Опубликовано в окончательной версии:

*Arch Intern Med*. 2010 October 25; 170(19): 1745–1751. doi:10.1001/archinternmed.2010.362.

**Связь между уровнем калия в сыворотке крови и его количеством в рационе питания и риском развития сахарного диабета 2 типа: анализ данных исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities)**

## Ranee Chatterjee, MD, MPH1, Hsin-Chieh Yeh, PhD1,2, Tariq Shafi, MD, MHS1, Elizabeth Selvin, PhD, MPH1,2, Cheryl Anderson, PhD, MPH1,2, James S. Pankow, PhD, MPH3, Edgar Miller, MD, PhD1 и Frederick Brancati, MD, MHS1,2

1Медицинский факультет, Университет им. Джона Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США

2Кафедра эпидемиологии, Университет им. Джона Хопкинса, Балтимор, Мэриленд, США

3Кафедра эпидемиологии и общественного здоровья, Университет Миннесоты, Миннеаполис, Миннесота, США

# Аннотация

**Актуальность—**Концентрация калия в сыворотке крови влияет на секрецию инсулина бета-клетками поджелудочной железы, и была выявлена связь между гипокалиемией, ассоциированной с применением диуретиков, и нарушением гликемии. Мы предположили, что у взрослых лиц с более низкой концентрацией калия в сыворотке крови и более низким потреблением калия с пищей риск развития сахарного диабета повышен независимо от применения диуретиков.

**Методы—**Мы проанализировали данные 12 209 участников продолжающегося проспективного когортного исследования ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities – изучение риска атеросклероза в обществе). Исследование было начато в 1986 г., его участники 9 лет находились под очным наблюдением, и 17 лет ведется сбор данных по телефону. С помощью многофакторных моделей пропорциональных рисков Кокса мы оценили относительный риск (ОР) развития сахарного диабета в зависимости от исходной концентрации калия в сыворотке крови.

**Результаты—**За 9 лет очного наблюдения сахарный диабет был выявлен у 1475 участников. По данным многофакторных анализов была выявлена обратная связь между концентрацией калия в сыворотке крови и риском развития сахарного диабета. По сравнению с лицами, у которых концентрация калия в сыворотке крови соответствовала верхней границе нормы (5,0‒5,5 мэкв/л), у взрослых с сывороточной концентрацией калия <4,0, 4,0 ‒ <4,5 и 4,5 ‒ <5,0 мэкв/л относительный риск (ОР) развития сахарного диабета (95 % ДИ) составил 1,64 (1,29‒2,08), 1,64 (1,34‒2,01) и 1,39 (1,14‒1,71), соответственно. В течение следующих 8 лет сбора данных по телефону, на основании собственных сообщений участников, у лиц с концентрацией калия в сыворотке крови менее 5,0 мэкв/л сохранялся повышенный риск развития сахарного диабета (ОР 1,2‒1,3). Уровень потребления калия с пищей был достоверно ассоциирован с риском развития сахарного диабета по данным нескорректированных моделей, однако по данным анализа многофакторных моделей этой связи выявлено не было.

**Выводы—**Концентрация калия в сыворотке крови является независимым прогностическим фактором развития сахарного диабета в данной когорте. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить, может ли изменение концентрации калия в сыворотке крови снизить последующий риск развития сахарного диабета.

# Введение

Был получен ряд данных, указывающих на то, что гипокалиемия может быть фактором риска сахарного диабета 2 типа. Во-первых, анализ данных, полученных в рандомизированных контролируемых исследованиях применения тиазидных диуретиков, выявил обратную связь между уровнями калия и глюкозы в сыворотке крови и ее ослабление при приеме калийсодержащих добавок к пище (1). Во-вторых, в экспериментальных исследованиях показано наличие объяснимой с биологической точки зрения связи: установлено, что гипокалиемия на фоне приема тиазидных диуретиков приводит к снижению секреции инсулина (2, 3). В-третьих, в некоторых рандомизированных контролируемых исследованиях прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), которые повышают концентрацию калия в сыворотке крови, а также оказывают еще ряд эффектов помимо снижения артериального давления, был ассоциирован со снижением риска сахарного диабета (4). Совсем недавно повторный анализ данных, полученных в исследовании SHEP (программа изучения систолической артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста), показал, что гипокалиемия является фактором, опосредующим риск развития сахарного диабета, связанный с приемом тиазидных диуретиков (5). Однако в эпидемиологических исследованиях не проводилась оценка риска развития сахарного диабета в зависимости от сывороточной концентрации калия вне связи с применением тиазидных диуретиков. Поэтому мы проанализировали данные, полученные в исследовании ARIC (оценка риска атеросклероза в обществе), чтобы проверить гипотезу о повышенном риске развития сахарного диабета у взрослых лиц со сниженной в пределах нормы концентрацией калия в сыворотке крови, даже в отсутствие приема диуретиков. Мы также попытались установить наличие связи между повышенным потреблением калия с пищей и снижением риска сахарного диабета. Если низкая концентрация калия в сыворотке крови действительно является фактором риска сахарного диабета, то стратегия, направленная на повышение уровня калия путем приема препаратов, добавок или изменений в рационе питания, может стать новым словом в профилактике сахарного диабета.

# Методы

Исследование риска атеросклероза в обществе (ARIC) - это проспективное когортное исследование с участием 15 792 человек в возрасте от 45 до 65 лет на момент исходного визита. Популяция исследования представляет собой вероятностную выборку, сформированную в 1986‒1989 гг. в четырех населенных пунктах США: округ Форсайт, Северная Каролина; Джэксон, Миссисипи; северо-западные пригороды Миннеаполиса, Миннесота, и округ Вашингтон, Мэриленд. Участники исследования посещали клинический центр один раз в три года до 1998 г., приблизительно в течение 9 лет наблюдения. Затем наблюдение велось еще в течение 8 лет ежегодно (до 2006 г.), в основном со сбором данных посредством телефонных контактов. Подробное описание дизайна и проведения исследования ARIC было опубликовано ранее (6). Экспертные советы каждого учреждения, участвовавшего в исследовании, одобрили его проведение.

