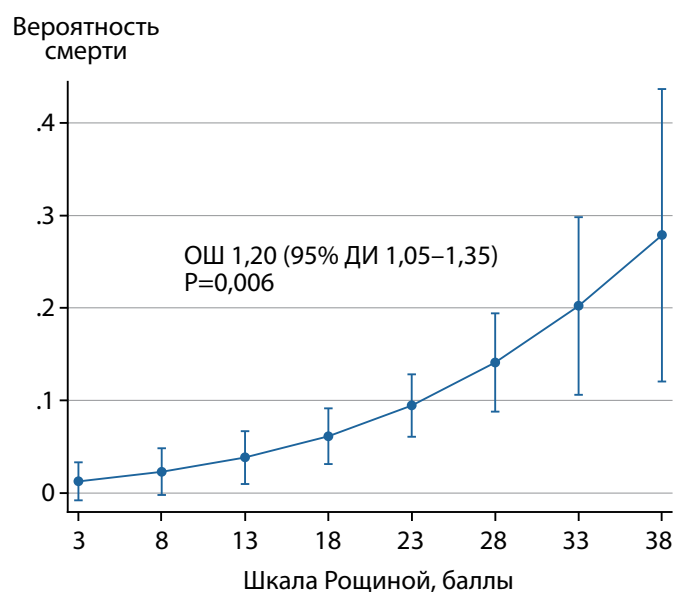


Рисунок 5. Результаты логистического регрессионного анализа: вероятность смерти в течение 5 лет в зависимости от балла когнитивной дисфункции по шкале Рощиной.

пия препаратами различных фармакологических классов, частота самоконтроля, уровень образования и дохода, профессиональная занятость, семейное положение) не продемонстрировали значимой независимой ассоциации с 5-летней общей смертностью больных СД2 в нашей выборке.

Дополнительные виды анализа

Учитывая малое количество исходов (смерть — 15 случаев), результаты логистической регрессии были проверены с применением метода Firth [29] в модификации Heinze and Schemper [30], при этом были получены результаты, практически совпадающие с первой моделью.

Как уже отмечалось, группа ПП в нашем исследовании была меньше исходной группы ВВБ (13 пациентов были утеряны из-под наблюдения). С учетом этого, мы выполнили многофакторный регрессионный анализ по «наихудшему сценарию», в который эти 13 пациентов были введены как умершие (так называемый «анализ чувствительности»). При этом в качестве значимых предикторов 5-летней общей смертности были получены абсолютно

те же факторы, что и в первой модели: мужской пол, возраст, функциональный класс ХСН, ИМТ, балл депрессии и балл когнитивной дисфункции. Идентичные результаты обеих моделей (как с исключением утерянных пациентов [группа ПП], так и с анализом утерянных как умерших [группа ВВБ, наихудший сценарий]) с высокой вероятностью позволяют предполагать, что утерянные из-под наблюдения больные в действительности умерли.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование проведено в выборке больных СД2, госпитализированных в отделение третичного уровня эндокринологической помощи. В этом смысле группа пациентов была репрезентативной для стационарных пациентов, т.е. более тяжелых и/или проблемных, чем амбулаторные. Однако достаточная демографическая, клиническая, социальная и психологическая гетерогенность исследуемой выборки, а также ее мультиморбидность не только делали ее типичной для госпитализированных больных СД2, но и позволяли получить необходимое для анализа количество событий, относящихся к главной конечной точке (смерти), за планировавшийся пятилетний период наблюдения. Выполнение исследования на амбулаторной выборке пациентов потребовало бы намного более длительного наблюдения для набора достаточного числа исходов или существенного увеличения размера выборки.

Это исследование является первым в России проспективным исследованием влияния самых разных характеристик больных СД2 на пятилетнюю общую смертность и существенно отличается от всех опубликованных зарубежных аналогов кардинально большим количеством одновременно изученных демографических, социально-экономических, клинических, лабораторных и психологических показателей, которые потенциально могли повлиять на исход (в общей сложности более 170 параметров).

