

Оценка значения факторов, ассоциированных с развитием отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете второго типа

Д. В. Гражданкина, ORCID: 0000-0002-6219-1426, graghdankina@rambler.ru

И. А. Бондарь, ORCID: 0000-0003-4641-3874, ibondar2008@gmail.com

А. А. Демин, ORCID: 0000-0003-1052-1451, alexdemmin2006@yandex.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52

Резюме. Для изучения факторов, ассоциированных с развитием отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, обследованы 94 больных сахарным диабетом второго типа в возрасте 40–65 лет (65% женщин) без симптомов умеренной или тяжелой хронической сердечной недостаточности, с уровнем расчетной скорости клубочковой фильтрации > 60 мл/мин/1,73 м². У больных сахарным диабетом второго типа оценивали клинико-лабораторные данные, проводили тест 6-минутной ходьбы, эхокардиографию. Уровень N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа определяли на анализаторе Immulait 2000 Siemens методом иммунохемилюминесцентного анализа. Вариабельность гликемии оценивали при расчете стандартного отклонения и коэффициента вариабельности гликемии в течение дня по данным лабораторного измерения уровня глюкозы не менее 3 раз в сутки на протяжении не менее 3 дней. Начальные проявления хронической сердечной недостаточности по данным клинического обследования выявлены у 40 из 94 больных сахарным диабетом второго типа, а по результатам дискриминантного анализа они были взаимосвязаны с наличием и длительностью стабильной ишемической болезни сердца, увеличением толщины задней стенки левого желудочка, размера левого предсердия, уровня триглицеридов, длительностью диабета, меньшей расчетной скоростью клубочковой фильтрации. Обнаружена взаимосвязь начальных проявлений хронической сердечной недостаточности с увеличением коэффициента вариабельности гликемии в течение дня и наличием эпизодов гипогликемии в анамнезе. Через $8,8 \pm 0,72$ года неблагоприятные сердечно-сосудистые события обнаружены у 38,6% больных сахарным диабетом второго типа ($n = 88$): 12 летальных исходов (10 из них — от сердечно-сосудистых заболеваний), 5 случаев инфаркта миокарда, 9 — экстренной реваскуляризации миокарда, по 4 случая острого нарушения мозгового кровообращения и госпитализации в связи с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Определена взаимосвязь неблагоприятных сердечно-сосудистых событий с исходным повышением уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа, увеличением размера левого предсердия и уменьшением показателей теста 6-минутной ходьбы по данным логистической регрессии с процентом верного предсказания 81,9%. На развитие отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у больных сахарным диабетом второго типа также оказывало влияние наличие эпизодов гипогликемии в анамнезе и повышение ее вариабельности, что подтверждалось анализом логистической регрессии, показавшим взаимосвязь развития новых кардиоваскулярных осложнений и смерти с исходным увеличением коэффициента вариабельности гликемии в течение дня, а также увеличением размера левого предсердия и наличием начальных проявлений хронической сердечной недостаточности с процентом верного предсказания 87,8%. Через $8,8 \pm 0,72$ года 41 больному сахарным диабетом второго типа проведено повторное клинико-лабораторное исследование и эхокардиография с оценкой диастолической функции левого желудочка по критериям Российского кардиологического общества 2020 г. Диастолическая дисфункция левого желудочка выявлена у 51,2% больных сахарным диабетом второго типа и взаимосвязана с исходным увеличением уровня N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа, особенно в сочетании с исходным увеличением индекса массы миокарда левого желудочка и индекса массы тела по результатам логистической регрессии. Уровень N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа более 31,2 пг/мл может рассматриваться как прогностический маркер диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом второго типа через $8,8 \pm 0,72$ года наблюдения с чувствительностью 66,7% и специфичностью 100%.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, хроническая сердечная недостаточность, неблагоприятные сердечно-сосудистые события, диастолическая дисфункция левого желудочка, левое предсердие, N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа (NT-проBNP), вариабельность гликемии, тест 6-минутной ходьбы.

Для цитирования: Гражданкина Д. В., Бондарь И. А., Демин А. А. Оценка значения факторов, ассоциированных с развитием отдаленных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при сахарном диабете второго типа // Лечащий Врач. 2022; 7-8 (25): 27-35. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.004

Assessment of the significance of factors associated with the development of long-term adverse cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus

Darya V. Grazhdankina, ORCID: 0000-0002-6219-1426, graghdankina@rambler.ru

Irina A. Bondar, ORCID: 0000-0003-4641-3874, ibondar2008@gmail.com

Aleksandr A. Demin, ORCID: 0000-0003-1052-1451, alexdemmin2006@yandex.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

Abstract. To study the factors associated with the development of long-term major adverse cardiovascular events (MACE), 94 patients with type 2 diabetes mellitus (T2D) aged 40–65 years (65% of women) with eGFR > 60 ml/min/1.73 m² and without manifestations of moderate or severe chronic heart failure (CHF) were examined. In patients with T2D clinical and laboratory data were evaluated. A 6-minute walk test (6MWT) and echocardiography were performed. Concentration of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) was determined on an Immulait 2000 Siemens analyzer by immunochemiluminescence assay. Glycemic variability was assessed by calculating the standard deviation (SD) and coefficient of variation (CV) of glycemia during the day according to laboratory measurements of glucose levels at least 3 times a day for at least 3 days. The initial manifestations of CHF according to the clinical examination were detected in 40 out of 94 patients with T2D. According to the discriminant analysis results, they were interconnected with the presence and duration of stable coronary heart disease, an increase in the left ventricle posterior wall thickness and the left atrial (LA) size, an increase in triglyceride level, an increase in duration of diabetes, and a lower estimated glomerular filtration rate. A relationship was found between the initial manifestations of CHF and an increase in CV glycemia during the day and the presence of episodes of hypoglycemia in history. After 8.8 ± 0.72 years MACE were found in 38.6% of patients with T2D (n = 88). There were 12 deaths (10 of them from cardiovascular diseases), 5 cases of myocardial infarction, 9 cases of emergency myocardial revascularization, 4 cases of stroke, 4 cases of hospitalization due to decompensation of CHF. The relationship between MACE and the initial increase in the level of NT-proBNP, an increase in the LA size, and a decrease in 6MWT values was determined according to logistic regression analysis with a percentage of correct prediction of 81.9%. The development of long-term MACE in T2D patients was also influenced by the presence of episodes of hypoglycemia in history and increased glycemic variability. This was confirmed by the logistic regression analysis, which showed the relationship between the development of new cardiovascular complications and death with an initial increase in intraday glycemic CV, an increase in the LA size, and the presence of initial manifestations of CHF with a percentage of correct prediction of 87.8%. After 8.8 ± 0.72 years, 41 patients with type 2 diabetes underwent a repeated clinical and laboratory study and echocardiography with an assessment of left ventricular diastolic function (LV DD) according to the criteria of the RSC for CHF 2020. LV DD was detected in 51.2% of T2DM patients and was correlated with the initial increase in the level of NT-proBNP, especially in combination with the initial increase in the left ventricular myocardial mass index and body mass index according to the results of logistic regression analysis. The level of NT-proBNP more than 31.2 pg/ml can be considered as a prognostic marker of LV DD in T2D patients after 8.8 ± 0.72 years of follow-up with a sensitivity of 66.7% and a specificity of 100%.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, chronic heart failure, major adverse cardiovascular events, left ventricular diastolic dysfunction, left atrium, N-terminal probrain natriuretic peptide (NT-proBNP), glycemic variability, 6-minute walk test.