## Участники исследования

Мы последовательно исключали участников из анализа, если на момент исходного визита у них был сахарный диабет (n=1870), установленный по следующим критериям: 1) глюкоза крови натощак ≥126 мг/дл; 2) глюкоза крови не натощак ≥200 мг/дл; 3) сообщение пациента о наличии СД, диагностированного врачом, или 4) применение препаратов для лечения сахарного диабета (7). Мы исключили участников, у которых исходно отсутствовали сведения о сахарном диабете или концентрации калия в сыворотке крови (n = 148), был выявлен высокий уровень калия в сыворотке крови (>5,5 мэкв/л) (n = 156), и относившихся к иной расе помимо европеоидной или афроамериканской (n = 44). Также критериями исключения из анализа были: период голодания перед взятием образцов крови менее 8 часов (n = 257), концентрация креатинина >1,7 мг/дл (n = 75) и отсутствие сведений о выявлении сахарного диабета или переменных вне основного воздействия (n = 1033). После всех исключений мы получили когорту для проведения данного анализа, в которую вошло 12 209 участников. Из выборки для анализа потребления калия с пищей мы также исключили пациентов, у которых отсутствовали полные сведения о рационе питания (n = 364), другие сопутствующие переменные (n = 117) или имели место крайние значения суточной калорийности пищи. Крайними значениями суточной калорийности пищи мы считали потребление <600 или >4000 ккал/сут. для женщин и <800 или >5000 ккал/сут. для мужчин (n = 204). Таким образом, в когорту для анализа потребления калия с пищей было включено 11 530 человек.

## Уровень калия в сыворотке крови и его содержание в рационе питания

Основным изучаемым показателем была концентрация калия в сыворотке крови. Образцы крови были разделены на аликвоты, центрифугированы, заморожены и хранились при температуре − 70 °C в центральных лабораториях (6). Концентрацию калия в сыворотке крови на исходном визите измеряли с помощью прямой электрохимической методики в неразбавленной сыворотке (8). Потребление калия с продуктами питания оценивали с помощью модифицированной версии опросника частоты потребления различных пищевых продуктов, включающего 61 пункт, разработанного Willett и соавт. (9). Опросник заполняли исследователи, а не сами участники. Потребление калия с продуктами питания оценивали в миллиграммах (мг) на общее суточное количество потребленных килокалорий.

## Выявление сахарного диабета 2 типа

Основным исходом, который выявляли на каждом из 3 визитов наблюдения, была постановка диагноза сахарного диабета. Выявление сахарного диабета на визите проводилось в соответствии с вышеуказанными критериями, т.е. по наличию одного из следующих 4 условий: 1) глюкоза крови натощак ≥126 мг/дл; 2) глюкоза крови не натощак ≥200 мг/дл; 3) сообщение пациента о постановке диагноза сахарного диабета врачом или 4) применение препаратов для лечения сахарного диабета (7). Поскольку лица с сахарным диабетом на исходном визите были исключены, участники, соответствующие критериям его наличия на последующих визитах, рассматривались как лица с впервые выявленным сахарным диабетом. С использованием данного определения дату начала сахарного диабета определяли методом линейной интерполяции на основании значений концентрации глюкозы натощак, полученных на визите, когда был подтвержден диагноз сахарного диабета, и на ближайшем предшествующем визите (7).

Чтобы подтвердить надежность основных результатов, мы провели анализы с альтернативным определением впервые выявленного сахарного диабета и более длительным периодом наблюдения. Во-первых, мы сузили определение сахарного диабета до сообщений от самих пациентов о врачебном диагнозе или о применении сахароснижающих лекарственных препаратов вплоть до визита 4 (9 лет наблюдения), тем самым исключив из анализа случаи «недиагностированного сахарного диабета». Данный подход, основанный на опросе, позволил нам продлить наблюдение участников после итогового очного визита и включить в анализ результаты ежегодных телефонных звонков. Таким образом, во втором анализе «впервые выявленный сахарный диабет» определялся как сообщение участника о врачебном диагнозе или применении сахароснижающих препаратов до 2006 г. включительно (17‒20 лет наблюдения). И в первом, и во втором анализе датой начала сахарного диабета считалась дата опроса, в ходе которого участник впервые сообщил о сахарном диабете.

## Ковариаты

К потенциальным искажающим факторам относились различные демографические показатели, антропометрические данные, лабораторные показатели и применение препаратов, что оценивалось на исходном визите. Мы включили следующие ковариаты в наши модели: возраст, пол, расовую принадлежность, центр, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии, концентрации магния, кальция и креатинина в сыворотке крови, уровень физической активности, семейный анамнез сахарного диабета, наличие артериальной гипертензии, показатели среднего систолического артериального давления при втором и третьем измерении, концентрации глюкозы и инсулина натощак, уровень дохода, применение бета-адреноблокаторов, диуретиков и иАПФ. Демографические данные и сведения о семейном анамнезе, уровне физической активности и применении лекарственных препаратов были получены во время очных опросов; антропометрические и лабораторные показатели измеряли сотрудники, прошедшие специальную подготовку, с помощью стандартизированных методик (8, 10).