Простое сравнение групп выживших и умерших пациентов (однофакторный анализ) показало, что умершие за 5 лет пациенты были исходно старше, чаще страдали ХСН, имели меньшие ИМТ и окружность талии, сниженную рСКФ и худшие показатели по шкалам когнитивных функций (MMSE и шкале Рощиной). Хорошо известно, что при проведении многофакторного анализа некоторые зависимости, выявленные в однофакторном анализе, могут исчезнуть, т.е. потерять значимость в контексте множества взаимодействующих факторов, но могут обнаруживаться новые ассоциации, которые при однофакторном анализе были «замаскированы». В сравнении с однофакторным, многофакторный логистический регрессионный анализ с поправкой на вмешивающиеся факторы и созависимости дал следующие результаты:

- подтвердил, что независимыми предикторами 5-летней общей смертности являются возраст, функциональный класс ХСН и степень когнитивной дисфункции по шкале Рощиной;
- выявил независимое отрицательное влияние мужского пола и балла депрессии по шкале Гамильтона и положительное влияние взаимодействия ИМТ с возрастом на пятилетнюю общую смертность;
- не подтвердил самостоятельное значение окружности талии (вероятно, из-за закономерной корреляции

с ИМТ), рСКФ (видимо, из-за тесной корреляции с ХСН в рамках кардиоренального синдрома) и балла когнитивной дисфункции по шкале MMSE. Последнее может быть обусловлено меньшей чувствительностью шкалы MMSE к выявлению и количественной оценке когнитивной дисфункции, особенно ее начальных проявлений, в сравнении со шкалой Рощиной.

С нашей точки зрения, представляет интерес выявленное слабое, но значимое и независимое протективное влияние ИМТ в отношении общей смертности в старших возрастных группах. Уже известно, что масса тела, ассоциированная с максимальной выживаемостью, увеличивается с возрастом; более того, существует так называемый «парадокс ожирения» [31], то есть повышенный риск развития СС заболеваний, но сниженный риск СС смертности у лиц с ожирением. Интересно, что взаимодействие ИМТ и возраста оказалось значимым фактором в многомерной модели только при включении в нее ФК ХСН, а при его исключении из модели взаимодействие возраста и ИМТ полностью теряло статистическую значимость. Возможно, этот феномен следует рассматривать с учетом показанной в ряде метаанализов протективной роли более высокого ИМТ для выживаемости именно больных ХСН [32]. Ранее считалось, что этот протективный эффект присутствует только у пациентов с ХСН без диабета [33], однако полученные нами данные впервые показали, что он возможен и у пациентов с СД2.

Обращает на себя внимание, что с 5-летней общей смертностью не был значимо ассоциирован ни один параметр, относящийся непосредственно к СД (длительность СД, исходный уровень HbA_{1c} , острые и хронические осложнения СД, вид сахароснижающей терапии, частота самоконтроля гликемии). В этом отношении наши данные перекликаются с результатами работы F. Maууas и соавт. [18], которые на существенно большей группе больных СД2 также выявили такие предикторы смертности, как ХСН и возраст, но не нашли связи с уровнем HbA_{1c} и длительностью СД. Роль ХСН, возраста и мужского пола как предикторов общей смертности больных СД2 была показана и в других работах [14, 34].

Мы не обнаружили независимой связи 5-летней общей смертности с параметрами, которые влияли на нее в исследованиях других авторов, в первую очередь с различными атеросклеротическими СС-заболеваниями и дислипидемией, рСКФ/другими показателями почечной функции/ХБП, социально-экономическим статусом пациентов, в частности низким или средним уровнем доходов и низким уровнем образования [17, 19, 34–37]. Это может объясняться в первую очередь меньшим размером нашей когорты в сравнении с количеством пациентов в указанных многоцентровых исследованиях.

С другой стороны, данное исследование — первое проспективное исследование в мире, в котором, наряду с широким спектром клинико-лабораторных и социально-экономических факторов, одновременно оценивалось влияние показателей психоэмоционального и когнитивного функционирования на общую смертность. То, что депрессия и когнитивная дисфункция вошли в перечень независимых предикторов 5-летней общей смертности даже в относительно небольшой выборке, опередив СС-заболевания, ХБП, острые и хронические осложнения СД, указывает на их чрезвычайно важное

клиническое значение для прогноза жизни больных СД2. Используемые нами дополнительные виды анализа подтвердили валидность полученных результатов.