For citation: Grazhdankina D. V., Bondar I. A., Demin A. A. Assessment of the significance of factors associated with the development of long-term adverse cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus // *Lechaschi Vrach.* 2022; 7-8 (25): 27-35. DOI: 10.51793/OS.2022.25.8.004

Распространенность сахарного диабета (СД) в мире по данным за 2021 г. составляет 536,6 млн человек и постоянно увеличивается, что сопровождается ростом частоты сосудистых осложнений [1]. На диспансерном учете в Российской Федерации (РФ) состоят более 4,79 млн больных СД, 92,5% из них — с СД 2 типа [2]. По сравнению с нормогликемией, СД и предиабет ассоциированы с большей распространенностью стабильной ишемической болезни сердца (ИБС) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), что было подтверждено в Российском эпидемиологическом исследовании [3]. В структуре смертности больных СД 2 типа в РФ на первом месте стоит хроническая сердечная недостаточность (ХСН), за ней в порядке убывания следуют острые сердечно-сосудистые события, нарушение мозгового кровообращения (НМК), инфаркт миокарда (ИМ), которые составляют 52% от всех причин смерти [2]. Взаимосвязь между СД 2 типа, часто сочетающегося с артериальной гипертензией (АГ), ожирением, дислипидемией, и макрососудистыми осложнениями показана также в зарубежных исследованиях [4].

До настоящего времени работы, посвященные изучению СД 2 типа и ХСН, в основном проводились с включени-

ем больных, имеющих явную ХСН. Но, с другой стороны, в литературе показано снижение переносимости физической нагрузки у больных СД 2 типа при отсутствии очевидных признаков или симптомов ХСН, которое взаимосвязано с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), смерти от любых причин и декомпенсации сердечной недостаточности [5].

В настоящее время продолжается изучение факторов, взаимосвязанных с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (НССС) у больных СД 2 типа. N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP) является биомаркером гемодинамического стресса и предиктором неблагоприятных исходов у больных СД 2 типа с установленными ССЗ и без таковых [6]. Однако ожирение и инсулинорезистентность (ИР), сочетающиеся с СД 2 типа, приводят к снижению уровня NT-proBNP в плазме крови [7]. В литературе появляются данные, свидетельствующие о влиянии повышения вариабельности гликемии на развитие НССС у больных СД 2 типа [8]. СД 2 типа, особенно в сочетании с АГ и ожирением, является фактором риска развития диастолической дисфункции

левого желудочка (ДД ЛЖ) — доклинической стадии ХСН с сохраненной фракцией выброса ЛЖ (ХСНсФВ). ДД ЛЖ взаимосвязана с увеличением смертности от любых причин [9].

Вот почему выявление в рутинной клинической практике совокупности клинических, гормональных, биохимических, эхокардиографических параметров, ассоциированных с развитием НССС у больных СД 2 типа трудоспособного возраста, является актуальным и позволяет оптимизировать необходимые методы обследования данной категории пациентов.

Целью данного исследования было оценить значение факторов, ассоциированных с развитием отдаленных НССС при СД 2 типа.

Материалы и методы исследования

Проведено одноцентровое проспективное сравнительное исследование. Критерии включения: больные СД 2 типа в возрасте от 40 до 65 лет с факторами риска ССЗ (АГ, дислипидемия, ожирение) или установленными ССЗ: СИБС, ОНМК в анамнезе и заболевание артерий нижних конечностей (ЗАНК). Критерии исключения: тяжелые соматические заболевания, заболевания легких с дыхательной недостаточностью, фибрилляции предсердий, хроническая болезнь почек (ХБП) 3-5 стадий, клинические проявления умеренной или тяжелой ХСН, перенесенные острый ИМ или ОНМК в течение 6 мес до включения в исследование, ФВ ЛЖ < 50%.

Набор больных СД 2 типа в исследование проходил на базе эндокринологического и кардиологического отделений ГБУЗ НСО «Государственной Новосибирской областной клинической больницы» г. Новосибирска в 2009-2011 гг. Больным проводили клиническое и лабораторное обследование. К начальным проявлениям ХСН относили одышку, утомляемость, учащенное сердцебиение при физической нагрузке. Наличие АГ, СИБС, ЗАНК, ОНМК устанавливали согласно действующим клиническим рекомендациям.

Толерантность больных к физической нагрузке оценивали по дистанции, пройденной во время теста 6-минутной ходьбы (ТШХ), который проводили в соответствии с общепринятой методикой по заранее размеченному коридору длиной 50 м [10]. ИР оценивали по индексу НОМА-IR. Вариабельность гликемии в течение дня определяли по стандартному отклонению (SD) и коэффициенту вариабельности (CV) не менее трех измерений глюкозы в течение не менее трех дней. Вариабельность гликемии натощак определяли, рассчитывая SD и CV не менее трех значений уровня глюкозы, измеренных утром до завтрака. При сборе анамнеза оценивали частоту и тяжесть гипогликемии.

NT-proBNP в плазме крови определяли методом ферментного иммунохемилюминесцентного анализа на анализаторе Immulait 2000 Siemens с применением реактивов той же фирмы в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ ННИИТ Минздрава России. Образцы крови забирали утром натощак, центрифугировали при температуре +4 °С и замораживали при температуре 0 °С. При уровне NT-proBNP > 125 пг/мл предполагали наличие ХСН.

Эхокардиографию (ЭхоКГ) проводили на аппарате Siemens Sonoline G50. Систolicкую функцию ЛЖ оценивали по ФВ ЛЖ с использованием метода Симпсона. Диastolicкую функцию ЛЖ определяли по отношению максимальной скорости кровотока (МСК) раннего диastolicкого наполнения (Е) к МСК во время систолы предсердий (А) — Е/А, времени изоволюметрического

го расслабления (IVRT), времени замедления кровотока раннего диastolicкого наполнения ЛЖ (DT) согласно национальным рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) и Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН) по диагностике и лечению ХСН 2009 г. Наличие гипертрофии ЛЖ устанавливали по индексу массы миокарда ЛЖ более 95 г/м² у женщин и более 115 г/м² у мужчин.