## Методы статистического анализа

Концентрацию калия в сыворотке крови разделили на 4 клинически значимые категории: <4,0, 4,0 ‒ <4,5, 4,5‒ <5,0 и 5,0‒5,5 мэкв/л. Мы определили и сравнили средние значения и стандартные отклонения частоты исходных характеристик в исследуемой выборке по категориям концентрации калия с помощью критерия F однофакторного дисперсионного анализа для непрерывных переменных и критерия Пирсона хи-квадрат для дискретных переменных. С целью кросс-секционной оценки зависимости гликемических параметров, включая уровни глюкозы и инсулина натощак, а также индекс инсулинорезистентности HOMA-IR от сывороточной концентрации калия (11), мы провели многофакторный линейный регрессионный анализ после коррекции с учетом потенциальных ковариат. Для изучения связи между исходным уровнем калия в сыворотке крови и впервые выявленным сахарным диабетом мы использовали модели регрессии пропорциональных рисков Кокса после коррекции с учетом возможных искажающих переменных, выбранных на основании теоретических сведений, с включением категории самого высокого уровня калия (5,0‒5,5 мэкв/л) в качестве референтной группы. Предположение о пропорциональных рисках проверяли по категориям сывороточного уровня калия с учетом всех потенциальных искажающих факторов, используя двойные логарифмические кривые выживаемости и критерии согласия. Мы также провели анализы, используя сывороточную концентрацию калия в качестве непрерывной переменной, и распределили показатели по квинтилям и децилям, чтобы убедиться, что классификация по клинически значимым точкам отсечки является надежной. Мы проверили наличие зависимости влияния концентрации калия в сыворотке крови на риск развития сахарного диабета от возраста, пола, расовой принадлежности, ИМТ и уровня дохода в качестве дискретных переменных. При проведении анализа потребления калия с пищей мы также использовали модели регрессии Кокса. Мы классифицировали потребление калия в расчете на одну килокалорию (ккал) по квартилям с пограничными значениями <1,37, 1,37‒1,63, 1,63‒1,93 и ≥1,93 мг/ккал и использовали самый высокий квартиль (≥1,93 мг/ккал) в качестве референтной группы. Мы также использовали потребление калия с пищей как непрерывную переменную и как самостоятельную дискретную переменную, а общее потребление калорий - как отдельную независимую переменную.

В завершение мы провели другие анализы чувствительности в подгруппах участников, сформированных на основании применения лекарственных препаратов, исключив участников, принимавших диуретики, а также участников, принимавших диуретики, бета-адреноблокаторы, иАПФ и пищевые добавки калия или магния. Также нами были проведены вспомогательные анализы с дополнительными ковариатами, включая расчетную скорость клубочковой фильтрации (рСКФ), HOMA-IR, статус курения (никогда не курили, курят сейчас, курили ранее) и количество потребляемого алкоголя.

Критерии статистической достоверности были двусторонними, уровень значимости составлял 0,05. Все анализы выполнялись в программе SAS, версия 9.1.3 (Институт SAS, Кэри, Северная Каролина).

# Результаты

Средний возраст участников на момент включения в исследование составлял 54 года. В анализируемой выборке 56 % участников были женского пола, 22 % афроамериканской расы; средний ИМТ составлял 27 кг/м2, а средняя концентрация калия в сыворотке крови - 4,4 мэкв/л (диапазон 2,5‒5,5 мэкв/л).

В таблице 1 приведены характеристики участников с учетом сывороточного уровня калия. Были выявлены значимые различия между этими группами по всем исходным оцененным ковариатам, за исключением процента участников с наличием сахарного диабета в семейном анамнезе и участников, принимавших иАПФ (низкий процент во всех группах). У афроамериканцев и женщин уровень калия чаще находился в нижнем диапазоне спектра. Более низкая концентрация калия была ассоциирована с более высоким ИМТ, большей окружностью талии, более низкой концентрацией магния, более высоким уровнем инсулина натощак, более частым приемом бета-адреноблокаторов и диуретиков. По данным многофакторного кросс-секционного анализа была выявлена достоверная обратная зависимость между уровнем инсулина натощак и концентрацией калия в сыворотке крови. Была установлена нелинейная связь между сывороточным уровнем калия и глюкозы натощак (таблица 1).

За первые 9 лет наблюдения сахарный диабет развился у 1475 участников (в соответствии с определением, применимым для очных визитов). Самый высокий нескорректированный коэффициент заболеваемости сахарным диабетом наблюдался в группе участников с концентрацией калия в сыворотке крови <4,0 мэкв/л (24,6 на 1000 человеко-лет); с прогрессирующим снижением частоты развития сахарного диабета по мере повышения уровня калия (таблица 2). Относительный риск развития сахарного диабета после коррекции с учетом возраста, пол, расовую принадлежность и центр также был наиболее высок у лиц с концентрацией калия <4,0 мэкв/л: относительный риск (ОР) (95 % ДИ) 2,05 (1,64‒2,56) по сравнению с участниками, у которых уровень калия находился в диапазоне 5,0‒5,5 мэкв/л (таблица 2).

После коррекции с учетом возраста, пола, расовой принадлежности, центра, ИМТ, окружности талии, уровней магния, кальция и креатинина в сыворотке крови, физической активности, семейного анамнеза сахарного диабета, наличия артериальной гипертензии, среднего систолического артериального давления (второе и третье измерение), концентраций глюкозы и инсулина натощак, уровня дохода и приема бета-адреноблокаторов, диуретиков, иАПФ анализ моделей пропорциональных рисков Кокса показал повышенный риск развития сахарного диабета при более низких концентрациях калия. По сравнению с лицами, у которых концентрация калия в сыворотке крови соответствовала верхней границе нормы (5,0‒5,5 мэкв/л), в группах с сывороточной концентрацией калия <4,0, 4,0 ‒ <4,5 и 4,5 ‒ <5,0 мэкв/л относительный риск (ОР) выявления сахарного диабета (95 % ДИ) составил 1,64 (1,29‒2,08), 1,64 (1,34‒2,01) и 1,39 (1,14‒1,71), соответственно (р-тенденция <0,0001) (рисунок 1). Аналогичная обратная зависимость была выявлена при использовании иной классификации сывороточной концентрации калия, по квинтилям или децилям, при этом все величины ОР были статистически значимы. При представлении концентрации калия в сыворотке крови в виде непрерывной переменной, ее коэффициент показал обратную статистически значимую связь с риском сахарного диабета (β = −0,27, p <0,0001). При включении в модели расчетной скорости клубочковой фильтрации (мл/мин/1,73 м2), индекса инсулинорезистентности HOMA-IR и употребления алкоголя в качестве непрерывных переменных, а статуса курения - в качестве дискретной переменной ни одна из них не влияла на характер выявленной связи.