Ограничения исследования

Основными ограничениями исследования являются небольшой размер выборки, пилотный одноцентровой характер исследования и отсутствие верификации модели на сторонней выборке (именно последний факт не позволяет назвать выявленные значимые факторы «предикторами»). В связи с относительно небольшой выборкой и с тем, что в задачи исследования не входил анализ времени до наступления события смерти, мы не использовали метод Каплана–Майера для анализа выживаемости. Малое количество исходов (n=15) не дает возможности проанализировать структуру причин смерти, но такая задача в исследовании и не ставилась. Среди участников исследования также практически не было пациентов с такими стадиями онкологических заболеваний, которые могли бы повлиять на 5-летний прогноз.

Направления дальнейших исследований

Полученные результаты желательно подтвердить на большем количестве пациентов, включая амбулаторных, в многоцентровом российском исследовании; не исключено, что это позволило бы расширить перечень факторов, значимо связанных с общей смертностью при СД2, а при подтверждении этих факторов на сторонней выборке уже с уверенностью назвать их именно «предикторами смертности».

Важно, что три из выявленных факторов, независимо ассоциированных со смертностью, — ХСН, депрессия и когнитивная дисфункция — являются модифицируемыми, хотя и в разной степени. Это ставит вопрос об их более активном раннем выявлении и лечении, а также о проведении исследований возможного влияния лечения депрессивных и когнитивных расстройств на прогноз жизни. Пока таких исследований, в том числе зарубежных, практически нет. Более того, диагностика соответствующих расстройств у больных СД в России находится на крайне недостаточном уровне, несмотря на существование доступных скрининговых шкальных методов диагностики [20], которые могут использоваться врачами любой специальности. Так, ни один из участников данного исследования, страдавших депрессией или когнитивной дисфункцией, ранее не имел установленного диагноза и не получал соответствующую терапию с доказанной эффективностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Это первое в России пилотное проспективное исследование, направленное на поиск факторов, значимо ассоциированных с общей смертностью больных СД2 в следующие 5 лет. Оно показало, что когнитивная дисфункция и депрессия обладают небольшим, но значимым отрицательным влиянием на 5-летнюю смертность. Как «предикторы» смерти в нашей выборке они оказались более значимы, чем контроль гликемии, любые осложнения СД и СС-заболевания, кроме ХСН. Влияние возраста на выживаемость самоочевидно, а более высокая вероятность смерти у больных СД мужчин соответствует более короткой продолжительности жизни мужчин в целом. Все остальные исходные клинико-лабораторные, демографические, психологические и социально-экономические характеристики не были значимо ассоциированы с 5-летней общей смертностью. Отсутствие независимой ассоциации между другой клинически значимой СС- и почечной патологией, с одной стороны, и общей смертностью — с другой может объясняться небольшим объемом выборки и малым числом исходов. Полученные результаты подчеркивают важность своевременной диагностики и лечения депрессии и когнитивной дисфункции при СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена без привлечения дополнительных источников финансирования, стандартное обследование больных в рамках обязательного медицинского страхования проводилось во время их госпитализации в эндокринологическое отделение, а психологическое тестирование и оценка дальнейшего витального статуса — по инициативе авторов.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Старостина Е.Г. — концепция и дизайн исследования, анализ данных и интерпретация результатов, написание и редактирование текста, утверждение итоговой версии рукописи; Володина М.Н. — организация исследования, сбор и анализ данных, написание текста; Старостин И.В. — подготовка базы данных, статистический анализ и интерпретация результатов, редактирование текста. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204-221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
2. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом* / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 10-й выпуск (дополненный). — М.: 2021. [Standards of specialized diabetes care. Ed. by II Dedov, MV Shestakova, AYU Mayorov. 10th Edition. (In Russ.]]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
3. Roy T, Lloyd CE. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review. *J Affect Disord*. 2012;142 Suppl:S8-21. doi: [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(12\)70004-6](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(12)70004-6).
4. Semenkovich K, Brown M, Svrakic D, Lustman P. Depression in type 2 diabetes mellitus: prevalence, impact, and treatment. *Drugs*. 2015;75(6):577-587. doi: <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0347-4>
5. Katon WJ, Rutter C, Simon G, et al. The association of comorbid depression with mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2668-72. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.11.2668>.

