

Значение N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа в развитии диастолической дисфункции левого желудочка при сахарном диабете типа 2

Д.В. Гражданкина¹, А.А. Демин¹, И.А. Бондарь¹, С.В. Иванов²

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

²ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДД ЛЖ) ассоциирована с развитием хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса. Данный фенотип ХСН наиболее распространен у больных сахарным диабетом типа 2 (СД2). Актуально изучение взаимосвязи ДД ЛЖ у больных СД2 с уровнем N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP) – биомаркера ХСН, а также другими клинико-лабораторными и эхокардиографическими параметрами.

Цель. Определить значение NT-proBNP и других факторов в развитии ДД ЛЖ при СД2 в отдаленном периоде наблюдения.

Материалы и методы. В исследование включено 94 больных СД2 в возрасте от 40 до 65 лет (65 % женщин). Все больные имели артериальную гипертензию (АГ), ожирение или избыток массы тела и не имели признаков ХСН III–IV функционального класса, фракции выброса (ФВ) ЛЖ < 50 %. У 37 больных была стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС). Больным проводили клинико-лабораторное обследование, эхокардиографию, определяли концентрацию NT-proBNP. Через 8.8 ± 0.72 года 41 больного СД2 обследовали повторно с оценкой клинических, биохимических параметров и ЭхоКГ. Для диагностики ДД ЛЖ исходно использовали национальные рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и Общества специалистов по сердечной недостаточности по диагностике и лечению ХСН 2009 г., через 8.8 ± 0.72 года – клинические рекомендации Российского кардиологического общества (РКО) по ХСН 2020 г. Поиск факторов, определяющих наличие ДД ЛЖ в отдаленном периоде, осуществляли методом логистической регрессии и ROC-анализа.

Результаты. Исходно у больных СД2 ДД ЛЖ выявлена в 81.9 % случаев и была взаимосвязана с наличием ИБС и длительностью АГ. Больные СД2 с ДД ЛЖ по сравнению с больными СД2 без ДД ЛЖ не отличались по уровню NT-proBNP (30.6 пг/мл [20; 83.4] vs 36.7 пг/мл [20; 71.1]), $p = 0.7$). Через 8.8 ± 0.72 года ДД ЛЖ выявлена у 51.2 % больных СД2 по критериям РКО 2020 г. Больных СД2 разделили на 2 группы: с ДД ЛЖ (1-я группа) и без ДД ЛЖ (2-я группа). Больные 1-й и 2-й группы различались по длительности диабета (20 лет [16; 25] vs 17.5 года [14.5; 20.5], $p = 0.04$), индексу массы тела (ИМТ) (33.9 кг/м² [31.2; 37.4] vs 32.2 кг/м² [27.4; 34.7], $p = 0.03$), индексу массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) (94.8 г/м² [82.5; 107] vs 73.9 г/м² [71; 82.7], $p < 0.01$) и были сопоставимы по показателям углеводного, липидного обмена, функции почек. По сравнению со 2-й группой, в 1-й группе был выше исходный уровень NT-proBNP (47.3 пг/мл [23.4; 111] vs 20 пг/мл [20; 20.3], $p < 0.01$), исходный ИМТ (34.6 кг/м² [30; 38] vs 31.2 кг/м² [29.6; 33.7], $p = 0.04$) и ИММЛЖ (101.1 ± 1 г/м² vs 86.3 ± 14.1 г/м², $p = 0.02$). Методом логистической регрессии выявлено, что наличие ДД ЛЖ у больных СД2 в отдаленном периоде ассоциировано с исходным уровнем NT-proBNP ($p = 0.03$), ИМТ ($p = 0.04$) и ИММЛЖ ($p = 0.01$). Исходный уровень NT-proBNP > 31.2 пг/мл показал чувствительность 66.7 % и специфичность 100 % в отношении наличия ДД ЛЖ у больных СД2 через 8.8 ± 0.72 года наблюдения.