При проведении анализа полностью скорректированных моделей со стратификацией по возрасту, полу, ИМТ и доходу семьи, обратная связь между концентрацией калия в сыворотке крови и риском сахарного диабета сохранялась. Связь также была аналогичной у лиц афроамериканской и европеоидной расы, без статистически значимого взаимодействия (p>0,5). Скорректированный относительный риск развития сахарного диабета у лиц афроамериканской расы с сывороточной концентрацией калия <4,0, 4,0 ‒ <4,5 и 4,5 ‒ <5,0 мэкв/л составил 2,42 (1,29‒4,53), 2,14 (1,16‒3,97) и 1,87 (1,00‒3,49), соответственно, по сравнению с концентрацией калия 5,0‒5,5 мэкв/л; скорректированный риск развития сахарного диабета у лиц европеоидной расы с использованием тех же категорий уровня калия составил 1,46 (1,09‒1,96), 1,50 (1,20‒1,88) и 1,28 (1,03‒1,59).

## Анализы чувствительности

Чтобы подтвердить надежность полученных основных результатов, мы провели дополнительные анализы двух типов: 1) мы использовали определение сахарного диабета только на основании опроса участников; 2) мы провели анализ в подгруппах, сформированных на основании приема лекарственных препаратов.

При использовании определения сахарного диабета на основании опроса в течение основного 9-летнего периода исследования 607 участников сообщили о первичном выявлении у них сахарного диабета, при этом наблюдалась достоверная связь между диагнозом сахарного диабета и концентрацией калия в сыворотке крови. Анализ этой подгруппы показал, что по сравнению с участниками с концентрацией калия в сыворотке на верхней границе нормы (5,0‒5,5 мэкв/л), у участников с сывороточной концентрацией калия <4,0, 4,0 ‒ <4,5 и 4,5 ‒ <5,0 мэкв/л относительный риск (95 % ДИ) развития сахарного диабета составил 1,46 (0,99‒2,16), 1,39 (0,99‒1,95) и 1,47 (1,05‒2,06), соответственно (таблица 3). При использовании определения сахарного диабета на основании опроса за весь 17-летний период исследования о постановке диагнозе сахарного диабета сообщили 2552 участника. Связь между впервые выявленным сахарным диабетом и исходным уровнем калия в сыворотке крови за этот более продолжительный период наблюдения оставалась значимой: сывороточные концентрации калия менее 5,0 мэкв/л были ассоциированы с достоверно более высоким риском выявления сахарного диабета, чем у лиц с концентрацией калия 5,0‒5,5 мэкв/л; однако, в отличие от более короткого периода наблюдения с использованием определения сахарного диабета на основании опроса, ступенчатая связь уже не была настолько очевидной (таблица 3).

Анализ участников, принимавших диуретики (n = 1835) и не принимавших диуретики (n = 10 373), показал сходные тенденции в обеих группах: более высокий риск развития сахарного диабета наблюдался при более низких концентрациях калия. Точечные оценки ОР у участников, получавших диуретики, были выше для каждой категории уровня калия, чем у участников, не получавших диуретики; однако доверительные интервалы для каждой категории частично накладывались друг на друга в обеих группах участников (рисунок 2, таблица 3), в группе лиц, получавших диуретики, доверительные интервалы были широкими, вероятно, в связи с меньшим объемом выборки.

После исключения всех участников, получавших диуретики, бета-адреноблокаторы, иАПФ, калий- или магнийсодержащие добавки к пище, отмечалось ступенчатое увеличение относительного риска выявления сахарного диабета при снижении концентрации калия в сыворотке крови. По сравнению с лицами, у которых концентрация калия в сыворотке крови соответствовала верхней границе нормы (5,0‒5,5 мэкв/л), у лиц с сывороточной концентрацией калия <4,0, 4,0 ‒ <4,5 и 4,5 ‒ <5,0 мэкв/л относительный риск (95 % ДИ) выявления сахарного диабета составил 1,57 (1,14‒2,16), 1,48 (1,17‒1,88) и 1,38 (1,09‒1,74), соответственно (таблица 3).

## Анализ потребления калия с пищей

Участники, включенные в анализ потребления калия с пищей, получали в среднем 2655 мг/сут. калия с продуктами питания (рекомендуемая норма потребления 4700 мг/сут.), а среднее потребление в пересчете на одну килокалорию составляло 1,66 мг/ккал. Как и ожидалось, корреляция между сывороточной концентрацией калия и потреблением калия с пищей была умеренной (r = 0,06; 95 % ДИ 0,042‒0,077). Мы провели двухфакторный (нескорректированный) анализ связи потребления калия с пищей и развитием сахарного диабета, в котором получили достоверное ступенчатое повышение риска выявления сахарного диабета при снижении потребления калия с продуктами питания. У участников в самом низком и более высоких квартилях потребления калия (по порядку) нескорректированный ОР (95 % ДИ) выявления сахарного диабета составил 1,37 (1,18‒1,58), 1,19 (1,02‒1,38) и 0,95 (0,81‒1,11), соответственно, по сравнению с участниками в самом высоком квартиле потребления калия.

Мы провели многофакторный анализ связи между исходным потреблением калия с продуктами питания и риском развития сахарного диабета в течение 9 лет наблюдения с помощью моделей регрессии пропорциональных рисков Кокса. Ковариаты, учтенные в этих моделях, были аналогичны таковым в моделях, где основным фактором была сывороточная концентрация калия, и включали следующие потенциальные искажающие факторы: возраст, пол, расовую принадлежность, ИМТ, окружность талии, центр, семейный анамнез сахарного диабета, уровень потребления магния и кальция в пересчете на суточную калорийность, концентрацию креатинина в сыворотке крови, наличие артериальной гипертензии, систолическое артериальное давление (среднее между вторым и третьим измерениями), физическую активность, уровень дохода и прием бета-адреноблокаторов, диуретиков и иАПФ. По данным анализа многофакторной модели без учета взаимодействий достоверной связи между потреблением калия с пищей и риском развития сахарного диабета выявлено не было. Если сравнивать с самым высоким квартилем потребления калия (≥1,93 мг/ккал), у участников, потреблявших <1,37, 1,37‒1,63 и 1,63‒1,93 мг/ккал, ОР выявления сахарного диабета составил 1,03 (0,81‒1,31), 1,05 (0,86‒1,29) и 0,86 (0,72‒1,03), соответственно. Когда количество потребления калия с пищей использовали только в качестве непрерывной переменной или в качестве самостоятельной дискретной переменной с отдельной переменной общего потребления килокалорий, достоверной связи с риском развития сахарного диабета по-прежнему выявлено не было.

