|  |  |
| --- | --- |
| The Journal of Nutrition **Nutrition and Disease** |  |

**Обратная зависимость между потреблением магния с пищей и смертностью у взрослых с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний1-3**

Marta Guasch-Ferre,4,5 Mdnica Bullo,4,5 Ramon Estruch,5,6 Dolores Corella,5,7

Miguel A. Martinez-Gonziilez,5,8 Emilio Ros,5,9 Maribel Covas,5,10 Fernando Aros,5,11

Enrique Gtomez-Gracia,5,12 Miquel Fiol,5,13 Jose Lapetra,5,14 Miguel Angel Mufioz,5,15

Lluis Serra-Majem,5,16 Nancy Babio,4,5 Xavier Pintto,17 Rosa M. Lamuela-Raventtos,5,18

Valentina Ruiz-Gutieirrez,19 и Jordi Salas-Salvadoi,4,5\* от имени группы исследования PREDIMED

4Кафедра питания человека, Университетская клиника Сан-Хуан-де-Реус, факультет медицины и здравоохранения, IISPV, Университет Ровира и Вирхили, Реус, Испания; 5CIBERobn, Институт здравоохранения им. Карлоса III, Мадрид, Испания; 6Кафедра внутренних болезней, Институт биомедицинских исследований Августа Пи и Саньера (IDIBAPS), клиническая больница Барселонского университета, Барселона, Испания; 7Кафедра профилактической медицины, Университет Валенсии, Валенсия, Испания; 8Кафедра профилактической медицины и общественного здоровья, Университет Наварры, Памплона, Испания; 9Служба атеросклероза, эндокринологии и питания, IDIBAPS, клиническая больница Барселонского университета, Барселона, Испания; 10Научно-исследовательская группа по изучению сердечно-сосудистого риска и питания, Клиника дель Мар, Медицинский научно-исследовательский институт, Барселонский медико-биологический научно-исследовательский парк, Барселона, Испания; 11Отделение кардиологии, Университетская клиника Араба, Витория, Испания; 12Кафедра профилактической медицины, Университет Малаги, Малага, Испания; 13Институт общественного здоровья, Университет Балеарских островов и Клиника Сон Эспасес, Пальма-де-Майорка, Испания; 14Отделение семейной медицины и первичной медицинской помощи, Центр здоровья Сан-Пабло, Севилья, Испания; 15Кафедра первичной медицинской помощи, Каталонский институт здравоохранения, Идиап-Хорди Гол, Барселона, Испания; 16Кафедра клинических наук, Университет Лас-Пальмас Гран-Канария, Лас-Пальмас, Испания; 17Отдел атеросклероза и сосудистого риска, кафедра внутренних болезней, Университетская клиника Bellvitge, Оспиталет-де-Льобрегат, Барселона, Испания; 18Научно-исследовательский институт питания и безопасности пищевых продуктов, фармацевтический факультет, Барселонский университет Барселона, Испания; 19Институт Ла Граса, Испанский Национальный совет по научным исследованиям, Севилья, Испания

**Аннотация**

Связь между потреблением магния с пищей и сердечно-сосудистой (СС) заболеваемостью и смертностью была изучена в нескольких проспективных исследованиях, но лишь в немногих из них рассматривался риск общей смертности, который никогда не оценивался в популяции взрослых жителей Средиземноморья с высоким сердечно-сосудистым риском. Целью данного исследования было изучить связь между потреблением магния и риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и общей смертности у населения стран Средиземноморья с высоким сердечно-сосудистым риском и высоким средним уровнем потребления магния. В настоящее исследование было включено 7216 мужчин и женщин в возрасте 55–80 лет, участвующих в рандомизированном клиническом исследовании PREDIMED (Профилактика с помощью средиземноморской диеты [Prevencion con Dieta Mediterranea]). Участникам назначали 1 из 2 средиземноморских диет (обогащенных орехами или оливковым маслом) или контрольный рацион (диета с низким содержанием жиров). Причины смерти выясняли по Национальному реестру смертности и записям в историях болезни. Мы применили модель пропорциональных рисков Кокса с поправками на множественные переменные для оценки зависимости между исходными терцилями уровня потребления магния с поправкой на калорийность рациона питания, и относительным риском ССЗ и смертности. Для оценки зависимостей между проводимой ежегодно оценкой уровня потребления магния и смертностью был проведен многофакторный анализ с моделями обобщенных оценочных уравнений. В течение периода наблюдения (медиана 4,8 года) произошло 323 летальных исхода, из них в 81 случае причиной смерти были сердечно-сосудистые заболевания и в 130 случаях – онкологические заболевания, а также было зарегистрировано 277 сердечно-сосудистых событий. Наблюдалась обратная зависимость между исходным уровнем потребления магния с поправкой на калорийность рациона, и сердечно-сосудистой, онкологической и общей смертностью. По сравнению с лицами, потреблявшими меньше магния, у лиц с уровнем потребления магния в верхнем терциле риск смерти был на 34 % ниже (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,45–0,95; P < 0,01). Была выявлена обратная зависимость между потреблением магния с пищей и риском смертности у населения стран Средиземноморья с высоким риском ССЗ. Данное исследование зарегистрировано на портале controlled-trials.com под номером ISRCTN35739639. J. Nutr. 144: 55-60, 2014.