Заключение. Наличие ДД ЛЖ в отдаленном периоде наблюдения у больных СД2 взаимосвязано с исходным увеличением уровня NT-proBNP, особенно в сочетании с исходным увеличением ИММЛЖ и ИМТ, при этом уровень NT-proBNP более 31.2 пг/мл может рассматриваться как прогностический маркер диастолической дисфункции ЛЖ у больных СД2 через 8.8 ± 0.72 года наблюдения с чувствительностью 66.7 % и специфичностью 100 %.

Поступила в редакцию 27.05.2022
Прошла рецензирование 27.06.2022
Принята к публикации 15.07.2022

Автор, ответственный за переписку
Гражданкина Дарья Владимировна: ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 630091, г. Новосибирск, Красный просп., 52.
E-mail: graghdankina@rambler.ru

Received 27.05.2022
Revised 27.06.2022
Accepted 15.07.2022

Corresponding author
Darya V. Graghdankina: Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny prosp., Novosibirsk, 630091, Russia.
E-mail: graghdankina@rambler.ru

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, диастолическая дисфункция левого желудочка, N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа (NT-проBNP), эхокардиография.

Образец цитирования: Гражданкина Д.В., Демин А.А., Бондарь И.А., Иванов С.В. Значение N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа в развитии диастолической дисфункции левого желудочка при сахарном диабете типа 2 // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(4):61-76. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-61-76

Significance of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the development of left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus

D.V. Grazhdankina¹, A.A. Demin¹, I.A. Bondar¹, S.V. Ivanov²

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

²Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Introduction. Left ventricular diastolic dysfunction (LV DD) is associated with the development of chronic heart failure (CHF) with preserved ejection fraction. This CHF phenotype is most common in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). It is relevant to study the relationship between LV DD in patients with T2DM and the level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), as a CHF biomarker, and other clinical, laboratory and echocardiographic parameters.

Aim. To determine the significance of NT-proBNP and other factors in the development of LV DD in T2DM in the long-term follow-up period.

Materials and methods. The study included 94 patients with T2DM aged 40 to 65 years (65% women). All patients had arterial hypertension (AH), obese or overweight and had no signs of NYHA class III–IV CHF, LV ejection fraction (EF) < 50%. 37 patients had stable coronary artery disease (SCAD). Patients underwent clinical and laboratory examination, echocardiography. The concentration of NT-proBNP was determined. After 8.8 ± 0.72 years, 41 patients with T2DM were examined again with an assessment of clinical, biochemical and echocardiographic parameters. At baseline the 2009 National Guidelines of the Society of Cardiology of the Russian Federation and the Society of Heart Failure Specialists for the diagnosis and treatment of CHF were used for the diagnosis of LV DD. After 8.8 ± 0.72 years, the 2020 Clinical Guidelines of the Russian Society of Cardiology (RSC) for CHF were used for the diagnosis of LV DD. The search for factors that determine the presence of LV DD in the long-term period was carried out using logistic regression and ROC analysis.

Results. At baseline LV DD was detected in 81.9% of cases in patients with T2DM and correlated with the presence of SCAD and the duration of AH. T2DM patients with LV DD compared with patients without LV DD did not differ in the level of NT-proBNP (30.6 pg/ml [20; 83.4] vs 36.7 pg/ml [20; 71.1]), $p = 0.7$). After 8.8 ± 0.72 years, LV DD was detected in 51.2% of patients with T2DM according to the 2020 Clinical Guidelines of the RSC. Patients with T2DM were divided into 2 groups: with LV DD (group 1) and without LV DD (group 2). Patients of the first and second groups differed in duration of diabetes (20 years [16; 25] vs 17.5 years [14.5; 20.5], $p = 0.04$), body mass index (BMI) (33.9 kg/m^2 [31.2; 37.4] vs 32.2 kg/m^2 [27.4; 34.7], $p = 0.03$), left ventricular mass index (LVMI) (94.8 g/m^2 [82.5; 107] vs 73.9 g/m^2 [71; 82.7], $p < 0.01$) and were comparable in terms of carbohydrate, lipid metabolism, and kidney function. Compared to the second group, the first group had the higher baseline level of NT-proBNP (47.3 pg/ml [23.4; 111] vs 20 pg/ml [20; 20.3], $p < 0.01$), higher baseline BMI (34.6 kg/m^2 [30; 38] vs 31.2 kg/m^2 [29.6; 33.7], $p = 0.04$) and higher baseline LVMI ($101.1 \pm 1 \text{ g/m}^2$ vs $86.3 \pm 14.1 \text{ g/m}^2$, $p = 0.02$). The logistic regression revealed that in patients with T2DM the presence of LV DD in the long-term period is associated with the level of NT-proBNP ($p = 0.03$), baseline BMI ($p = 0.04$), baseline LVMI ($p = 0.01$). The baseline level of NT-proBNP > 31.2 pg/ml showed a sensitivity of 66.7% and a specificity of 100% for the presence of LV DD in patients with T2DM after 8.8 ± 0.72 years of follow-up.