Однако, мы выявили достоверную связь между потреблением калия с пищей и уровнем дохода по данным анализа многофакторной модели (p = 0,0089). У участников в группе с самым низким доходом (годовой семейный доход <12 000 долл. США в 1986 г.) отмечалось аналогичное повышение риска развития сахарного диабета при снижении потребления калия с продуктами питания. Если сравнивать с самым высоким квартилем потребления калия (≥1,93 мг/ккал), у участников, потреблявших <1,37, 1,37‒1,63 и 1,63‒1,93 мг/ккал, ОР выявления сахарного диабета составил 1,81 (1,04‒3,14), 1,70 (1,06‒2,74) и 0,83 (0,52‒1,31), соответственно. У участников в группах с более высоким доходом достоверного повышения риска развития сахарного диабета выявлено не было. Напротив, значимой связи между потреблением калия с продуктами питания и возрастом, полом, расовой принадлежностью или ИМТ выявлено не было.

# Обсуждение

Результаты нашего исследования указывают на наличие обратной связи между концентрацией калия в сыворотке крови и риском развития сахарного диабета у лиц среднего возраста. Эта связь не зависит от широкого спектра потенциальных искажающих факторов, сильнее выражена у лиц, принимающих тиазидные диуретики, но выявляется и в отсутствие их приема, сохраняется более чем через 17 лет наблюдения и подтверждается рядом анализов чувствительности. В противоположность этому, мы не выявили надежной связи между потреблением калия с продуктами питания и развитием сахарного диабета после пересчета с учетом модификации эффекта и внесением поправок на потенциальные искажающие факторы.

С 1980-х годов было проведено несколько небольших эпидемиологических исследований влияния антигипертензивных препаратов на риск развития сахарного диабета, многие из которых указали на повышение риска сахарного диабета на фоне применения тиазидных диуретиков; тем не менее, многие исследования не были оптимальными с точки зрения объема выборки или дизайна (12). В 2000-х годах было проведено несколько крупномасштабных эпидемиологических исследований по оценке связи между приемом тиазидных диуретиков и метаболизмом глюкозы, которые выявили непостоянные закономерности (12‒14). Анализ данных исследований NHS I и II (изучение состояния здоровья медсестер) и HPFS (наблюдательное исследование с участием медицинских работников) выявил повышенный риск развития сахарного диабета на фоне применения диуретиков (14), тогда как анализ данных исследования ARIC и научно-исследовательской базы данных общей практики Великобритании не показал независимой связи между применением тиазидных диуретиков и повышенным риском развития сахарного диабета (12, 13). Анализ данных клинических исследований был сосредоточен на гипокалиемии, вызванной приемом тиазидных диуретиков. Обзор данных из 59 исследований, в которых были группы участников, принимавших тиазидные диуретики, выявил достоверную обратную корреляцию между концентрациями глюкозы и калия и показал, что применение калийсодержащих добавок к пище был ассоциирован с меньшим повышением уровня глюкозы (1). Недавно проведенный анализ исследования SHEP показал, что низкий уровень калия является основным промежуточным звеном, опосредующим связь между приемом тиазидных диуретиков и повышенным риском развития сахарного диабета (5). Ни в одном из эпидемиологических или клинических исследований в нашем обзоре литературы не оценивалась связь между уровнем калия, независимо от приема диуретиков, и риском развития сахарного диабета, что было целью нашего исследования.

К сильным сторонам настоящего исследования относятся метод популяционного отбора когорты ARIC, включение представителей двух рас, доступность лабораторных данных, обширные данные о потенциальных искажающих факторах, большой объем выборки, который увеличил точность и позволил провести одновременную статистическую коррекцию нескольких переменных, и большая длительность наблюдения, давшая возможность изучения отдаленного риска. Кроме того, количество участников, принимавших на момент исходного визита лекарственные препараты, которые могли бы повлиять на уровень калия в сыворотке крови, было относительно небольшим, что позволило провести достаточно надежный анализ сывороточной концентрации калия, не затронутой действием препаратов.

Тем не менее, следует упомянуть также некоторые ограничения нашего исследования. Во-первых, главный показатель – уровень калия в сыворотке крови, был определен только однократно на исходном визите и подвержен индивидуальной вариабельности. Однако краткосрочная индивидуальная вариабельность концентрации калия оценивалась в исследованиях ARIC и NHANES III. В обоих исследованиях на основании повторных измерений с интервалом приблизительно 2 недели установлено, что индивидуальная вариабельность сывороточной концентрации калия составляет около 5 %, т.е., является относительно невысокой по сравнению с другими показателями (15, 16). Учет при анализе этой вариабельности, вероятно, укрепил бы выявленную связь между концентрацией калия в сыворотке крови и риском развития сахарного диабета. Ненадлежащее обращение с образцами, как правило, приводит к повышению концентрации калия в сыворотке крови (например, в результате гемолиза), также может служить причиной систематической ошибке и свести результаты к нулю. Следовательно, наши результаты устойчивы к этой потенциальной систематической ошибке. Одно измерение концентрации инсулина натощак, которое мы использовали в нашей модели, не является надежным показателем уровня инсулина или степени инсулинорезистентности. Чтобы учесть ненадежность этого показателя, мы включили в модели два показателя ожирения (ИМТ и окружность талии), которые лучше, чем уровень инсулина, отражают степень инсулинорезистентности. Были использованы различные методы подтверждения диагноза сахарного диабета во время очных визитов и в ходе последующего сбора данных по телефону. В ходе других исследований была подтверждена валидность обоих методов выявления сахарного диабета (20), но их результаты могут несколько различаться в отношении частоты выявления случаев заболевания.