**Введение**

Магний является незаменимым микроэлементом в организме человека, выступающим в роли кофермента в различных АТФ-зависимых реакциях и в процессе образования и транспорта энергии и белков (1). Главными источниками магния в рационе являются овощи, фрукты, бобовые, орехи, соевые продукты и цельные злаки. Был получен ряд доказательств, что высокий уровень потребления магния с пищей играет защитную роль не только при наличии сердечно-сосудистых факторов риска, таких как сахарный диабет(2),

1. Исследование частично финансировалось Министерством здравоохранения Испании, грантом Института здравоохранения им. Карлоса III PI1001407, Тематическими сетевыми грантами G03/140 и RD06/0045, Европейским фондом регионального развития и Каталонским центром изучения питания и Каталонским научно-исследовательским институтом. Фонд наследия оливкового масла для общества и Охибланка (Малага, Испания), Комиссия по калифорнийскому ореху (Сакраменто, Калифорния), «Борхес» (Реус, Испания) и «Орехи Морелла» (Реус, Испания) предоставили оливковое масло, грецкие орехи, миндаль и фундук, соответственно, для использования в исследовании. Сетевой центр медико-биологических исследований патофизиологии ожирения и питания был создан по инициативе Института здравоохранения им. Карлоса III.

\* Автор, которому направлять корреспонденцию. Адрес эл. почты: [jordi.salas@urv.cat](mailto:jordi.salas@urv.cat).

1. Раскрытие конфликта интересов авторов: M. Guasch-Ferris, M. Bullo, R. Estruch, D. Corella, M. A. Martinez-Gonzalez, E. Ros, M. Covas, F. Aros, E. Gomez-Gracia, M. Fiol, J. Lapetra, M. A. Muhoz, L. Serra-Majem, N. Babio, X. Pinto, R. M. Lamuela-Raventcos, V. Ruiz-Gutieirrez и J. Salas-Salvadoi заявили об отсутствии конфликта интересов.
2. Сопроводительное приложение доступно по ссылке «Онлайн-сопроводительные материалы» в онлайн-версии статьи и по той же ссылке в онлайн-содержании на сайте <http://jn.nutrition.org>.

артериальная гипертензия (3) и метаболический синдром (4), но и при сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ)20 (5).

Проведенный метаанализ показал наличие обратной зависимости между потреблением магния с пищей, а также концентрацией магния в сыворотке крови, и риском наступления любых сердечно-сосудистых событий (6). Аналогичным образом, в двух других недавно проведенных метаанализах (7,8) была выявлена обратная зависимость между потреблением магния с пищей и риском инсульта и ишемической болезни сердца.

Также были проведены проспективные исследования зависимости между магнием и сердечно-сосудистой и онкологической смертностью, в двух из них была подтверждена достоверная обратная зависимость (9,10) между потреблением магния и сердечно-сосудистой смертностью, в других этой зависимости выявлено не было (4,11,12). Два проспективные исследования были посвящены оценке связи между потреблением магния с пищей и онкологической смертностью (11,12). Наконец, недавно были опубликованы данные о наличии обратной зависимости между потреблением магния с пищей или концентрацией магния в плазме крови и внезапной сердечной смертью (13), а также между концентрацией магния в сыворотке крови и сердечно-сосудистой, онкологической и общей смертностью у мужчин среднего возраста (14).

Хотя в ряде исследований было показано наличие обратной зависимости между потреблением магния с пищей, СС заболеваемостью и смертностью, лишь в очень немногих из них оценивался риск общей смертности (11), и эта связь ранее не изучалась у населения стран Средиземноморья.

Мы предположили, что существует обратная зависимость между потреблением магния с пищей, СС заболеваемостью и общей смертностью. Таким образом, главной целью настоящего исследования было изучить зависимость между потреблением магния с пищей и риском ССЗ (композитная конечная точка, включающая инсульт, инфаркт миокарда или смерть от сердечно-сосудистого заболевания) и сердечно-сосудистой, онкологической и общей смертностью в популяции жителей Средиземноморья, имеющих высокий риск ССЗ и в среднем потребляющих много магния.