Conclusion. In the long-term follow-up period the presence of LV DD in patients with type 2 diabetes mellitus is associated with the increased baseline level of NT-proBNP, especially in combination with the increased baseline LVMI and BMI values, while the level of NT-proBNP > 31.2 pg/ml can be considered as a prognostic marker of LV DD in patients with T2DM 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, left ventricular diastolic dysfunction, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), echocardiography.

Citation example: Grazhdankina D.V., Demin A.A., Bondar I.A., Ivanov S.V. Significance of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the development of left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(4):61-76. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-4-61-76

ВВЕДЕНИЕ

По данным Федерального регистра больных сахарным диабетом в Российской Федерации, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является главной причиной смерти больных сахарным диабетом типа 2 (СД2) [1]. В последнее десятилетие ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) становится все более распространенной и составляет 56 % среди всех случаев сердечной недостаточности. Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДД ЛЖ) является одним из факторов развития ХСНсФВ [2]. ДД ЛЖ развивается вследствие нарушения расслабления миокарда, повышения его жесткости, что приводит к увеличению конечного диастолического давления в полости ЛЖ [3, 4].

Традиционно ДД ЛЖ устанавливается с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ) с оценкой нескольких ЭхоКГ параметров, так как ни один из них не является достаточно точным и воспроизводимым [5]. Бессимптомная ДД ЛЖ связана со значительным риском развития ХСН, что указывает на необходимость разработки раннего эффективного терапевтического вмешательства [6]. Кроме того, обнаружена устойчивая связь между ДД ЛЖ и увеличением вероятности неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в популяции с различными факторами риска и распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний [7]. Поэтому актуальным является поиск факторов, взаимосвязанных с ДД ЛЖ у больных СД2 и сопутствующими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия (АГ), ожирение, стабильная ишемическая болезнь сердца (ИБС). Представляет интерес изучение взаимосвязи ДД ЛЖ при СД2 с уровнем N-концевого пропептида натрийуретического гормона В-типа (NT-proBNP) – биомаркера ХСНсФВ. В общепопуляционном исследовании NT-proBNP в комбинации с высокочувствительным тропонином Т показал свою диагностическую ценность для выявления ДД ЛЖ в дополнение к клиническим факторам риска [8].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить роль NT-proBNP и других факторов в развитии ДД ЛЖ при СД2 в отдаленном периоде наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное одноцентровое сравнительное исследование.

Критерии включения в исследование: больные СД2 с факторами риска сердечно-сосудистых

INTRODUCTION

According to the Federal Diabetes Register of the Russian Federation, chronic heart failure (CHF) is the main cause of death in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) [1]. In the last decade, CHF with preserved ejection fraction (CHFpEF) has become increasingly common and accounts for 56% of all cases of heart failure. Left ventricular diastolic dysfunction (LV DD) is one of the factors in the development of CHFpEF [2]. LV DD develops due to an impairment of relaxation of myocardium, an increase in its stiffness, which leads to an elevation of left ventricular diastolic pressure [3, 4].