Наблюдательное исследование не может доказать наличие причинно-следственной связи. Возможно, сывороточная концентрация калия может изменять риск развития сахарного диабета иными, косвенными путями, и не оказывать на него непосредственного влияния. Тем не менее, более ранние исследования, в которых применялись методики гипергликемического клэмпа и экспериментальной гипокалиемии, указывают на наличие прямой причинно-следственной связи с индукцией дефектов секреции инсулина на фоне гипокалиемии (2, 3, 17). Хотя прямая связь между сывороточной концентрацией калия и метаболизмом глюкозы возможна, о чем свидетельствуют эти исследования, необходимо рассматривать и другие потенциальные связующие звенья в данной цепи, например, альдостерон. В проанализированной когорте уровни альдостерона и других гормонов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которые напрямую влияют на уровень калия в сыворотке крови и могут изменить метаболизм глюкозы, не определялись.

Еще более сложной является оценка причинно-следственной связи между потреблением калия с продуктами питания и развитием сахарного диабета. Во-первых, измерение уровня потребления калия с продуктами питания с помощью опросников достаточно затруднительно. Уровень потребления калия с пищей менее надежен, чем сывороточная концентрация калия, а ошибка измерения может повлиять на оценку связи между уровнем потребления (воздействием) и изучаемым исходом. В исследовании ARIC надежность определения уровня потребления калия с пищей не оценивалась; однако полученные оценки обоснованы и сопоставимы с национальными оценками (18). Кроме того, уровень потребления калия с пищей может служить маркером других веществ в рационе, которые содержатся в продуктах питания, богатых калием, и которые могут влиять на риск сахарного диабета. В одном исследовании оценивалась связь между риском сахарного диабета и потреблением калия с продуктами питания в когорте исследования NHS (оценка состояния здоровья медсестер). В этом исследовании была установлена связь между низким потреблением калия и повышенным риском сахарного диабета, но в модели контролировались только два других алиментарных фактора: потребление магния и кальция с пищей (19). Другие сопутствующие факторы могут опосредовать эту зависимость. Выявленная связь между потреблением калия с пищей и уровнем дохода также заслуживает дальнейшего изучения, поскольку другие факторы риска, включая алиментарные факторы и образ жизни, потенциально связанные с низким доходом, могут опосредовать высокий риск развития сахарного диабета в данной группе населения.

Результаты данного исследования заслуживают дальнейшего изучения. Связь между повышенным риском развития сахарного диабета и низкой концентрацией калия в сыворотке крови, выявленную в данной когорте, необходимо оценить в других выборках. Наконец, необходимо разработать и провести клинические исследования, чтобы оценить, может ли повышение сывороточного уровня калия путем сравнительно простых вмешательств (приема препаратов, фармакологических добавок или повышенного потребления с пищей) действительно снизить риск развития сахарного диабета.

# Благодарности

Исследование ARIC (оценка риска атеросклероза в обществе) проводится как коллективное исследование при контрактной поддержке Национального института болезней сердца, легких и крови (N01-HC-55015, N01-HC-55016, N01-HC-55018, N01-HC-55019, N01-HC-55020, N01-HC-55021 и N01-HC-55022) и гранта Национального института сахарного диабета, болезней пищеварительной системы и почек (5R01-DK56918-03), Бетесда, Мэриленд, США. Д-р Чаттерджи (Chatterjee) получил грант T32-HL007180. Д-р Селвин (Selvin) получил гранты R21 DK080294 и K01 DK076595 от институтов NIH/NIDDK. Д-ра Йе (Yeh) и Бранкати (Brancati) получили поддержку Учебного центра исследований в области сахарного диабета института NIDDK (P60 DK079637). Д-р Бранкати (Brancati) получил грант от Национальных институтов здравоохранения, NIDDK, Бетесда, Мэриленд (K24 DK62222). Авторы выражают благодарность персоналу и участникам исследования ARIC за их существенный вклад. Д-р Чаттерджи (Chatterjee) имел полный доступ ко всем материалам исследования и несет ответственность за полноту данных и точность анализа.