В 2019-2020 гг. (через $8,8 \pm 0,72$ года наблюдения) проводили оценку исходов больных СД 2 типа с помощью телефонных звонков, данных Федерального регистра больных сахарным диабетом. Доступной оказалась информация о 88 больных СД 2 типа; 43 из них проведено повторное клиничко-лабораторное и ЭхоКГ-обследование в ГБУЗ НСО ГНОКБ. ЭхоКГ в динамике выполняли на аппарате GE Vivid 9. ДД ЛЖ устанавливали в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями РКО по ХСН 2020 г.: определяли индекс объема левого предсердия, отношение пиковой ранней скорости трансмитрального кровотока к среднему значению скорости движения митрального кольца в диastолу (Е/е'), максимальную скорость трикуспидальной регургитации. К НССС относили смерть от любых причин, ИМ или экстренную реваскуляризацию миокарда, ОНМК, госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН.

Статистический анализ данных выполняли в центре «Биостатистика» с помощью пакетов SAS 9.4, Statistica 13 и SPSS-26. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с использованием критерия Шапиро — Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы и квартилей (Me, 25-75% квартиль), категориальные признаки — в виде процентов.

Взаимосвязь между парами дискретных качественных признаков проводили при анализе парных таблиц сопряженности. Проверку гипотез о равенстве групповых средних и дисперсий всех количественных признаков осуществляли с помощью дисперсионного анализа, критерия Краскела — Уоллиса и Ван дер Вердена. Методом логистической регрессии выявляли комбинации факторов, взаимосвязанных с НССС в отдаленном периоде наблюдения, а также с ДД ЛЖ у больных СД 2 типа в отдаленном периоде наблюдения. Использовали пошаговый алгоритм включения и исключения предикторов и проводили отбор моделей с наибольшей практической значимостью и предсказательной ценностью. Пороговый уровень факторов, взаимосвязанных с наличием ДД ЛЖ, определяли с помощью ROC-анализа.

Проведение исследования соответствовало этическим нормам Хельсинкской декларации (2013 г.) и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

На первом этапе исследования проведен анализ клинических, биохимических, гормональных, ЭхоКГ-показателей у больных СД 2 типа в зависимости от наличия ($n = 40$) или отсутствия ($n = 54$) начальных проявлений ХСН в виде одышки, утомляемости, сердцебиения при физической нагрузке. С помощью многофакторного дискриминантного анализа обнаружено, что продолжительность СИБС (принимаемая за 0 при ее отсутствии, $p < 0,01$), толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ) ($p < 0,01$), размер ЛП

($p < 0,01$), расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) ($p < 0,01$), уровень триглицеридов ($p < 0,01$), длительность СД 2 типа ($p = 0,046$) являются комбинацией признаков, определяющих наличие или отсутствие ранних симптомов ХСН у больных СД 2 типа. Процент правильной переклассификации наблюдений согласно данной совокупности параметров составил 84%. При этом 25% больных СД 2 типа с начальными проявлениями ХСН были переклассифицированы в группу больных СД 2 типа без проявлений ХСН; 90,7% больных СД 2 типа без проявлений ХСН были верно переклассифицированы в свою группу. В табл. 1 указаны значения данных показателей у больных СД 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия симптомов, характерных для ХСН.

67,5% больных СД 2 типа с начальными проявлениями ХСН и 50% больных СД 2 типа без симптомов ХСН получали инсулинотерапию ($p = 0,091$), а также метформин – 80% и 85,1% ($p = 0,532$) и препараты сульфонилмочевины – 20% и 33,3% пациентов соответственно ($p = 0,154$). Не обнаружено различий между больными СД 2 типа с начальными симптомами ХСН и больными СД 2 типа без симптомов ХСН по уровню С-пептида (1,9 нг/мл [1,7; 3] против 2,4 нг/мл [1,4; 3,6], $p = 0,5$), индексу НОМА-IR (4,9 [3,5; 7,4] против 4,7 [2,3; 6,3], $p = 0,3$), уровню HbA_{1c} (10,3% [9,1; 11,5] против 9,6% [7,9; 11,2], $p = 0,2$), гликемии натощак (8,1 ммоль/л [6,6; 9,4] против 7,5 ммоль/л [6,6; 9,2], $p = 0,4$), постпрандиальной гликемии (8,8 ммоль/л [7,6; 10,5] против 8,8 ммоль/л [6,6; 9,7], $p = 0,2$). Но у больных СД 2 типа с симптомами ХСН чаще встречались эпизоды гликемии, чем у больных СД 2 типа без проявлений ХСН (90% против 9,2%, $p < 0,001$). У больных СД 2 типа с начальными проявлениями ХСН по сравнению с больными СД 2 типа без симптомов ХСН определены более высокие показатели SD гликемии в течение суток (2 ммоль/л [1,7; 2,7] против 1,7 ммоль/л [1; 2,1], $p = 0,01$) и CV гликемии в течение суток (23,4% [18; 31,2] против 19,1% [14,2; 24,6], $p = 0,022$) при отсутствии различий между группами по SD и CV гликемии натощак.

Показатели	Больные СД 2 типа с начальными симптомами ХСН (n = 40)	Больные СД 2 типа без симптомов ХСН (n = 54)	p
СИБС, n (%)	28 (70)	9 (16,7)	< 0,01
Длительность СИБС, лет	2 [0; 5]	0 [0; 0]	< 0,01
ЗСЛЖ, см	1,05 [0,95; 1,1]	0,95 [0,85; 1,05]	0,022
ЛП, см	4,4 [4,1; 4,9]	4,2 [3,9; 4,5]	0,044
pСКФ, мл/мин/1,73 м ²	74,1 [65,5; 82,5]	76 [73; 87]	0,041
Триглицериды, ммоль/л	2,3 [1,8; 3,3]	1,6 [1,3; 2,4]	0,032
Длительность СД 2 типа, лет	10,5 [6; 14]	7,5 [4; 10]	0,021

Показатели	Больные СД 2 типа с NT-proBNP > 125 пг/мл (n = 15)	Больные СД 2 типа с NT-proBNP < 125 пг/мл (n = 79)	p
Начальные симптомы ХСН, n (%)	12 (80)	29 (36,7)	< 0,01
СИБС, n (%)	13 (86,7)	24 (30,4)	< 0,01
ЗАНК, n (%)	12 (33,3)	4 (5,1)	< 0,01
Длительность СД 2 типа более 10 лет, n (%)	9 (60)	23 (29,1)	0,04
С-пептид, нг/мл	1,3 [0,7; 1,7]	2,4 [1,7; 3,5]	0,002
Возраст, лет	58 [53; 64]	54 [51; 59]	0,02
ФВ ЛЖ, %	58 [52; 64]	70 [67; 75]	< 0,01
ИММЛЖ, г/м ²	112,4 [104,7; 140]	94,5 [80,6; 105,8]	< 0,01
Гипертрофия ЛЖ, n (%)	10 (66,7%)	26 (32,9%)	0,013
ТШХ, м	395 [335; 415]	405 [380; 450]	0,047

Показатели ТШХ были ниже у больных СД 2 типа с наличием симптомов ХСН, чем у пациентов без симптомов ХСН (375 м [320; 400] против 425 м [400; 475], $p < 0,0001$), что объективно подтверждало снижение толерантности к физической нагрузке.