Traditionally, LV DD is established using echocardiography with the assessment of several echocardiographic parameters, since none of them is sufficiently accurate and reproducible [5]. Asymptomatic LV DD is associated with a significant risk of CHF, which indicates the need to develop an early effective therapeutic intervention [6]. In addition, a stable relationship was found between LV DD and an increase in the likelihood of adverse cardiovascular events in a population with various risk factors and the prevalence of cardiovascular diseases [7]. Therefore, it is relevant to search for factors related to LV DD in patients with T2DM and concomitant diseases, such as arterial hypertension (AH), obesity, stable coronary artery disease (SCAD). It is of interest to study the relationship of LV DD in T2DM with the level of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), a biomarker of CHFpEF. In a population-based study, NT-proBNP in combination with high sensitivity cardiac troponin T showed its diagnostic value for detecting LV DD in addition to clinical risk factors [8].

AIM OF THE RESEARCH

To determine the role of NT-proBNP and other factors in the development of LV DD in T2DM over the long-term follow-up period.

MATERIALS AND METHODS

A prospective single-center comparative study was carried out.

Inclusionary criteria: T2DM patients with risk factors for cardiovascular diseases (CVD) (AH, dyslipidemia, obesity), the presence or absence of SCAD, lower extremities peripheral arterial disease (PAD), acute cerebrovascular accident (ACA) in a history.

Exclusionary criteria: NYHA class III–IV CHF, chronic or persistent atrial fibrillation, lung diseases with respiratory failure, stages 3–5 chronic kidney disease (CKD), severe concomitant diseases, and a

заболеваний (ССЗ) (АГ, дислипидемия, ожирение), наличие или отсутствие СИБС, заболевания артерий нижних конечностей (ЗАНК), острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе.

Критерии исключения из исследования: наличие ХСН III–IV функционального класса, постоянная или персистирующая форма фибрилляции предсердий, заболевания легких с дыхательной недостаточностью, хроническая болезнь почек (ХБП) стадии 3–5, тяжелые сопутствующие заболевания, сниженная или умеренно сниженная фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) по данным ЭхоКГ.

В 2009–2011 гг. на базе эндокринологического и кардиологического отделений ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» обследовано 94 больных СД2 (65 % женщин). АГ исходно была у всех больных СД2, ОНМК в анамнезе – у 6 чел., ЗАНК – у 9 чел., СИБС – у 37 чел. (18 из них перенесли инфаркт миокарда).

Больным СД2 проводили полное клиническое и лабораторное обследование. К начальным проявлениям ХСН относили появление одышки, усталости, учащенного сердцебиения при привычной физической нагрузке.

Плазменную концентрацию NT-proBNP определяли методом ферментного иммунохемилюминесцентного анализа на анализаторе Immulite 2000 (Siemens) с использованием наборов той же фирмы в клиничко-диагностической лаборатории ФГБУ «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Минздрава России.

ЭхоКГ выполняли на аппарате Sonoline G50 (Siemens). Оценку трансмитрального кровотока проводили в режиме импульсного доплера из верхушечной четырехкамерной позиции. Диастолическое наполнение ЛЖ определяли по максимальной скорости кровотока раннего диастолического наполнения (Е), максимальной скорости кровотока во время систолы предсердий (А), отношению Е/А, времени изоволюметрического расслабления (IVRT), времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT). Нарушение диастолического наполнения по I типу устанавливали при уменьшении соотношения $E/A < 0.8$, увеличении $IVRT > 88$ мс и $DT > 220$ мс; по II типу – при отношении $E/A = 0.8–2$, $DT = 160–240$ мс [9]. Систолическую функцию ЛЖ оценивали по показателю ФВ ЛЖ с использованием метода Симпсона (Simpson). Гипертрофию ЛЖ определяли по индексу массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) более 95 г/м^2 у женщин

reduced or mildly reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) according to echocardiography.

In 2009–2011, 94 patients with T2DM (65% women) were examined on the basis of the Endocrinological and Cardiological Departments of the Novosibirsk Regional Clinical Hospital. At baseline, hypertension was present in all T2DM patients, ACA in a history in 6 people, lower extremities PAD in 9 people, and SCAD in 37 people (18 of whom had a myocardial infarction).