6. Naicker K, Johnson JA, Skogen JC, et al. Type 2 diabetes and comorbid symptoms of depression and anxiety: longitudinal associations with mortality risk. *Diabetes Care*. 2017;40(3):352-358. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-2018>.
7. Van Dornan FEP, Nefs G, Schram MT, et al. Depression and risk of mortality in people with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8:e57-68. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057058>
8. Machado MO, Veronese N, Sanches M, et al. The association of depression and all-cause and cause-specific mortality: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BMC Med*. 2018;16(1):112. doi: <https://doi.org/10.1186/s12916-018-1101-z>.
9. Старостина Е.Г., Володина М.Н., Старостин И.В., Бобров А.Е. Депрессия и сахарный диабет как коморбидные заболевания // Русский медицинский журнал. — 2017. — Т. 22. — С. 1613-1620. [Starostina EG, Volodina MN, Starostin IV, Bobrov AE. Depression and diabetes mellitus as comorbid disorders. *Russian Medical Journal*. 2017;22:1613-1620. (In Russ.)].
10. Dewey ME, Saz P. Dementia, cognitive impairment and mortality in persons aged 65 and over living in the community: a systematic review of the literature. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2001;16(8):751-61. doi: <https://doi.org/10.1002/gps.397>.
11. Perna L, Wahl H, Mons U, et al. Cognitive impairment, all-cause and cause-specific mortality among non-demented older adults. *Age Ageing*. 2015;44:445-451. doi: <https://doi.org/10.1093/ageing/afu188>.
12. Díaz-Venegas C, Schneider BC, Myrskylä M, Meht NK. Life expectancy with and without cognitive impairment by diabetes status among older Americans. *PLoS One*. 2017;12(12):e0190488. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190488>.
13. Martinez M, Dawson AZ, Lu K, et al. Effect of cognitive impairment on risk of death in Hispanic/Latino adults over the age of 50 residing in the United States with and without diabetes: data from the Health and Retirement Study 1995-2014. *Alzheimers Dement*. 2021 Dec 7. doi: <https://doi.org/10.1002/alz.12521>.
14. McEwen LN, Karter AJ, Waitzfelder BE, et al. Predictors of mortality over 8 years in type 2 diabetic patients: Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1301-1309. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-2281>.
15. Chiu SYH, Chen YI, Lu JR, et al. Developing a prediction model for 7-year and 10-year all-cause mortality risk in type 2 diabetes using a hospital-based prospective cohort study. *J Clin Med*. 2021;10(20):4779. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10204779>.
16. Clements JM, West BT, Yaker Z, et al. Disparities in diabetes-related multiple chronic conditions and mortality: The influence of race. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;159:107984. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107984>.
17. Okui T. Socioeconomic Predictors of diabetes mortality in Japan: an ecological study using municipality-specific data. *J Prev Med Public Health*. 2021;54(5):352-359. doi: <https://doi.org/10.3961/jpmph.21.215>.
18. Mayyas FA, Ibrahim KS. Predictors of mortality among patients with type 2 diabetes in Jordan. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):200. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-021-00866-8>.
19. Wu MC, Lee WJ, Tschen SM, et al. Predictors of mortality in hospitalized diabetic patients: a 7-year prospective study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;80(3):449-454. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2007.11.020>.
20. Андрищенко А.В., Дробижев М.Д., Добровольский А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS в диагностике депрессий общемедицинской практики // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. — 2003. — Т. 5. — С. 11-18. [Andriushchenko AV, Drobizhev Mlu, Dobrovolskiy AV. A comparative validation of the scale CES-D, BDI, and HADS(d) in diagnosis of depressive disorders in general practice. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2003;5:11-18. (In Russ.)].
21. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960;23(1):56-62. doi: <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
22. Смуглевич А.Б. *Депрессии в общей медицине*. Руководство для врачей. — М.: Медицинское информационное агентство; 2001. — 782 с. [Smulevich AB. *Depressii v obshchej medicine*. Rukovodstvo dlja vrachej. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2001. 782 p. (In Russ.)].
23. Корсакова Н.К., Балашова Е.Ю., Рощина И.Ф. Экспресс-методика оценки когнитивных функций при нормальном старении // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2009. — Т. 109. — № 2. — С. 44-50. [Korsakova NK, Balashova Elu, Roshchina IF. Express method of assessment of cognitive functions in normal aging. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2009;109(2):44-50. (In Russ.)].
24. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. — М.: Пульс; 2003. — 115 с. [Gavrilova SI. *Farmakoterapija bolezni Al'cgejmera*. M.: izd-vo «Pul's»; 2003. 115 p. (In Russ.)].
25. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Research*. 1975;12 (3):189-198. doi: [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).
26. Бурлачук Л.Ф. *Словарь-справочник по психодиагностике*. 3-е изд. — СПб.: Питер, 2007. — 688 с. [Burlachuk LF. *Slovar'-spravochnik po psihodiagnostike*. 3-e izd. SPb.: Piter, 2007. 688 p. (In Russ.)].
27. Старостина Е.Г. *Биомедицинские и психосоциальные аспекты сахарного диабета и ожирения: взаимодействие врача и пациента и пути его оптимизации*. Автореф. дисс. ... доктора мед. наук. М., 2003 [Starostina EG. *Biomedicinskie i psihosocial'nye aspekty saharnogo diabeta i ozhireniya: vzaimodejstvie vracha i pacienta i puti ego optimizacii*. *Avto-ref. diss. ... doktora med. nauk*. M., 2003. (In Russ.)].
28. Vittinghoff E, Glidden DV, Shiboski SC, McCulloch CE. *Regression methods in biostatistics*. 2nd ed. Springer, 2012.
29. Firth D. Bias reduction of maximum likelihood estimates. *Biometrika*. 1993;80(1):27-38. doi: <https://doi.org/10.2307/2336755>
30. Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of separation in logistic regression. *Statistics in Medicine*. 2002;21(16):2409-2419. doi: <https://doi.org/10.1002/sim.1047>
31. Chapman IM. Obesity paradox during aging. *Interdiscip Top Gerontol*. 2010;37:20-36. doi: <https://doi.org/10.1159/000319992>.
32. Horwich TB, Fonarow GC, Hamilton MA, et al. The relationship between obesity and mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(3):789-795. doi: [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(01\)01448-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(01)01448-6).
33. Zamora E, Lupón J, Enjuanes C, et al. No benefit from the obesity paradox for diabetic patients with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:851-858. doi: <https://doi.org/10.1002/ejhf.576>.
34. Rodríguez-Sánchez B, Cantarero-Prieto D. Socioeconomic differences in the associations between diabetes and hospital admission and mortality among older adults in Europe. *Econ Hum Biol*. 2019;33:89-100. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ehb.2018.12.007>.
35. Kim NH, Kim TJ, Kim NH, et al. Relative and combined effects of socioeconomic status and diabetes on mortality: a nationwide cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95:e4403. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004403>
36. Rawshani A, Svensson AM, Zethelius B, et al. Association between socioeconomic status and mortality, cardiovascular disease, and cancer in patients with type 2 diabetes. *JAMA Internal Medicine*. 2016;176(8):1146-1154. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.2940>
37. Anjana RM, Mohan V, Rangarajan S, et al. Contrasting associations between diabetes and cardiovascular mortality rates in low-, middle-, and high-income countries: cohort study data from 143,567 individuals in 21 countries in the PURE study. *Diabetes Care*. 2020;43(12):3094-3101. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0886>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Старостина Елена Георгиевна**, д.м.н., профессор [Elena G. Starostina, MD, PhD, Professor]; адрес: 129110, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2 [129110, Ul. Schepkina 61/2, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3328-2812>; Researcher ID: C-9409-2014; eLibrary SPIN: 6977-0793; e-mail: elena.starostina@rambler.ru

Володина Марина Николаевна, н.с. [Marina N. Volodina, research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7860-403X>; Scopus Author ID: 222099; eLibrary SPIN: 7393-5841; e-mail: marinaendokrinol@mail.ru

Старостин Иван Васильевич, к.м.н. [Ivan V. Starostin, MD, PhD]; Researcher ID: C-5383-2014; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4974-6500>; eLibrary SPIN 1113-2250; e-mail: ivs_01@bk.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Старостина Е.Г., Володина М.Н., Старостин И.В. Депрессия, когнитивная дисфункция и другие факторы, ассоциированные с 5-летней общей смертностью при сахарном диабете 2 типа: пилотное проспективное наблюдательное исследование// *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №4. — С. 327-337. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12926>

TO CITE THIS ARTICLE:

Starostin EG, Volodina MN, Starostin IV. Depression, cognitive dysfunction and other factors associated with 5-year overall mortality in type 2 diabetes mellitus: a pilot prospective observational study. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(4):327-337. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12926>