# Список литературы

1. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. Hypertension. 2006; 48(2):219–24. [PubMed: 16801488]
2. Rowe JW, Tobin JD, Rosa RM, Andres R. Effect of experimental potassium deficiency on glucose and insulin metabolism. Metabolism. 1980; 29(6):498–502. [PubMed: 6991855]
3. Helderman JH, Elahi D, Andersen DK, et al. Prevention of the glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. Diabetes. 1983 Feb; 32(2):106–11. [PubMed: 6337892]
4. Thornley-Brown D, Wang X, Wright JT Jr, et al. Differing effects of antihypertensive drugs on the incidence of diabetes mellitus among patients with hypertensive kidney disease. Arch Intern Med. 2006; 166(7):797–805. [PubMed: 16606818]
5. Shafi T, Appel LJ, Miller ER, Klag MJ, Parekh RS. Changes in Serum Potassium Mediate Thiazide-Induced Diabetes. Hypertension. 2008; 52:1022–1029. [PubMed: 18981326]
6. The ARIC Investigators. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study: design and objectives. The ARIC investigators. Am J Epidemiol. 1989; 129(4):687–702. [PubMed: 2646917]
7. Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. Diabetes. 2003; 52(7):1799–805. [PubMed: 12829649]
8. Kao WH, Folsom AR, Nieto FJ, Mo JP, Watson RL, Brancati FL. Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. ArchIntern Med. 1999 Oct 11; 159(18):2151–9. [PubMed: 10527292]
9. Willett WC, Sampson L, Browne ML, et al. The use of a self-administered questionnaire to assess diet four years in the past. Am J Epidemiol. 1988; 127(1):188–99. [PubMed: 3337073]
10. Brancati FL, Kao WH, Folsom AR, Watson RL, Szklo M. Incident type 2 diabetes mellitus in African American and white adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. JAMA. 2000; 283(17):2253–9. [PubMed: 10807384]
11. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985; 28(7):412–9. [PubMed: 3899825]
12. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study. N Engl J Med. 2000 Mar 30; 342(13):905–12. [PubMed: 10738048]
13. Burke TA, Sturkenboom MC, Ohman-Strickland PA, Wentworth CE, Rhoads GG. The effect of antihypertensive drugs and drug combinations on the incidence of new-onset type-2 diabetes mellitus. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007; 16(9):979–87. [PubMed: 17605137]
14. Taylor EN, Hu FB, Curhan GC. Antihypertensive medications and the risk of incident type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006; 29(5):1065–70. [PubMed: 16644638]
15. Lacher DA, Hughes JP, Carroll MD. Estimate of biological variation of laboratory analytes based on the third national health and nutrition examination survey. Clin Chem. 2005 Feb; 51(2):450–2. [PubMed: 15590751]
16. Eckfeldt JH, Chambless LE, Shen YL. Short-term, within-person variability in clinical chemistry test results. Experience from the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Arch Pathol Lab Med. 1994; 118(5):496–500. [PubMed: 8192558]
17. Gorden P. Glucose intolerance with hypokalemia. Failure of short-term potassium depletion in normal subjects to reproduce the glucose and insulin abnormalities of clinical hypokalemia. Diabetes. 1973; 22(7):544–551. [PubMed: 4719191]
18. Bidulescu A, Chambless LE, Siega-Riz AM, Zeisel SH, Heiss G. Repeatability and measurement error in the assessment of choline and betaine dietary intake: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Nutr J. 2009; 8(1):14. [PubMed: 19232103]
19. Colditz GA, Manson JE, Stampfer MJ, Rosner B, Willett WC, Speizer FE. Diet and risk of clinical diabetes in women. Am J Clin Nutr. 1992; 55(5):1018–23. [PubMed: 1315120]
20. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, Coresh J, Brancati FL. Glycated Hemoglobin, Diabetes, and Cardiovascular Risk in Nondiabetic Adults. N Engl J Med. In press.

**Скорректированный относительный риск (ОР)**

2,00

1,00

3,5

4,5

5,5

(реф.)

**К+ в сыворотке крови (мэкв/л)**

**Рисунок 1.**

Скорректированный относительный риск развития сахарного диабета в зависимости от исходной концентрации калия в сыворотке крови. Относительный риск скорректирован с учетом возраста, пола, расовой принадлежности, центра, ИМТ, окружности талии, концентрации магния, кальция и креатинина в сыворотке крови, уровня физической активности, семейного анамнеза сахарного диабета, наличия артериальной гипертензии, систолического артериального давления (среднее между вторым и третьим измерениями), концентраций глюкозы и инсулина натощак, уровнем дохода, приемом бета-адреноблокаторов, диуретиков и иАПФ. Горизонтальными планками отмечены
95 % доверительные интервалы. Результаты представлены графически в виде медиан категорий концентрации калия (3,8, 4,2, 4,7 и 5,2 мэкв/л).

**Скорректированный относительный риск (ОР)**

**К+ в сыворотке крови (мэкв/л)**

(реф.)

3,5

4,5

5,5

Без приема диуретиков

На фоне приема диуретиков

**Рисунок 2.**

Скорректированный относительный риск развития сахарного диабета в зависимости от категории концентрации калия у участников, получавших и не получавших диуретики. Относительный риск скорректирован с учетом возраста, пола, расовой принадлежности, центра, ИМТ, окружности талии, концентраций магния, кальция и креатинина в сыворотке крови, уровня физической активности, семейного анамнеза сахарного диабета, наличия артериальной гипертензии, систолического артериального давления (среднее между вторым и третьим измерениями), концентрациями глюкозы и инсулина натощак, уровнем дохода, приемом бета-адреноблокаторов и иАПФ. Горизонтальными планками отмечены 95 % доверительные интервалы. Результаты представлены графически в виде медиан категорий (3,8, 4,2, 4,7 и 5,2 мэкв/л).