Patients with T2DM underwent a general clinical and laboratory examination. The baseline signs of CHF included the appearance of shortness of breath, fatigue, and tachyarrhythmia on habitual exertion.

The plasma concentration of NT-proBNP was determined by chemiluminescence enzyme immunoassay on an Immulite 2000 analyzer (Siemens) using reagents of the same company in the clinical diagnostic laboratory of the Novosibirsk Tuberculosis Research Institute.

Echocardiography was performed on a Sonoline G50 (Siemens) apparatus. The transmitral flow was evaluated in the pulsed Doppler mode from the apical four-chamber view. LV diastolic filling was determined by the maximum early filling velocity (E), the maximum atrial filling (A), the E/A ratio, isovolumetric relaxation time (IVRT), and shortened time of early filling (DT). Type I impaired diastolic filling was established at the $E/A \text{ ratio} < 0.8$, at $IVRT > 88$ ms and $DT > 220$ ms; type II impaired diastolic filling was established at the $E/A \text{ ratio} = 0.8–2$, $DT = 160–240$ ms [9]. LV systolic function was assessed by LV ejection fraction (LV EF) using the Simpson's method. LV hypertrophy was determined by the LV mass index (LVMI) of more than 95 г/м^2 in women and more than 115 г/м^2 in men. The LV relative wall thickness (LV WT) was calculated using the formula $(2 \times \text{LVPW}) / \text{LV EDD}$, where LVPW is the LV posterior wall thickness; EDD is the LV end-diastolic dimension. In the absence of LV hypertrophy, $\text{LV WT} \leq 0.42 \text{ cm}$ was considered as normal LV geometry, $\text{LV WT} \geq 0.42 \text{ cm}$ – as LV concentric remodeling. In the presence of LV hypertrophy, $\text{LV WT} \geq 0.42 \text{ cm}$ was interpreted as concentric LV hypertrophy, $\text{LV WT} \leq 0.42 \text{ cm}$ – as eccentric LV hypertrophy [10].

After 8.8 ± 0.72 years, again, 41 patients with T2DM underwent clinical and laboratory examination and echocardiography on a GE Vivid 9 (General Electric) ultrasound machine. In addition to the echocardiography parameters described above, left atrium volume was determined by the biplane Simpson's method and indexed by the surface area of the patient's body. The septal and lateral mitral annulus

и более 115 г/м² у мужчин. Относительную толщину стенок ЛЖ (ОТС ЛЖ) рассчитывали по формуле $(2 \times \text{ЗСЛЖ}) / \text{КДР ЛЖ}$, где ЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; КДР – конечный диастолический размер. При отсутствии гипертрофии ЛЖ, ОТС ЛЖ ≤ 0.42 см считалась нормальной геометрией ЛЖ, ОТС ЛЖ ≥ 0.42 см – концентрическим ремоделированием ЛЖ. При наличии гипертрофии ЛЖ ОТС ЛЖ ≥ 0.42 см трактовали как концентрическую гипертрофию ЛЖ, ОТС ЛЖ ≤ 0.42 см – как эксцентрическую гипертрофию ЛЖ [10].

Через 8.8 ± 0.72 года 41 больному СД2 проведено повторное клиничко-лабораторное обследование и ЭхоКГ на аппарате GE Vivid 9 (General Electric). В дополнение к описанным ЭхоКГ параметрам определяли объем левого предсердия методом дисков и индексировали на площадь поверхности тела больного. Измеряли септальную и латеральную скорость движения митрального кольца в диастолу (e'), отношение пиковой ранней скорости трансмитрального кровотока к среднему значению скорости движения митрального кольца в диастолу (E/e'), максимальную скорость трикуспидальной регургитации (TR). Диастолическую дисфункцию ЛЖ устанавливали согласно критериям, указанным в клинических рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО) по ХСН 2020 г. [2].