**Материалы и методы**

*Исследуемая выборка.* Исследование PREDIMED (Профилактика с помощью средиземноморской диеты [Prevencion con Dieta Mediterranea]) представляет собой многоцентровое рандомизированное клиническое исследование в параллельных группах, проведенное в Испании. Подробное описание когорт, дизайна и методов исследования было опубликовано ранее (15-18). Исследование зарегистрировано на портале controlled-trials.com под номером ISRCTN35739639 (19). Полный список исследователей PREDIMED указан в **Сопроводительном приложении**. В исследование включались мужчины (в возрасте 55–80 лет) и женщины (в возрасте 60–80 лет) без признаков ССЗ на момент включения, но с высоким риском их развития. Были установлены следующие критерии включения участников в исследование: сахарный диабет 2 типа или наличие как минимум трёх из перечисленных далее сердечно-сосудистых факторов риска: 1) семейный анамнез ранних ССЗ; 2) избыточная масса тела или ожирение; 3) курение в настоящее время; 4) артериальная гипертензия; 5) гиперхолестеринемия; 6) низкий уровень холестерина ЛПВП. Критериями исключения были: 1) ИМТ ≥ 40 кг/м2; 2) злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами; 3) любые тяжелые хронические заболевания; 4) аллергия или непереносимость оливкового масла или орехов. В исследование было включено 7447 участников, которым случайным образом назначили один из двух видов средиземноморской диеты [обогащенной оливковым маслом первого отжима (ОМПО) или смесью орехов] или контрольный рацион (диета с низким содержанием жиров). Все участники исследования предоставили письменное информированное согласие в соответствии с протоколом, утвержденным экспертными советами исследовательских центров, осуществлявших набор. В настоящем исследовании мы анализировали данные как это установлено для наблюдательных проспективных когортных исследований.

*Оценка уровня потребления магния и других переменных.* Уровень потребления магния с пищей оценивали по валидированному опроснику частоты потребления различных пищевых продуктов (ОПП) из 137 пунктов, который заполняли диетологи, прошедшие специальную подготовку (20). Для расчета калорийности рациона и уровней потребления нутриентов мы использовали испанские таблицы состава пищевых продуктов (21,22). Воспроизводимость и валидность ОПП в отношении уровня потребления магния с пищей по коэффициенту корреляции Пирсона (r) составила 0,71, а коэффициенты внутригрупповой корреляции воспроизводимости и валидности составили 0,83 и 0,67, соответственно (P < 0,001). Исходно пациенты заполняли несколько опросников для сбора медицинского и фармакологического анамнеза, и для получения сведений относительно образа жизни и уровня образования. Для оценки уровня физической активности использовалась утвержденная испанская версия Миннесотского опросника по физическим нагрузкам во время отдыха (23). Наличие сахарного диабета, гиперхолестеринемии или артериальной гипертензии подтверждалось фактом приема сахароснижающих, гиполипидемических или антигипертензивных препаратов или на основании ранее установленных диагнозов. Измерение антропометрических показателей и уровня АД проводилось обученным персоналом. Мы использовали градуированные весы и настенный ростомер для измерения массы тела и роста, соответственно; участники во время измерения были в легкой одежде и без обуви. Окружность талии измеряли посередине расстояния между нижним ребром и подвздошной костью с помощью сантиметровой ленты. Артериальное давление измеряли с помощью аттестованного осциллометра (HEM705CP; «Омрон») трижды с интервалами по 5 минут между измерениями и регистрировали средние показания из трех значений.

20 Использованные сокращения: ССЗ ― сердечно-сосудистые заболевания; ОМПО ― оливковое масло первого отжима; МЭН ― метаболический эквивалент нагрузки.

*Подтверждение ССЗ и причин смерти.* Для целей настоящего анализа мы использовали следующие конечные точки: 1) композитная конечная точка (инфаркт миокарда, инсульт, смерть от сердечно-сосудистого заболевания); 2) сердечно-сосудистая, онкологическая о и общая смертность. Комитет по экспертной оценке конечных точек, члены которого не имели сведений о принадлежности участников к группам рандомизации, обновлял информацию по этим конечным точкам один раз в год. Комитет использовал различные источники информации: 1) данные ежегодных опросов и обследований всех участников; 2) сведения от семейных врачей; 3) ежегодный обзор медицинских карт; 4) Национальный реестр смертности. Запрашивались медицинские карты скончавшихся участников, и комитет по экспертной оценке конечных точек устанавливал причину смерти.

*Методы статистического анализа.* Для сравнения количественных и категориальных исходных характеристик участников исследования по терцилям исходного уровня потребления магния после коррекции с учетом калорийности рациона использовали дисперсионный анализ или критерий Пирсона χ2, соответственно. Результаты были представлены в виде средних значений ± стандартные ошибки или в виде процентов.

Период наблюдения рассчитывали как разность между датой СС события, смерти или завершения наблюдения (дата последнего визита или последнего зарегистрированного клинического события у живых участников) и датой включения в исследование.