Начальные проявления ХСН у больных СД 2 типа сопровождались более высокими значениями уровня NT-proBNP в плазме крови по сравнению с больными СД 2 типа без симптомов ХСН (38,5 пг/мл [23,2; 125,5] против 27,2 пг/мл [20; 71,1], $p = 0,031$). Уровень NT-proBNP > 125 пг/мл выявлен у 15 из 94 больных СД 2 типа (в 16% случаев). В табл. 2 представлены показатели, по которым определены различия между больными СД 2 типа с повышенным и нормальным уровнем NT-proBNP. Большинство больных СД 2 типа с повышенным уровнем биомаркера имели начальные проявления ХСН. Кроме того, больные СД 2 типа с уровнем NT-proBNP > 125 пг/мл отличались от больных СД 2 типа с уровнем NT-proBNP < 125 пг/мл большей длительностью диабета и более низким уровнем С-пептида, большей частотой макрососудистых осложнений (СИБС и ЗАНК) и были старше по возрасту. При сравнении показателей ЭхоКГ между двумя данными группами обнаружилось, что ФВ ЛЖ была ниже, а ИММЛЖ – выше у больных СД 2 типа с повышенным уровнем биомаркера ХСН, чем у больных с нормальным уровнем биомаркера.

На втором этапе исследования проведен анализ НССС у больных СД 2 типа через $8,8 \pm 0,72$ года наблюдения. За указанный период зарегистрировано 12 летальных исходов (10 – от ССЗ), 4 случая ОНМК, 5 – ИМ, 9 – коронарной реваскуляризации по поводу нестабильной стенокардии, 4 госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН. Таким образом, в 38,6% случаев у больных СД 2 типа произошли

Таблица 3

Характеристика исходных показателей больных СД 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия отдаленных НССС [составлено авторами] / Characteristics of baseline indicators of patients with type 2 diabetes mellitus depending on the presence or absence of long-term major adverse cardiovascular events [compiled by the authors]

Показатели	Больные СД 2 типа с НССС (n = 34)	Больные СД 2 типа без НССС (n = 54)	p
Возраст, лет	56,4 ± 5,8	54,4 ± 5,2	0,09
Мужской пол, n (%)	13 (38,2)	19 (35,2)	0,8
Длительность СД 2 типа, лет	11 [6; 15]	8 [4; 10]	0,02
Длительность АГ, лет	14 [10; 23]	10 [4; 20]	0,026
ИМТ, кг/м ²	33,8 [30; 38]	34,1 [29,7; 37]	0,3
СИБС, n (%)	19 (55,9)	15 (27,8)	0,008
Начальные симптомы ХСН, n (%)	21 (61,8)	15 (27,8)	0
ТШХ, м	390 [375; 410]	410 [380; 450]	0,04
Гипогликемии, n (%)	22 (64,7)	16 (29,6)	0,001
рСКФ, мл/мин/1,73 м ²	75,5 [67; 83]	76 [69; 85]	0,56
Альбуминурия > 30 мг/сут, n (%)	23 (66,7)	20 (37,3)	0,008
Общий холестерин, ммоль/л	5 [4,6; 5,6]	5,5 [4,3; 6,5]	0,4
Триглицериды, ммоль/л	1,6 [1,2; 2,9]	1,9 [1,3; 3,0]	0,5
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,9 [0,7; 1,0]	0,9 [0,7; 1,1]	0,3
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,8 [2,5; 3,3]	3,1 [2,2; 3,7]	0,4
HbA _{1c} , %	10,4 [8,6; 11,7]	9,2 [7,9; 11,1]	0,13
HbA _{1c} > 9%, n (%)	24 (70,5)	31 (57,4)	0,21
SD гликемии натошак, ммоль/л	2,1 [1,2; 2,6]	1,2 [0,9; 1,8]	0,003
CV гликемии натошак, %	22,2 [13,8; 29,1]	16,8 [9,5; 24,6]	0,02
SD гликемии в течение суток, ммоль/л	2,3 [1,7; 2,8]	1,6 [1,1; 1,9]	0,001
CV гликемии в течение суток, %	28,2 [20,7; 32,3]	18,8 [13,8; 22,7]	0,001
С-пептид, нг/мл	1,9 [1,5; 2,9]	2,5 [1,6; 3,6]	0,27
НОМА-IR > 2,77, n (%)	25 (73,5)	37 (68,5)	0,53
NT-proBNP, пг/мл	46,9 [20,6; 113,0]	24,2 [20,0; 54,2]	0,01
ЛП, см	4,4 [4; 5]	4,1 [3,9; 4,4]	0,04
ФВ ЛЖ, %	67,5 [63; 71]	71 [67,0; 75,0]	0,18
ИММЛЖ, г/м ²	96,5 [85,1; 113,3]	94,8 [81,0; 108,7]	0,4
Е/А	0,8 [0,7; 0,9]	0,8 [0,7; 1,1]	0,2
DT, мс	196 [172; 236]	202 [170; 226]	0,5

НССС за длительный период наблюдения. Больных СД 2 типа разделили на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия НССС и провели сравнение их исходных показателей (табл. 3).

Среди больных СД 2 типа с НССС по сравнению с больными СД 2 типа без НССС исходно чаще встречались СИБС, а также начальные проявления ХСН, что сопровождалось снижением дистанции ТШХ. Исходно больные СД 2 типа с НССС по сравнению с пациентами без НССС чаще имели альбуминурию > 30 мг/сут и большую длительность диабета. Уровень NT-proBNP был выше у больных СД 2 типа с отдаленными НССС по сравнению с больными СД 2 типа без НССС. По исходным показателям ЭхоКГ не обнаружено отличий между двумя данными группами по ФВ ЛЖ, показателям диастолической функции ЛЖ, параметрам гипертрофии ЛЖ. У больных СД 2 типа с НССС по сравнению с больными СД 2 типа без НССС наблюдались большие значения размера ЛП.