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

Статистический анализ данных выполнен в центре «Биостатистика» с помощью пакетов SAS 9.4, STATISTICA 13 и SPSS-26. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0.05$. Проверку нормальности распределения количественных признаков проводили с использованием критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные представлены в виде средних значений и стандартного отклонения при нормальном распределении признаков ($M \pm sd$), в виде медианы и 25–75% квартилей ($Me [Q1; Q3]$) – при отличном от нормального распределении признаков, качественные данные – в процентах. Гипотезу о равенстве групповых средних и дисперсий всех количественных признаков проверяли с помощью дисперсионного анализа, критериев Краскела – Уоллиса и Ван дер Вардена. Взаимосвязь между парами дискретных качественных признаков исследо-

diastolic velocity (e'), the ratio of the peak early velocity of transmitral flow to the mean value of diastolic mitral annulus velocity (E/e'), the maximum velocity of tricuspid regurgitation (TR) were measured. LV diastolic dysfunction was determined according to the 2020 Clinical Guidelines of the Russian Society of Cardiology (RSC) for CHF [2].

The study was approved by the Ethics Committee of the Novosibirsk State Medical University and corresponded to the ethical standards of the Declaration of Helsinki (2013). All patients signed an informed consent to participate in the study.

Statistical data analysis was performed at the Biostatistics Centre using the SAS 9.4, STATISTICA 13 and SPSS-26 software packages. The null hypothesis was rejected at $p < 0.05$. Checking of the normality of the distribution of quantitative variables was carried out using the Shapiro-Wilk test. Quantitative data are presented as the mean values and standard deviation with a normal distribution of variables ($M \pm sd$), as the median and 25–75% quartiles ($Me [Q1; Q3]$) with a non-normal distribution of variables, qualitative data are given as a percentage. The hypothesis of equality of group means and variances of all quantitative traits was tested using analysis of variance, the Kruskal-Wallis and Van der Waerden test. The relationship between pairs of discrete qualitative traits was studied using the analysis of contingency tables. In the long-term follow-up period, by the method of logistic regression with a step-by-step algorithm of inclusion and exclusion of predictors, the factors related to the presence of LV DD in patients with T2DM were identified. The threshold level of factors associated with the presence of LV DD was determined using ROC analysis.

RESULTS

At baseline, LV DD was detected in 77 patients with T2DM (81.9%), of which 72 people had type I, and 5 people – type II LV DD. T2DM patients with LV DD were more likely to have SCAD than T2DM patients without LV DD (46.7% vs 5.9%, $p < 0.01$), as well as a longer duration of AH (9 [5; 12] years vs 6 [4; 12] years, $p = 0.04$). T2DM patients with LV DD and without LV DD did not differ in the duration of T2DM (15 [10; 20] years vs 10 [4; 15] years, $p = 0.6$), compensation of carbohydrate metabolism by the level of glycated hemoglobin (HbA_{1c}) (10.3 [8.6; 11.6]% vs 9.5 [7.9; 10.4]%, $p = 0.07$), estimated glomerular filtration rate (eGFR) (77.6 ± 11.3 ml/min/1.73 m² vs 74.2 ± 13.5 ml/min/1.73 m², $p = 0.3$). LV EF was lower in T2DM patients with LV DD than in T2DM patients without LV DD (68 [63; 73]% vs 73 [70; 75]%, $p < 0.01$). T2DM patients with LV DD and