Для оценки отношений рисков (ОР) и 95 % ДИ сердечно-сосудистых событий и сердечно-сосудистой, онкологической и общей смертности применялись многофакторные регрессионные модели Кокса. Все анализы были стратифицированы по исследовательским центрам, осуществлявшим набор участников. Анализ первой многофакторной модели осуществлялся после коррекции с учетом пола, возраста (в годах) и группы вмешательства. Во второй многофакторной модели также применялась коррекция с учетом следующих показателей: 1) ИМТ; 2) статус курения (никогда, раньше, в настоящее время); 3) уровень физических нагрузок во время отдыха [метаболический эквивалент нагрузки (МЭН)-мин/сут, МЭН, 1 МЭН-мин приблизительно соответствует 1 ккал, МЭН-мин/сут]; 4) уровень образования (без образования/начальная школа, среднее образование, высшее образование/ученая степень); 5) наличие артериальной гипертензии (да/нет); 6) наличие сахарного диабета (да/нет); 7) наличие гиперхолестеринемии (да/нет); 8) семейный анамнез ишемической болезни сердца (ИБС) (нет; да, до 55 лет; да, после 55 лет); 9) прием аспирина (да/нет); 10) прием пероральных сахароснижающих препаратов (да/нет); 11) прием антигипертензивных препаратов (да/нет); 12) прием гиполипидемических препаратов (да/нет); 13) употребление алкоголя (непрерывная переменная, прибавляется к квадратичному члену). В третьей модели применялась коррекция с учетом общего потребления пищевых волокон и кальция. Если при проведении анализа в качестве исходов использовались инфаркт миокарда и инсульт, в моделях проводилась коррекция с учетом тех же потенциальных искажающих факторов, что и в модели 2. Мы также провели отдельные анализы по группам вмешательства. Мы определили медиану уровня потребления магния в каждом терциле и использовали это значение в качестве непрерывной переменной для оценки критериев линейной тенденции в различных моделях. Во время периода наблюдения мы ежегодно получали информацию об уровне потребления магния участниками исследования. Мы повторили анализ с использованием обобщенных оценочных уравнений для оценки зависимости между повторными измерениями уровня потребления магния, скорректированного с учетом калорийности рациона, и смертностью. Для каждого однолетнего периода в качестве показателя воздействия мы использовали средний уровень потребления магния по результатам всех измерений от исходного до полученного в начале текущего годового периода.

Критерием достоверности во всех статистических тестах считалось *p*-значение < 0,05 для двусторонних сравнений. Анализы проводились с применением пакета статистических программ SPSS (версия 19; SPSS).

**Результаты**

В целях настоящего анализа мы исключили участников с низкой или высокой калорийностью питания (< 500 или > 3500 ккал/сут для женщин; < 800 или > 4000 ккал/сут для мужчин) и участников с неполными исходными данными о рационе (n = 78). В результате в анализ было включено 7216 участников. Значимых эффектов взаимодействия между уровнем потребления магния и полом, употреблением алкоголя, статусом курения или приемом лекарственных препаратов выявлено не было.

Исходные характеристики участников исследования по исходным терцилям уровня потребления магния с пищей после поправки на калорийность рациона представлены в **таблице 1**.В верхнем терциле уровня потребления магния с пищей были в основном женщины, участники с более низкой массой тела, более высоким уровнем физической активности, реже курящие или употребляющие алкоголь. Эти участники также потребляли с продуктами питания больше пищевых волокон и кальция. Средний уровень потребления магния в нижнем и верхнем терцилях с поправкой на калорийность рациона составил 318 и 454 мг/сут, соответственно.

Медиана периода наблюдения в исследовании составила 4,8 года; за это время произошло 323 летальных исхода, из них в 81 случаев причиной смерти были ССЗ, в 130 случаях – онкологические заболевания, а также было зарегистрировано 277 СС событий (таблица 2). Из всех летальных исходов 145 были зарегистрированы в нижнем терциле уровня потребления магния после коррекции с учетом калорийности рациона, и 78 ― в верхнем терциле.

В таблице 2 показаны ОР (и 95 % ДИ) ССЗ и смертности в соответствии с исходными терцилями уровня потребления магния с поправкой на калорийность рациона. После коррекции с учетом потенциальных искажающих факторов (модель 2) у участников в группе самого высокого уровня потребления магния риск общей смертности был на 37 % ниже (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,46–0,86; p-значение для тенденции < 0,01), чем у участников в нижнем терциле. Также наблюдалась обратная зависимость между уровнем потребления магния и сердечно-сосудистой и онкологической смертностью. Соответствующие многофакторные ОР в модели 2 для верхнего терциля уровня потребления магния после поправки на калорийность рациона составили 0,53 [95 % ДИ 0,28–0,99 (p-значение для тенденции = 0,06)] и 0,55 [95 % ДИ 0,33–0,91 (p- значение для тенденции = 0,04)]. Дополнительные поправки с учетом общего потребления пищевых волокон и кальция (модель 3) существенно не изменили полученные результаты [ОР общей смертности для верхнего терциля по сравнению с нижним: 0,66 (95 % ДИ 0,45–0,95); ОР сердечно-сосудистой смертности: 0,41 (95 % ДИ 0,19–0,88); ОР онкологической смертности: 0,63 (95 % ДИ 0,35–1,15)]. Чтобы исключить возможность влияния систематической ошибки, связанной с включением лиц,

**ТАБЛИЦА 1.** Исходные характеристики участников исследования по терцилям уровня потребления магния с пищей с поправкой на калорийность рациона1