В проведенном исследовании у 62,5% больных отмечалась выраженная декомпенсация СД 2 типа (уровень HbA_{1c} > 9%). При этом не обнаружено отличий между группами больных СД 2 типа с НССС и без НССС по исходной сахароснижающей терапии и по уровню HbA_{1c}. Исходно у больных СД 2 типа с НССС по сравнению с больными СД 2 типа без НССС выявлена большая частота эпизодов нетяжелой гипогликемии в анамнезе, более высокие значения SD и CV гликемии как натошак, так и в течение суток, соответствующие большей вариабельности уровня глюкозы крови.

С помощью логистической регрессии проведен поиск совокупности параметров, наиболее взаимосвязанных с развитием отдаленных НССС у больных СД 2 типа. В качестве зависимой переменной выступало отсутствие или наличие НССС у больных СД 2 типа (0/1); независимыми переменными являлись клинико-лабораторные и ЭхоКГ-показатели, описанные в табл. 3. Из всех полученных уравнений были выбраны две модели.

Первая модель представлена комбинацией следующих факторов: NT-proBNP, размер ЛП и дистанция ТШХ. Процент верного предсказания составил 81,9%, коэффициент D-Зомера – 0,639, тест согласия Хосмера – Лемешева: $\chi^2 = 7,09$, $p = 0,53$.

Вторая модель логистической регрессии включала следующие исходные показатели: CV гликемии в течение дня, размер ЛП, наличие начальных проявлений ХСН с процентом верного предсказания 87,8%, коэффициентом D-Зомера – 0,756, тестом согласия Хосмера – Лемешева: $\chi^2 = 6,49$, $p = 0,59$. Стандартизированные коэффициенты регрессии (Standardized Estimate; SE) показателей, включенных в уравнение, примерно равны, что говорит об их одинаковом вкладе в прогнозирование отдаленного риска НССС у больных СД 2 типа (табл. 4).

Уравнение логистической регрессии имеет вид $P = e^Z / (1 + e^Z)$, где e – основание натурального логарифма ($e = 2,7183$). $Z = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3$. Таким образом, в первом уравнении логистической регрессии $Z = 0,0144 \times X_1 + (-1,0069) \times X_2 + (-0,009) \times X_3$, где X_1 – результаты ТШХ в метрах, X_2 – размер ЛП в см, X_3 – уровень NT-proBNP, пг/мл. Во втором уравнении логистической регрессии $Z = 10,8 + (-0,11) \times X_1 + (-1,36) \times X_2 + (-1,35) \times X_3$, где X_1 – CV гликемии в течение дня, X_2 – размер ЛП в см, X_3 – начальные проявления ХСН (значение 1 – отсутствие начальных проявлений ХСН, значение 2 – наличие начальных проявлений ХСН). Чем ближе

Таблица 4

Модели логистической регрессии, оценивающие факторы, взаимосвязанные с развитием отдаленных НССС СД 2 типа [составлено авторами] / Logistic regression models assessing factors associated with the development of long-term major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus [compiled by the authors]

Предикторы	Коэффициенты регрессии	Статистика Вальда χ^2	p	Стандартизированные коэффициенты регрессии (SE)
1-я модель				
ТШХ	0,0144	9,5	< 0,01	0,4528
Размер ЛП	-1,0069	5,78	0,01	-0,3254
NT-proBNP	-0,0090	3,6870	0,05	-0,5343
2-я модель				
Свободный член уравнения	10,8	13,8	< 0,01	
CV гликемии в течение дня	-0,11	10,5	< 0,01	-0,62
Размер ЛП	-1,36	5,2	0,02	-0,42
Начальные проявления ХСН	-1,35	4,6	0,03	-0,36

значение Р к единице, тем меньше риск развития НССС у больных СД 2 типа.

С помощью программы MS Excel (MS Office 2010) созданы 2 калькулятора для расчета риска развития НССС у больных СД 2 типа. В калькулятор необходимо внести значения показателей конкретного больного СД 2 типа, а величина Р будет рассчитана автоматически.

При СД 2 типа чаще развивается фенотип ХСНсФВ через ДД и гипертрофию ЛЖ. Исходно для оценки диастолической функции ЛЖ у 94 больных СД 2 типа проанализированы данные ЭхоКГ. Нарушение диастолического наполнения ЛЖ выявлено у 77 больных СД 2 типа (81,9%), из них у 72 человек — по первому типу, у 5 человек — по второму типу.

Больные СД 2 типа с ДД ЛЖ отличались от больных СД 2 типа без ДД ЛЖ более частым наличием СИБС (46,7% против 5,9%, $p < 0,01$), большей длительностью АГ (9 лет [5; 12] против 6 лет [4; 12], $p = 0,04$), меньшей ФВ ЛЖ (68% [63; 73] против 73% [70; 75], $p = 0,004$) (табл. 5). Не обнаружено различий между больными СД 2 типа с ДД ЛЖ и больными СД 2 типа без ДД ЛЖ по наличию начальных проявлений ХСН (46,8% против 23,5%, $p = 0,08$), длительности диабета (15 лет [10; 20] против 10 лет [4; 15], $p = 0,6$), уровню HbA_{1c} (10,3% [8,6; 11,6] против 9,5% [7,9; 10,4], $p = 0,07$), NT-proBNP (30,6 пг/мл [20,0; 83,4] против 36,7 пг/мл [20,0; 71,1], $p = 0,7$), наличию гипертрофии ЛЖ (40,2% против 29,4%, $p = 0,4$), размеру ЛП (4,3 см [3,9; 4,9] против 4,3 см [3,9; 4,4], $p = 0,8$).

Через $8,8 \pm 0,72$ года наблюдения у 41 из 94 больных СД 2 типа проведено повторное ЭхоКГ-обследование с оценкой диастолической функции ЛЖ по критериям РКО 2020 г. ДД ЛЖ выявлена у 51,2% больных СД 2 типа ($n = 21$) и на момент обследования была взаимосвязана с наличием клинических проявлений ХСН и легочной гипертензией, а также гипертрофией ЛЖ. Больные СД 2 типа с ДД ЛЖ имели более высокий ИМТ по сравнению с больными СД 2 типа без ДД ЛЖ и большую длительность диабета.