вали при использовании анализа таблиц сопряженности. Методом логистической регрессии с пошаговым алгоритмом включения и исключения предикторов выявляли факторы, взаимосвязанные с наличием ДД ЛЖ у больных СД2 в отдаленном периоде наблюдения. Пороговый уровень факторов, взаимосвязанных с наличием ДД ЛЖ, определяли с помощью ROC-анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На первоначальном этапе обследования ДД ЛЖ выявлена у 77 больных СД2 (81.9 %), из них у 72 чел. – по I типу, у 5 человек – по II типу. Больные СД2 с ДД ЛЖ чаще имели СИБС, чем больные СД2 без ДД ЛЖ (46.7 % vs 5.9 %, $p < 0.01$), а также большую длительность АГ (9 [5; 12] лет vs 6 [4; 12] лет, $p = 0.04$). Больные СД2 с ДД ЛЖ и без ДД ЛЖ не отличались по продолжительности СД2 (15 [10; 20] лет vs 10 [4; 15] лет, $p = 0.6$), компенсации углеводного обмена по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) (10.3 [8.6; 11.6] % vs 9.5 [7.9; 10.4] %, $p = 0.07$), расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) (77.6 ± 11.3 мл/мин/ 1.73 м^2 vs 74.2 ± 13.5 мл/мин/ 1.73 м^2 , $p = 0.3$). ФВ ЛЖ была ниже у больных СД2 с ДД ЛЖ, чем у больных СД2 без ДД ЛЖ (68 [63; 73] % vs 73 [70; 75] %, $p < 0.01$). Больные СД2 с ДД ЛЖ и без ДД ЛЖ не отличались по частоте наличия начальных симптомов ХСН (46.8 % vs 23.5 %, $p = 0.08$), уровню NT-proBNP (30.6 [20; 83.4] пг/мл vs 36.7 [20; 71.1] пг/мл, $p = 0.7$), размеру левого предсердия (ЛП) (4.3 [3.9; 4.9] см vs 4.3 [3.9; 4.4] см, $p = 0.8$), частоте гипертрофии ЛЖ (40.2 % vs 29.4 %, $p = 0.4$).

Через 8.8 ± 0.72 года наблюдения клинико-лабораторное и ЭхоКГ исследование выполнено 41 больному СД2. Показатели диастолического наполнения, оцениваемые по трансмитральному кровотоку, не изменились у 30 больных СД2. У 6 больных наблюдалось ухудшение диастолического наполнения, у 5 – улучшение. Не обнаружено значимого изменения диастолического наполнения ЛЖ за длительный период наблюдения (точный критерий Фишера – 0.6, $p > 0.05$).

При оценке диастолической функции ЛЖ по критериям РКО (2020 г.) [2] ДД ЛЖ была определена у меньшего количества больных СД2 ($n = 21$; 51.2 %). У 13 чел. выявлен тип I и у 8 – тип II ДД ЛЖ. Больных СД2 разделили на 2 группы – с наличием ДД ЛЖ (1-я группа) и отсутствием ДД ЛЖ (2-я группа).

Исходные клинико-лабораторные показатели больных СД2 в зависимости от наличия или отсутствия ДД ЛЖ в отдаленном периоде наблю-

without LV DD did not differ in the frequency of initial symptoms of CHF (46.8% vs 23.5%, $p = 0.08$), in the level of NT-proBNP (30.6 [20; 83.4] pg/ml vs 36.7 [20; 71.1] pg/ml, $p = 0.7$), in the left atrium (LA) size (4.3 [3.9; 4.9] cm vs 4.3 [3.9; 4.4] cm, $p = 0.8$), in the frequency of LV hypertrophy (40.2% vs 29.4%, $p = 0.4$).

After 8.8 ± 0.72 years of follow-up, a clinical and laboratory examination and echocardiography were performed in 41 patients with T2DM. Indicators of diastolic filling, estimated by transmitral flow, did not change in 30 patients with T2DM. In 6 patients, there was a deterioration of diastolic filling, in 5 – an improvement. There was no significant change in LV diastolic filling over the long-term follow-up period (Fisher's exact test was 0.6, $p > 0.05$).

When assessing LV diastolic function according to the clinical guidelines of the RSC (2020) [2], LV DD was determined in a smaller number of patients with T2DM ($n = 21$; 51.2 %). 13 patients were diagnosed with type I, and 8 patients – with type II LV DD. Patients with T2DM were divided into 2 groups – with LV DD (group 1) and without LV DD (group 2).