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Показатель | Исходные терцили уровня потребления магния с поправкой на калорийность рациона | | | *P*-значения2 |
| 1 (n = 2405) | 2 (n = 2406) | 3 (n = 2405) |
| Медиана потребления магния, *мг/сут* | 312 | 341 | 442 |  |
| Возраст, лет | 67 ± 6 | 67 ± 6 | 67 ± 6 | 0,05 |
| Мужчины, *% (n)* | 54,2 (1303) | 38,7 (932) | 34,8 (836) | < 0,01 |
| ИМТ, *кг/м2* | 30,0 ± 3,70 | 29,9 ± 3,86 | 29,9 ± 4,00 | 0,54 |
| Масса, *кг* | 78,2 ± 11,9 | 76,2 ± 12,1 | 75,8 ± 11,7 | < 0,01 |
| Расход энергии при рекреационных физических нагрузках, *МЭН-мин/сут* | 225 ± 227 | 224 ± 226 | 244 ± 262 | < 0,01 |
| Статус курения, *% (n)* |  |  |  | < 0,01 |
| Никогда не курили | 53,6 (1290) | 63,6 (1530) | 67,3 (1619) |  |
| Курят в настоящее время | 18,9 (454) | 12,4 (299) | 10,4 (251) |  |
| Курили ранее | 27,5 (661) | 24,0 (577) | 22,2 (535) |  |
| Уровень образования, *% (n)* |  |  |  | 0,15 |
| Без образования/начальная школа | 76,8 (1847) | 78,3 (1885) | 77,8 (1872) |  |
| Среднее образование | 16,5 (396) | 14,8 (355) | 14,3 (345) |  |
| Высшее образование/ученая степень | 6,7 (162) | 6,9 (166) | 7,8 (188) |  |
| Распространенность сахарного диабета, *% (n)* | 46,2 (1111) | 49,5 (1191) | 50,9 (1225) | < 0,01 |
| Распространенность артериальной гипертензии, *% (n)* | 83,1 (1998) | 83,6 (2011) | 81,5 (1961) | 0,14 |
| Распространенность гиперхолестеринемии, *% (n)* | 68,8 (1654) | 72,5 (1745) | 75,4 (1813) | < 0,01 |
| Инфаркт миокарда в семейном анамнезе, *% (n)* | 19,5 (468) | 23,4 (563) | 24,1 (580) | < 0,01 |
| Прием лекарственных препаратов, *% (n)* |  |  |  |  |
| Аспирин | 21,3 (512) | 21,9 (527) | 23,9 (574) | 0,08 |
| Пероральные сахароснижающие препараты | 29,6 (712) | 33,7 (812) | 33,2 (799) | < 0,01 |
| Антигипертензивные препараты | 72,9 (1753) | 74,1 (1784) | 71,1 (1711) | 0,06 |
| Статины | 37,2 (894) | 40,4 (972) | 43,2 (1038) | < 0,01 |
| Общая калорийность рациона, *ккал/сут* | 2340 ± 565 | 2110 ± 496 | 2260 ± 542 | < 0,01 |
| Потребление магния, *мг/сут* | 318 ± 73,0 | 347 ± 67,8 | 454 ± 102 | < 0,01 |
| Употребление алкоголя, *г/сут* | 12,1 ± 17,9 | 6,97 ± 11,7 | 5,94 ± 10,6 | < 0,01 |
| Всего белков, *г/сут* | 86,9 ± 20,9 | 88,1 ± 19,4 | 98,9 ± 21,6 | < 0,01 |
| Всего углеводов, *г/сут* | 240 ± 78,9 | 218 ± 66,4 | 244 ± 71,4 | < 0,01 |
| Всего жиров, *г/сут* | 105 ± 28,0 | 92,8 ± 26,0 | 93,9 ± 29,0 | < 0,01 |
| Потребление насыщенных жиров, *г/сут* | 26,9 ± 8,84 | 23,8 ± 7,67 | 23,7 ± 8,45 | < 0,01 |
| Потребление мононенасыщенных жиров, *г/сут* | 53,3 ± 14,9 | 46,2 ± 14,2 | 44,9 ± 15,2 | < 0,01 |
| Потребление полиненасыщенных жиров, *г/сут* | 15,8 ± 6,4 | 14,6 ± 5,90 | 16,2 ± 7,26 | < 0,01 |
| Всего пищевых волокон, *г/сут* | 20,4 ± 5,55 | 23,0 ± 5,57 | 32,3 ± 9,19 | < 0,01 |
| Потребление кальция, *мг/сут* | 890 ± 306 | 1010 ± 321 | 1190 ± 375 | < 0,01 |

1. Значения представлены в виде средних ± стандартные ошибки или в виде процентов (*n*). МЭН ― метаболический эквивалент нагрузки.
2. *Р*-значения для сравнений исходных уровней потребления магния после поправки на калорийность рациона (критерий Пирсона x2 для дискретных переменных и однофакторный дисперсионный анализ для непрерывных переменных)