По данным анализа логистической регрессии, выявлена ассоциация ДД ЛЖ у больных СД 2 типа в отдаленном периоде наблюдения с исходным повышением уровня NT-проBNP ($SE = -3,9$, $p = 0,03$), особенно в сочетании с исходным увеличением ИМТ ($SE = -0,75$, $p = 0,04$) и индекса массы миокарда ЛЖ ($SE = -0,77$, $p = 0,01$). Процент верного

Таблица 5

Сравнительная оценка исходных и текущих клинико-лабораторных и ЭхоКГ-показателей больных СД 2 типа в зависимости от наличия или отсутствия ДД ЛЖ [составлено авторами] / Comparative evaluation of baseline and current clinical, laboratory and echocardiographic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus depending on the presence or absence of left ventricular diastolic dysfunction [compiled by the authors]

Параметры	Больные СД 2 типа с ДД ЛЖ (n = 21)	Больные СД 2 типа без ДД ЛЖ (n = 20)	p
Возраст, лет	64 [61,0; 80,0]	64 [60,5; 67,0]	0,7
Длительность СД 2 типа, лет	20 [16,0; 25,0]	17,5 [14,5; 20,5]	0,04
Наличие симптомов ХСН, n (%)	10 (47,6)	3 (15)	0,02
СИБС, n (%)	10 (47,6)	5 (25)	0,13
Исходный ИМТ, кг/м ²	34,6 [30,0; 38,0]	31,2 [29,6; 33,7]	0,04
ИМТ на момент обследования, кг/м ²	43,2 [16,4; 117,5]	14 [5,5; 30,0]	0,02
Исходный уровень NT-proBNP, пг/мл	47,3 [23,4; 111,0]	20 [20,0; 20,3]	< 0,01
Исходный ИММЛЖ, г/м ²	101,1 \pm 13	86,3 \pm 14,1	0,022
ИММЛЖ на момент обследования, г/м ²	94,8 [82,5; 107,0]	73,9 [71,0; 82,7]	< 0,01
Индекс объема ЛП, мл/м ²	36 [31,5; 38,9]	26,1 [23,7; 30,0]	< 0,01
Е/е'	14,1 [12,6; 16,7]	9,2 [8,5; 10,0]	< 0,01
Максимальная скорость трикуспидальной регургитации, см/с	2,7 [2,5; 2,9]	2,3 [2,1; 2,4]	< 0,01
Легочная гипертензия, n (%)	10 (47,6%)	1 (5%)	0,002
ФВ ЛЖ, %	65 [59,0; 70,0]	70 [65,5; 75,5]	0,01
Е/А	0,9 [0,7; 1,2]	0,8 [0,6; 0,9]	0,06

предсказания составил 95,7%, коэффициент D-Зомера – 0,914, тест согласия Хосмера – Лемешева ($\chi^2 = 8,5$, $p = 0,87$) отражает хорошее качество представленной модели. Исходный уровень NT-proBNP > 31,2 пг/мл показал чувствительность 66,7% и специфичность 100% в отношении наличия ДД ЛЖ у больных СД 2 типа в отдаленном периоде наблюдения, что было получено в результате проведенного ROC-анализа.

Обсуждение

В проведенном исследовании на начальном этапе выявлена совокупность факторов, взаимосвязанных с наличием начальных проявлений ХСН у больных СД 2 типа: увеличение длительности диабета, наличие и длительность СИБС, увеличение размера ЛП, повышение уровня триглицеридов, увеличение толщины задней стенки левого желудочка, уменьшение рСКФ. Также обнаружена ассоциация начальных проявлений ХСН с увеличением вариабельности гликемии в течение дня и наличием эпизодов гипогликемии в анамнезе у больных СД 2 типа. Не обнаружено взаимосвязи между ранними симптомами ХСН и уровнем HbA_{1c}, гликемии натощак и через 2 часа после еды, индексом ИР НОМА-IR.

Повышение уровня NT-proBNP > 125 пг/мл как один из критериев диагностики ХСНсФВ определено у 16% больных СД 2 типа, большинство из которых (80%) имели начальные проявления ХСН. Больные СД 2 типа с повышенным уровнем биомаркера отличались от больных СД 2 типа с уровнем NT-proBNP в пределах референсных значений большей длительностью диабета, большей частотой СИБС, а по данным ЭхоКГ – большей частотой гипертрофии ЛЖ и более низкой ФВ ЛЖ. Похожие данные получены в крупном исследовании, в которое включали больных СД 2 типа с недавно перенесенным острым коронарным синдромом, но при значительно более высоких показателях биомаркера [11].

Взаимосвязь уровня NT-proBNP с ИММЛЖ выявлена в работе Е. Н. Nah и соавт. при обследовании 652 человек без установленных ССЗ [12]. Обнаружена обратная ассоциация уровня NT-proBNP с ФВ ЛЖ, что подтверждено в крупных исследованиях у больных с установленной ХСН. У больных ХСНсФВ чаще наблюдается более низкий уровень NT-proBNP и BNP, чем у больных ХСН со сниженной ФВ при сопоставимой величине конечно-диастолического давления в ЛЖ. Это объясняется корреляцией уровня натрийуретического пептида с диастолическим напряжением стенки ЛЖ, которое ниже при меньших (при ХСНсФВ), чем при больших размерах полости ЛЖ (при ХСН со сниженной ФВ) [13]. Повышение уровня NT-proBNP у больных СД 2 типа в проведенном нами исследовании не зависело от компенсации углеводного, липидного обмена, уровня АД и проводимой сахароснижающей, гипотензивной, гиполипидемической терапии. Следует отметить, что более половины больных СД 2 типа имели выраженную декомпенсацию углеводного обмена по уровню HbA_{1c} и не получали антигипергликемических препаратов – ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида 1 с доказанным влиянием на снижение риска НССС [14].

На втором этапе исследования проведен анализ НССС у 88 из 94 обследованных больных СД 2 типа через 8,8 ± 0,72 года наблюдения. За данный период наблюдения НССС выявлены у 38,6 % больных СД 2 типа, что согласуется с результатами крупного исследования ARIC (Atherosclerosis

Risk In Communities) [15]. С помощью многофакторного анализа обнаружено, что повышение уровня NT-proBNP в сочетании с увеличением размера ЛП и снижением толерантности к физической нагрузке по результатам ТШХ ассоциировано с риском развития НССС у больных СД 2 типа среднего возраста в отдаленном периоде наблюдения. Увеличение CV гликемии в течение дня в сочетании с увеличением размера ЛП и наличием начальных проявлений ХСН оказалось другой комбинацией факторов, определяющих риск развития НССС при СД 2 типа через 8,8 ± 0,72 года наблюдения.

По данным метаанализа 91 исследования, увеличение размера ЛП ассоциировано с развитием ОНМК, тромбоэмболических осложнений, смерти от любых причин при отсутствии фибрилляции предсердий, а также ИМ, ХСН вне зависимости от наличия или отсутствия фибрилляции предсердий. Предполагается, что ДД ЛЖ, гипертрофия ЛЖ и, как следствие, увеличение нагрузки на стенку ЛП являются важными признаками ремоделирования предсердий [16]. Взаимосвязь СД 2 типа с увеличением и фиброзом предсердий выявлена в небольшом исследовании Q. Wang и соавт. у больных СИБС, которым было проведено аортокоронарное шунтирование [17]. Y. Seko и соавт. при ЭхоКГ-обследовании 2792 пациентов без фибрилляции предсердий и при сохраненной ФВ ЛЖ выявили взаимосвязь увеличения ЛП с СД 2 типа, АГ, ХБП и гипертрофией ЛЖ. Дилатация ЛП увеличивала риск смерти от любых причин и сердечно-сосудистых осложнений за 3 года наблюдения [18].