**Таблица 1**

**Исходные характеристики участников исследования ARIC (n = 12 209) по категориям исходной концентрации калия (мэкв/л) в сыворотке крови**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | K < 4,0 | 4,0 ≤ K < 4,5 | 4,5 ≤ K < 5,0 | 5,0 ≤ K ≤ 5,5 | р-значение |
| n | 1619 | 4903 | 4178 | 1509 |  |
| Возраст | 54,0 ± 5,77 | 53,7 ± 5,65 | 54,0 ± 5,76 | 54,0 ± 5,64 | 0,04 |
| Афроамериканская раса (%) | 45,3 | 25,8 | 14,2 | 8,2 | < 0,01 |
| Женский пол (%) | 70,0 | 57,5 | 50,8 | 49,0 | < 0,01 |
| Отягощенный семейный анамнез по сахарному диабету (%) | 24,0 | 22,7 | 22,5 | 21,3 | 0,35 |
| ИМТ (кг/м2) | 28,6 ± 5,90 | 27,4 ± 5,12 | 26,9 ± 4,70 | 26,1 ± 4,23 | < 0,01 |
| Окружность талии (см) | 97,9 ± 14,58 | 95,9 ± 13,25 | 95,5 ± 12,84 | 93,4+ 12,42 | < 0,01 |
| Наличие артериальной гипертензии (%) | 63,6 | 29,2 | 22,6 | 19,7 | < 0,01 |
| Систолическое артериальное давление (мм рт. ст.) | 124 ± 20 | 119 ± 18 | 119 ± 17 | 118 ± 16 | < 0,01 |
| К+ в сыворотке крови (мэкв/л) | 3,68 ± 0,25 | 4,22 ± 0,14 | 4,67 ± 0,14 | 5,17 ± 0,16 | < 0,01 |
| Mg++ в сыворотке крови (мэкв/л) | 1,58 ± 0,17 | 1,63 ± 0,15 | 1,66 ± 0,14 | 1,69 ± 0,14 | < 0,01 |
| Ca++ в сыворотке крови (мг/дл) | 9,71 ± 0,44 | 9,70 ± 0,41 | 9,81 ± 0,41 | 9,96 ± 0,40 | < 0,01 |
| Креатинин сыворотки крови (мг/дл) | 1,06 ± 0,18 | 1,08 ± 0,18 | 1,10 ± 0,18 | 1,12 ± 0,18 | < 0,01 |
| Концентрация глюкозы натощак (мг/дл) | 99,07 ± 10,27 | 97,81 ± 9,23 | 98,83 ± 8,93 | 99,84 ± 8,85 | < 0,01 |
| Концентрация инсулина натощак (пмоль/л) | 95,27 ± 77,87 | 77,06 ± 56,76 | 74,70 ± 53,93 | 67,17 ± 42,48 | < 0,01 |
| Активный досуг | 2,31 ± 0,58 | 2,38 ± 0,56 | 2,42 ± 0,56 | 2,47 ± 0,55 | < 0,01 |
| Прием бета-адреноблокаторов (%) | 16,1 | 9,0 | 7,7 | 8 | < 0,01 |
| Прием диуретиков (%) | 45,5 | 13,9 | 7,9 | 5,7 | < 0,01 |
| Прием ингибиторов АПФ (%) | 3,2 | 2,5 | 2,4 | 2,1 | 0,28 |
| Потребление калия с пищей (мг/ккал) | 1,63 ± 0,43 | 1,65 ± 0,42 | 1,68 ± 0,41 | 1,70 ± 0,41 | < 0,01 |
| Общий семейный годовой доход, % |  |  |  |  | < 0,01 |
| > 50 000 долл. США | 15,6 | 24,3 | 28,1 | 34,3 |  |
| 25 000‒49 999 долл. США | 31,4 | 37,0 | 38,6 | 39,1 |  |
| 12 000‒24 999 долл. США | 25,5 | 20,8 | 19,2 | 15,0 |  |
| <5000‒11 999 долл. США | 27,4 | 17,9 | 14,2 | 11,6 |  |

# Значения представлены в виде средних ± стандартное отклонение для непрерывных переменных и в виде % для дискретных переменных.

\* по результатам дисперсионного анализа или критерию хи-квадрат для общей разности; % долл. США по состоянию на 1986 г.

**Таблица 2**

Нескорректированный коэффициент развития сахарного диабета и частично скорректированный относительный риск в зависимости от исходной концентрации калия в сыворотке крови. Относительный риск скорректирован с учетом возраста, пола, расовой принадлежности и исследовательского центра.

|  |
| --- |
| **Уровень калия в сыворотке крови (мэкв/л)** |
|  | **K < 4,0** | **4,0 ≤ K < 4,5** | **4,5 ≤ K < 5,0** | **5,0 ≤ K ≤ 5,5** |
| **Случаи выявления сахарного диабета (участники, не принимающие диуретики)** | 284 (120) | 616 (485) | 456 (402) | 119 (111) |
| **Человеко-лет** | 11 567 | 37 113 | 32 073 | 11 816 |
| **Заболеваемость/1000 человеко-лет** | **24,55** | **16,60** | **14,22** | **11,82** |
| **Относительный риск с поправкой на возраст, пол, расу, центр** | **2,05** | **1,52** | **1,37** | **1,00** |
| **(95 % ДИ)** | (1,64‒2,56) | (1,25‒1,85) | (1,12‒1,68) | (реф.) |

**Таблица 3**

Основные результаты многофакторных анализов по оценке зависимости риска развития сахарного диабета от концентрации калия в сыворотке крови.

|  |
| --- |
| **Скорректированный относительный риск развития сахарного диабета*#*** |
| **Модель (n всего; случаи выявленного сахарного диабета)** | **K < 4,0** | **4,0 ≤ K < 4,5** | **4,5 ≤ K < 5,0** | **K 5,0‒5,5 (реф.) %** |
| Основная модель (n = 12 209; 1475) | 1,64 (1,29‒2,08) | 1,64 (1,34‒2,01) | 1,39 (1,14‒1,71) | 1,00 |
| Участники, не принимающие лекарственные препараты*\** (n = 9353; 930) | 1,57 (1,14‒2,16) | 1,48 (1,17‒1,88) | 1,38 (1,09‒1,74) | 1,00 |
| Участники, не принимающие диуретики(n = 10 373; 1118) | 1,41 (1,06‒1,88) | 1,51 (1,21‒1,87) | 1,35 (1,09‒1,67) | 1,00 |
| Участники, принимающие диуретики(n = 1835; 357) | 2,91 (1,41‒6,00) | 2,85 (1,38‒5,88) | 1,93 (0,92‒4,08) | 1,00 |
| Участники, сами сообщившие о постановке диагноза сахарного диабета,9 лет (n = 12 209; 607) | 1,46 (0,99‒2,16) | 1,39 (0,99‒1,95) | 1,47 (1,05‒2,06) | 1,00 |
| Участники, сами сообщившие о постановке диагноза сахарного диабета,17 лет (n = 12 209; 2552) | 1,24 (1,04‒1,48) | 1,29 (1,11‒1,49) | 1,31 (1,13‒1,51) | 1,00 |

*#*ОР скорректирован с учетом возраста, пола, расовой принадлежности, центра, ИМТ, окружности талии, концентраций магния, кальция и креатинина в сыворотке крови, уровня физической активности, семейного анамнеза сахарного диабета, наличия артериальной гипертензии, систолического артериального давления, концентраций глюкозы и инсулина натощак, уровня дохода, применения бета-адреноблокаторов, диуретиков (если не указано иное) и иАПФ.

*\**Участники, не принимающие бета-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, диуретики, добавки калия или магния

% К = концентрация калия в сыворотке крови в мэкв/л