**ТАБЛИЦА 2.** Отношения рисков (и 95 % ДИ) для СС событий и смертности по терцилям уровней потребления магния1

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Исходные терцили уровня потребления магния с пищей с поправкой на калорийность рациона, ОР (95 % ДИ) | | | *Р*-значения для тенденции |
| 1 (низкий) (n = 2405) | 2 (n = 2406) | 3 (высокий) (n = 2405) |
| Основная композитная конечная точка2 |  |  |  |  |
| Медиана потребления магния, *мг/сут* | 312 | 341 | 442 |  |
| Сердечно-сосудистое событие, *% (n)* | 4,6 (111) | 3,8 (91) | 3,1 (75) |  |
| Нескорректированная модель | 1 (эталон для сравнения) | 0,86 (0,65‒1,14) | 0,73 (0,54‒0,98) | 0,04 |
| Многофакторная модель 13 | 1 (референтная категория) | 0,96 (0,72‒1,28) | 0,80 (0,59‒1,09) | 0,15 |
| Многофакторная модель 24 | 1 (референтная категория) | 0,92 (0,68‒1,23) | 0,83 (0,60‒1,14) | 0,27 |
| Сердечно-сосудистая смертность |  |  |  |  |
| Смерть от сердечно-сосудистого заболевания, *% (n)* | 1,7 (40) | 1,0 (23) | 0,7 (18) |  |
| Нескорректированная модель | 1 (референтная категория) | 0,60 (0,36‒1,01) | 0,49 (0,28–0,85) | 0,02 |
| Многофакторная модель 1 | 1 (референтная категория) | 0,70 (0,41‒1,18) | 0,51 (0,28‒0,95) | 0,04 |
| Многофакторная модель 2 | 1 (референтная категория) | 0,67 (0,39‒1,16) | 0,53 (0,28–0,99) | 0,06 |
| Онкологическая смертность |  |  |  |  |
| Смерть от онкологического заболевания, *% (n)* | 2,6 (63) | 1,5 (37) | 1,2 (30) |  |
| Нескорректированная модель | 1 (референтная категория) | 0,62 (0,42‒0,94) | 0,52 (0,34‒0,81) | 0,01 |
| Многофакторная модель 1 | 1 (референтная категория) | 0,67 (0,44‒1,02) | 0,57 (0,35‒0,91) | 0,04 |
| Многофакторная модель 2 | 1 (референтная категория) | 0,65 (0,42‒1,01) | 0,55 (0,33‒0,91) | 0,04 |
| Общая смертность |  |  |  |  |
| Любая причина смерти, *% (n)* | 6,0 (145) | 4,2 (100) | 3,2 (78) |  |
| Нескорректированная модель | 1 (референтная категория) | 0,73 (0,57‒0,94) | 0,59 (0,45‒0,78) | < 0,01 |
| Многофакторная модель 1 | 1 (референтная категория) | 0,79 (0,61‒1,03) | 0,64 (0,48‒0,86) | < 0,01 |
| Многофакторная модель 2 | 1 (референтная категория) | 0,77 (0,59‒1,01) | 0,63 (0,46‒0,86) | < 0,01 |

1. Для оценки риска смерти по терцилям уровней потребления магния с пищей (мг/сут) использовались модели регрессии Кокса.
2. Основная композитная конечная точка включала инфаркт миокарда, инсульт и смерть от сердечно-сосудистого заболевания.
3. В многофакторной модели 1 применялась коррекция с учетом возраста в годах, пола и группы вмешательства.

В многофакторной модели 2 также применялась коррекция с учетом индекса массы тела (кг/м2), статуса курения (никогда, раньше, в настоящее время), уровня образования (без образования/начальная школа, среднее образование, высшее образование/ученая степень), уровня физических нагрузок во время отдыха (метаболический эквивалент нагрузки-мин/сут), наличия сахарного диабета (да/нет), наличия артериальной гипертензии (да/нет), наличия гиперхолестеринемии (да/нет), семейного анамнеза ишемической болезни сердца (нет; да, до 55 лет; да, после 55 лет), приема аспирина (да/нет), антигипертензивных препаратов (да/нет), пероральных сахароснижающих препаратов (да/нет), гиполипидемических препаратов (да/нет), употребления алкоголя (непрерывная переменная, прибавляется к квадратичному члену). Все модели были стратифицированы по исследовательскому центру, осуществлявшему набор участников. Участники с крайними значениями калорийности рациона были исключены из анализа.

принимавших магнийсодержащие добавки к пище и поливитамины, мы провели анализ чувствительности, из которого изъяли этих участников (семь человек из общей выборки, 0,09 %), что не привело к изменению результатов.

По данным анализа модели 3 (с учетом исходного уровня потребления магния с пищей) после коррекции с учетом всех потенциальных искажающих факторов, включенных в предыдущую модель 2, ОР наступления основной композитной конечной точки составил 0,83 (95 % ДИ 0,6–1,14; p-значение для тенденции = 0,27) и 0,62 (95 % ДИ 0,36–1,06; p- значение для тенденции = 0,08), если анализировать риск только инфаркта миокарда. Никаких зависимостей при анализе риска инсульта выявлено не было (ОР 1,10 (95 % ДИ 0,70–1,74; p-значение для тенденции = 0,64).