ТШХ является доступным и надежным методом оценки субмаксимальной переносимости физической нагрузки. Расстояние, пройденное во время ТШХ, коррелирует с потреблением кислорода при пиковых нагрузках. В крупном исследовании показано, что у больных с установленной ХСН снижение дистанции ТШХ ассоциировано с увеличением риска смерти от любых причин за медиану периода наблюдения 24 мес [19]. В проведенном нами исследовании снижение показателей ТШХ или наличие жалоб на усталость, одышку при физической нагрузке оказались предикторами отдаленных НССС у больных СД 2 типа среднего возраста без проявлений умеренной и тяжелой ХСН, что было выявлено в результате логистического регрессионного анализа.

Ассоциация повышения уровня NT-proBNP с увеличением риска НССС показана в исследованиях, включавших разные когорты больных СД 2 типа. Так, в субанализе исследования DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events), включавшем 14 565 больных СД 2 типа (средний возраст – 63,9 года, медиана исходного уровня NT-proBNP – 75 [35;165] пг/мл) показано, что повышение уровня биомаркера увеличивает риск смерти от ССЗ и госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН за медиану наблюдения 4,2 года [6].

Данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о высоком риске развития микро- и макрососудистых осложнений СД при увеличении вариабельности гликемии. Но их результаты противоречивы. Например, в субанализе исследования, включавшем 1659 больных СД 2 типа (средний возраст – 60 лет, исходно 40% имели АССЗ), обнаружено, что повышение CV гликемии натощак взаимосвязано с повышением риска НССС в группе интенсивного гликемического контроля со средним уровнем HbA_{1c} 6,9%, но не в группе стандартного контроля со средним уровнем HbA_{1c} 8,4% за период наблюдения

5,6 года [20]. Ассоциация повышения вариабельности гликемии натощак с повышением риска смерти от любых причин, но не с другими НССС выявлена при анализе данных 4982 участников исследования ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) за 5 лет наблюдения. Но у больных СД 2 типа (35,3% от общего количества пациентов) данная взаимосвязь не достигла уровня статистической значимости. Авторы исследования объясняют полученные данные недооценкой истинного количества больных СД 2 типа вследствие отсутствия измерения уровня постпрандиальной гликемии и HbA_{1c} [21].

ДД ЛЖ является одним из первых признаков диабетической кардиомиопатии и проявляется в виде увеличения давления наполнения ЛЖ, уменьшения его расслабления, снижения конечного диастолического объема и повышения жесткости [22]. На ранних стадиях ДД ЛЖ не сопровождается появлением симптомов, характерных для ХСН, но ее прогрессирование связано с увеличением смертности [23]. По результатам крупнейшего анализа данных национально-го ЭхоКГ-регистра Австралии, включавшего 302 549 человек старше 18 лет с сохраненной ФВ ЛЖ в 87,1% случаев, ДД ЛЖ была взаимосвязана с повышением риска смерти от любых причин и от ССЗ [24]. В проведенном нами исследовании обнаружено, что повышение исходного уровня NT-proBNP $> 31,2$ пг/мл ассоциировано с развитием ДД ЛЖ у больных СД 2 типа через $8,8 \pm 0,72$ года наблюдения при чувствительности 66,7% и специфичности 100% по данным ROC-анализа.

Новизна представленного исследования заключается в выявлении комбинации факторов, влияющих на развитие отдаленных НССС при СД 2 типа, которые можно оценивать в рутинной клинической практике для определения категории больных, для которых назначение новых классов антигипергликемических препаратов является наиболее приоритетным.

Ограничения исследования

На статистическую значимость полученных результатов мог повлиять небольшой объем выборки больных СД 2 типа, включенных в исследование. Исходно и в отдаленном периоде наблюдения для определения ДД ЛЖ использовались разные диагностические критерии. Отсутствовала оценка уровня NT-proBNP, параметров вариабельности гликемии в динамике. Не все больные смогли приехать на повторное клинико-лабораторное и ЭхоКГ-обследование.

Выводы

1. Предикторами начальных проявлений ХСН у больных СД 2 типа являются наличие и длительность стабильной ишемической болезни сердца, увеличение толщины задней стенки левого желудочка, размера левого предсердия, уровня триглицеридов, длительности диабета, снижение скорости клубочковой фильтрации, а также повышение вариабельности гликемии в течение суток по величине стандартного отклонения и коэффициента вариабельности и наличие эпизодов гипогликемии в анамнезе.

2. Повышенный уровень NT-proBNP (более 125 пг/мл) у больных СД 2 типа выявлен в 16% случаев и ассоциирован с длительностью диабета более 10 лет, наличием стабильной ИБС, начальными проявлениями ХСН, гипертрофией миокарда ЛЖ и более низкой фракцией выброса ЛЖ по данным ЭхоКГ.

3. НССС у больных СД 2 типа среднего возраста с начальными проявлениями ХСН или без таковых через $8,8 \pm 0,72$ года наблюдения определены в 38,6% случаев и взаимосвязаны с исходным повышением уровня NT-proBNP, увеличением размера ЛП и уменьшением показателей теста 6-минутной ходьбы по данным логистической регрессии с процентом верного предсказания 81,9%.

4. На развитие отдаленных НССС у больных СД 2 типа оказывало влияние наличие эпизодов гипогликемии в анамнезе и вариабельность гликемии, что подтверждается анализом логистической регрессии, показавшим взаимосвязь развития новых кардиоваскулярных осложнений и смерти с исходным увеличением коэффициента вариабельности гликемии в течение дня, увеличением размера ЛП и наличием начальных проявлений ХСН с процентом верного предсказания 87,8%.

5. Наличие ДД ЛЖ в отдаленном периоде наблюдения у больных СД 2 типа взаимосвязано с исходным увеличением уровня NT-proBNP, особенно в сочетании с исходным увеличением индекса массы миокарда ЛЖ и ИМТ; уровень NT-proBNP более 31,2 пг/мл может рассматриваться как прогностический маркер ДД ЛЖ у больных СД 2 типа через $8,8 \pm 0,72$ года наблюдения с чувствительностью 66,7% и специфичностью 100%. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Sun H., Saeedi P., Karuranga S. et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 // *Diabetes Res Clin Pract.* 2022; 183: 109-119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет.* 2021; 24 (3): 204-221. [Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K. 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: 10.14341/DM12759.
3. Шабалин В. В., Гринштейн Ю. И., Руф Р. Р. и др. Распространенность нарушений углеводного обмена и ассоциация с сердечно-сосудистыми заболеваниями в крупном сибирском регионе // *Российский кардиологический журнал.* 2022; 27 (5): 4992. [Shabalin V. V., Grinshtein Yu. I., Ruf R. R. et al. Prevalence of carbohydrate metabolism disorders and association with cardiovascular diseases in a large Siberian region // *Russian Journal of Cardiology.* 2022; 27 (5): 4992. (In Russ.)] DOI: 10.15829/1560-4071-2022-4992.
4. Viigimaa M., Sachinidis A., Toumpourleka M., et al. Macrovascular Complications of Type 2 Diabetes Mellitus // *Curr Vasc Pharmacol.* 2020; 18 (2): 110-116. DOI: 10.2174/157016117666190405165151.
5. Bilak J. M., Gulsin G. S., McCann G. P. Cardiovascular and systemic determinants of exercise capacity in people with type 2 diabetes mellitus // *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2021; 12: 2042018820980235. DOI: 10.1177/2042018820980235.
6. Zelniker T. A., Morrow D. A., Mosenson O., et al. Relationship between baseline cardiac biomarkers and cardiovascular death or hospitalization for heart failure with and without sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor therapy

- in DECLARE-TIMI 58 // *Eur J Heart Fail.* 2021; 23 (6): 1026-1036. DOI: 10.1002/ehf.2073.
7. Baldassarre S., Fragapani S., Panero A., et al. NTproBNP in insulin-resistance mediated conditions: overweight/obesity, metabolic syndrome and diabetes. The population-based Casale Monferrato Study // *Cardiovasc Diabetol.* 2017; 16 (1): 119. DOI: 10.1186/s12933-017-0601-z.
 8. Lee D. Y., Han K., Park S., et al. Glucose variability and the risks of stroke, myocardial infarction, and all-cause mortality in individuals with diabetes: retrospective cohort study // *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19 (1): 144. DOI: 10.1186/s12933-020-01134-0.
 9. Bouthoorn S., Valstar G. B., Gohar A. et al. The prevalence of left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction in men and women with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis // *Diab Vasc Dis Res.* 2018; 15 (6): 477-493. DOI: 10.1177/1479164118787415.
 10. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test // *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166 (1): 111-117. DOI: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
 11. Jarolim P., White W. B., Cannon C. P. et al. Serial Measurement of Natriuretic Peptides and Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes in the EXAMINE Trial // *Diabetes Care.* 2018; 41 (7): 1510-1515. DOI: 10.2337/dc18-0109.
 12. Nah E. H., Kim S. Y., Cho S. et al. Plasma NT-proBNP levels associated with cardiac structural abnormalities in asymptomatic health examinees with preserved ejection fraction: a retrospective cross-sectional study // *BMJ Open.* 2019; 9 (4): e026030. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026030.
 13. Tromp J., Khan M. A., Klip I. T. et al. Biomarker Profiles in Heart Failure Patients With Preserved and Reduced Ejection Fraction // *J Am Heart Assoc.* 2017; 6 (4): e003989. DOI: 10.1161/JAHA.116.003989.
 14. Palmer S. C., Tendal B., Mustafa R. A. et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ.* 2021; 372: m4573. DOI: 10.1136/bmj.m4573.
 15. Gori M., Gupta D. K., Claggett B., et al. Natriuretic Peptide and High-Sensitivity Troponin for Cardiovascular Risk Prediction in Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // *Diabetes Care.* 2016; 39 (5): 677-685. DOI: 10.2337/dc15-1760.
 16. Froehlich L., Meyre P., Aeschbacher S. et al. Left atrial dimension and cardiovascular outcomes in patients with and without atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis // *Heart.* 2019; 105 (24): 1884-1891. DOI: 10.1136/heartjnl-2019-315174.
 17. Wang Q., Wang J., Wang P. et al. Glycemic control is associated with atrial structural remodeling in patients with type 2 diabetes // *BMC Cardiovasc Disord.* 2019; 19 (1): 278. DOI: 10.1186/s12872-019-1249.
 18. Seko Y., Kato T., Morita Y. et al. Association with left atrial volume index and long-term prognosis in patients without systolic dysfunction nor atrial fibrillation: an observational study // *Heart Vessels.* 2020; 35 (2): 223-231. DOI: 10.1007/s00380-019-01469-z.
 19. Grundtvig M., Eriksen-Volnes T., Ørn S. et al. 6 min walk test is a strong independent predictor of death in outpatients with heart failure // *ESC Heart Fail.* 2020; 7 (5): 2904-2911. DOI: 10.1002/ehf2.12900.
 20. Zhou J. J., Schwenke D. C., Bahn G., Reaven P.; VADT Investigators. Glycemic Variation and Cardiovascular Risk in the Veterans Affairs Diabetes Trial // *Diabetes Care.* 2018; 41 (10): 2187-2194. DOI: 10.2337/dc18-0548.
 21. Echouffo-Tcheugui J. B., Zhao S., Brock G. et al. Visit-to-Visit Glycemic Variability and Risks of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality: The ALLHAT Study // *Diabetes Care.* 2019; 42 (3): 486-493. DOI: 10.2337/dc18-1430.
 22. Nagueh S. F. Left Ventricular Diastolic Function: Understanding Pathophysiology, Diagnosis, and Prognosis With Echocardiography // *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020; 13 (1 Pt 2): 228-244. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.10.038.
 23. Grigorescu E. D., Lacatusu C. M., Floria M., Mihai B. M., Cretu I., Sorodoc L. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Type 2 Diabetes-Progress and Perspectives // *Diagnostics (Basel).* 2019; 9 (3): 121. DOI: 10.3390/diagnostics9030121.
 24. Playford D., Strange G., Celermajer D. S. et al.; NEDA Investigators. Diastolic dysfunction and mortality in 436 360 men and women: the National Echo Database Australia (NEDA) // *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2021; 22 (5): 505-515. DOI: 10.1093/ehjci/jeaa253.

Сведения об авторах:

Гражданкина Дарья Владимировна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; graghdankina@rambler.ru

Бондарь Ирина Аркадьевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; ibondar2008@gmail.com

Демин Александр Аристархович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 630091, Россия, Новосибирск, Красный проспект, 52; alexdemmin2006@yandex.ru

Information about the authors:

Darya V. Grazhdankina, Assistant of the Department of Endocrinology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospect St., Novosibirsk, 630091, Russia; graghdankina@rambler.ru

Irina A. Bondar, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospect St., Novosibirsk, 630091, Russia; ibondar2008@gmail.com

Alexandr A. Demin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Novosibirsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 52 Krasny Prospect St., Novosibirsk, 630091, Russia; alexdemmin2006@yandex.ru

Поступила/Received 04.07.2022

Принята в печать/Accepted 08.07.2022