Когда мы провели отдельные анализы по группам вмешательства, то выявили значимое снижение риска общей смертности у лиц в верхнем терциле уровня потребления магния, получавших контрольную диету с низким содержанием жиров (ОР 0,42 (95 % ДИ 0,22–0,78; Р тенденции < 0,01). Аналогичной зависимости у лиц, получавших средиземноморскую диету, обогащенную орехами или ОМПО, не выявлено не было. У участников в верхнем терциле уровня потребления магния, получавших обогащенную орехами средиземноморскую диету, наблюдалось значимое снижение риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с участниками в нижнем терциле (ОР 0,27 (95 % ДИ 0,08–0,87; p-значение для  тенденции = 0,04). В других группах вмешательства и для других исходов (основной композитной конечной точки и онкологической смертности) аналогичных зависимостей выявлено не было.

При использовании обобщенных оценочных уравнений для оценки связи между общей смертностью и ежегодно обновляемыми показателями потребления магния с поправкой на калорийность рациона, полностью скорректированное ОР = 0,70 (95 % ДИ 0,52–0,95), однако критерий линейной тенденции не был статистически значимым (p-значение для тенденции = 0,32). По данным анализа для оценки связи между уровнем потребления магния и смертностью от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний полностью скорректированные ОР составили 0,77 (95 % ДИ 0,40–1,48) и 0,50 (95 % ДИ 0,30–0,83), соответственно. Критерии оценки линейных тенденций также не выявили статистической значимости (p-значения для тенденций = 0,91 и 0,12, соответственно).

**Обсуждение**

В настоящем проспективном исследовании с участием жителей Средиземноморья с высоким риском ССЗ была выявлена обратная зависимость между потреблением магния с пищей и риском смертности. Значимой связи между уровнем потребления магния и наступлением основных сердечно-сосудистых событий выявлено не было. При анализе повторных измерений уровня потребления магния со временем мы выявили снижение ОР общей и онкологической смертности у лиц в верхнем терциле уровня потребления магния по сравнению с участниками в нижнем терциле.

Связи между исходным уровнем потребления магния и смертностью у участников в верхнем терциле уровня потребления магния ни в одной из групп средиземноморской диеты (обогащенной ОМПО или орехами) обнаружено не было. Однако была выявлена значимая связь у лиц, получавших контрольную диету с низким содержанием жиров, которые получили рекомендацию сократить потребление всех источников жиров. Следовательно, более низкий уровень потребления магния в этой группе, вероятно послужил причиной более сильной обратной зависимости между потреблением магния и смертностью. Действительно, ранее полученные данные указывают на наличие обратной зависимости между пограничным и умеренным дефицитом магния в рационе и некоторыми хроническими заболеваниями (24).

Метаанализ с участием 532 979 человек из 19 исследований показал, что совокупный ОР всех СС событий в категориях самого высокого уровня потребления магния с пищей и самой высокой концентрации магния в сыворотке крови был на 15 % и 33 % ниже, соответственно, чем в низших категориях (6). В другом метаанализе 7 проспективных исследований (n= 241 378 человек) (7) были получены аналогичные результаты в отношении ишемического инсульта. Достоверная зависимость между концентрацией магния в крови и ССЗ была также показана в самом свежем метаанализе, результаты которого показали связь между повышенным уровнем потребления магния с пищей и снижением риска ишемической болезни сердца на 22 %, и выявили значимую обратную зависимость между содержанием магния в рационе и фатальной ишемической болезнью сердца до порога ~250 мг/сут по сравнению с более высоким уровнем потребления (8). Результаты этих метаанализов согласованно показали наличие обратной зависимости между потреблением магния или его содержанием в организме и сердечно-сосудистыми событиями. Однако в настоящем исследовании когорты исследования PREDIMED мы не выявили значимого снижения риска наступления сердечно-сосудистой композитной конечной точки.

Насколько нам известно, в пяти предыдущих проспективных исследованиях была проведена прямая оценка зависимости между уровнем потребления магния и риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний, и их результаты расходятся (4,9-11,13). Аналогично нашим результатам, снижение риска смертности от ССЗ и внезапной сердечной смерти было выявлено у женщин в когорте Японского кооперативного исследования и в исследовании NHS (оценка здоровья медсестер), соответственно (10,13). Напротив, незначимая обратная зависимость была установлена в отношении фатальной ИБС у мужчин в когорте HPFUS (наблюдательное исследование состояния здоровья медицинских работников) (9), а также наблюдалось незначимое влияние уровня потребления магния на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в исследовании WHS (оценка состояния здоровья женщин) и в исследовании когорты мужчин Швеции (4,11). Средний уровень потребления магния в самых низких категориях в этих исследованиях был, скорее всего, достаточным для здоровых лиц, но, вероятно, низким для лиц с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, как в популяции исследования PREDIMED (24).

Только в 2 проспективных исследованиях (оценка когорты мужчин Швеции и исследовании EPIC-Heidelberg) оценивалась связь между уровнем потребления магния с пищей и онкологической смертностью. Ни в одном из них изучаемой связи выявлено не было (11,12), поэтому наше исследование — первое, в котором была установлена значимая обратная зависимость между уровнем потребления магния с пищей и онкологической смертностью у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском. Однако было выявлено, что у мужчин среднего возраста с более высокой концентрацией магния в сыворотке крови риск смерти от онкологического заболевания был на 50 % ниже, чем у мужчин в нижнем квартиле (14). Магний участвует в ряде биохимических реакций, регулирующих пролиферацию, дифференцировку и апоптозом клеток (25). Также установлено, что он играет роль в генетической стабильности и синтезе ДНК (26), а магнийсодержащие добавки к пище снижают частоту онкологических заболеваний, возможно, посредством подавления экспрессии онкогена *c-myc* в опухолевых клетках (27,28). Кроме того, были опубликованы данные, что потребление магния уменьшает инсулинорезистентность и риск сахарного диабета 2 типа, который является потенциальным фактором риска онкологических заболеваний (29).

Наконец, только в одном проспективном исследовании была проведена оценка связи между потреблением магния с пищей и общей смертностью. Результаты этого исследования, проведенного в когорте мужчин Швеции, показали отсутствие значимой зависимости между уровнем потребления магния и общей смертностью (11). Однако, согласуясь с полученными нами результатами, у лиц с высокой концентрацией магния в сыворотке крови отмечалось снижение общей смертности на 60 % по сравнению с референтной категорией (14). В нашем исследовании также было установлено значимое снижение риска общей смертности. Следует отметить, что включение в наше исследование лиц с высоким сердечно-сосудистым риском, большинство из которых имеют избыточную массу тела или ожирение и по всей видимости нуждаются в повышенном потреблении магния с пищей, является фактором, усиливающим связь между уровнем потребления магния и заболеваемостью или смертностью. Более того, дефицит магния, усиливая хронический воспалительный стресс, может способствовать развитию таких хронических заболеваний, как атеросклероз, артериальная гипертензия, остеопороз, сахарный диабет и рак (24).

Существует несколько объяснений выявленных зависимостей. В частности, артериальная гипертензия является мощным фактором риска ССЗ, а магний, как известно, может снижать артериальное давление (30). Кроме того, потребление магния может подавлять агрегацию тромбоцитов, модулировать воспаление и улучшать эндотелиальную функцию. Все эти механизмы могут благоприятно отражаться на снижении риска ССЗ и смертности от них (5,31).

Мы отдаем себе отчет в том, что магний ―всего лишь один из микроэлементов пищи, а важность представляет изучение связи между состоянием здоровья и рационом питания в целом. Тем не менее, чтобы разработать адекватные рекомендации по питанию, необходимо знать, какие питательные вещества и продукты питания играют существенную роль в развитии целевых патологических состояний, в нашем случае, ССЗ и смертности.

Мы также должны прокомментировать некоторые потенциальные ограничения нашего исследования. Во-первых, полученные результаты не могут быть распространены на общую популяцию, так как исследование проводилось с участием лиц с высоким риском ССЗ. Во-вторых, существует вероятность влияния остаточных искажающих факторов, в частности это касается употребления пищевых волокон или других питательных веществ. Чтобы свести к минимуму это влияние, мы проводили анализ с коррекцией с учетом возможных искажающих факторов. Применение ОПП также может привести к неправильной оценке уровня потребления магния, несмотря на то что он валидирован и вполне объективно отражает потребление различных питательных веществ (20). Наконец, учитывая наблюдательный характер исследования, не представляется возможным точно установить причинно-следственную связь между изученными показателями. Наше исследование имело и ряд сильных сторон, которые заключаются в большом объеме изучаемой выборки, относительно длительном периоде наблюдения и точном установлении причин смерти.

В заключение необходимо отметить, что результаты данного проспективного исследования указывают на наличие обратной зависимости между уровнем потребления магния с пищей и сердечно-сосудистой, онкологической и общей смертностью. Эти результаты должны быть подтверждены дополнительными исследованиями в различных выборках.

**Благодарности**

M.A.M.-G., D.C., E.R., R.E., M.C., EA., M.F., J.L., M.A.M., R.M.L.-R., L.S.-M., X.P. и J.S.-S. разработали дизайн исследования; M.G.-F., M.B., M.A.M.-G., D.C., E.R., R.E., M.C., F.A., M.F., J.L., M.A.M., R.M.L.-R., L.S.-M., X.P., N.B. и J.S.-S. провели исследовательскую часть; M.G.-F. и J.S.-S. проанализировали данные; M.G.-F. и J.S.-S. написали статью; M.A.M., D.C., R.E., EA., M.F., J.L., M.A.M.-G., L.S.-M., X.P. и J.S.-S. координировали набор участников в амбулаторных центрах; M.G.-F. и J.S.-S. несут основную ответственность за содержание окончательного варианта статьи. Все авторы проверили рукопись на предмет важного интеллектуального содержимого, прочитали и утвердили итоговый вариант статьи.

**Список литературы**