The baseline clinical and laboratory parameters of patients with T2DM, depending on the presence or absence of LV DD in the long-term follow-up period, are presented in Table 1. Statistically significant differences were found between groups 1 and 2 in BMI and 24-hour albuminuria, the level of NT-proBNP. There were no differences between the groups in terms of HbA_{1c} , eGFR, LV EF, and LV diastolic function parameters. The baseline LVMI was higher in group 1 patients.

Table 2 presents a comparison of clinical and laboratory parameters of patients with T2DM of the 1st and 2nd groups at the time of re-examination after 8.8 ± 0.72 years. The patients of group 1 were more likely to have the initial symptoms of CHF than the patients of group 2. But almost half of the patients in group 1 (52.4%) had no symptoms of CHF. Patients with T2DM of the 1st group had a longer duration of diabetes than patients with T2DM of the 2nd group. The frequency of macroangiopathies (SCAD, ACA history, lower extremities PAD) was comparable between the groups. The body mass index was higher in the 1st group of patients with LV DD than in the 2nd group. Groups of T2DM patients with and without LV DD were comparable in terms of carbohydrate and lipid metabolism. It was found that the majority of patients with T2DM did not achieve the target values of carbohydrate and lipid metabolism (73.2% and 82.9% of patients, respectively). Deterioration of kidney function in the long-term follow-up

Таблица 1. Исходные клинико-лабораторные и эхокардиографические показатели у больных сахарным диабетом типа 2 в зависимости от наличия или отсутствия диастолической дисфункции левого желудочка в отдаленном периоде наблюдения

Table 1. The baseline clinical, laboratory, and echocardiographic parameters in patients with type 2 diabetes mellitus depending on the presence or absence of left ventricular diastolic dysfunction over the long-term follow-up period

Показатель Parameter	1-я группа – больные СД2 с ДД ЛЖ Group 1 – T2DM patients with LV DD (n = 21)	2-я группа – больные СД2 без ДД ЛЖ Group 2 – T2DM patients without LV DD (n = 20)	p
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	34.6 [30; 38]	31.2 [29.6; 33.7]	0.04
Альбуминурия, мг/сут Albuminuria, mg/day	43.2 [16.4; 117.5]	14 [5.5; 30]	0.02
рСКФ, мл/мин/м ² eGFR, ml/min/m ²	75 [68; 83]	76 [72.5; 83]	0.49
HbA _{1c} /HbA _{1c} , %	9.7 [9; 11.1]	9.3 [7.7; 10.3]	0.21
NT-proBNP, пг/мл (pg/ml)	47.3 [23.4; 111]	20 [20; 20.3]	<0.0001
Размер ЛП, см / Size of the LA, cm	4.3 ± 0.6	4 ± 0.4	0.09
ФВ ЛЖ / LV EF, %	69.2 ± 6.9	70.4 ± 6.3	0.54
IVRT, мс (ms)	88 [74; 96]	92 [84; 96]	0.55
DT, мс (ms)	196.5 ± 48	198.4 ± 39.5	0.91
E/A	0.9 ± 0.3	0.8 ± 0.2	0.71
ИММЛЖ, г/м ² LVMI, g/m ²	101.1 ± 1	86.3 ± 14.1	0.02
Гипертрофия ЛЖ, / LV hypertrophy n (%)	12 (57.1 %)	5 (25 %)	0.04
ОТС ЛЖ, см / LV WT, cm	0.39 [0.36; 0.41]	0.39 [0.35; 0.44]	0.11

Примечание. ИМТ – индекс массы тела; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа; ЛП – левое предсердие; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; IVRT – время изоволюметрического расслабления; DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения; E/A – отношение пиков раннего и позднего диастолического наполнения; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенок.

Note. BMI – body mass index; eGFR – estimated glomerular filtration rate; HbA_{1c} – glycosylated hemoglobin; NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; LA – left atrium; LV EF – left ventricular ejection fraction; IVRT – isovolumetric relaxation time; DT – shortened time of early diastolic filling; E/A – the maximum early filling velocity / maximum atrial filling velocity ratio; LVMI – left ventricular mass index; LV WT – LV relative wall thickness.

дения представлены в табл. 1. Обнаружены статистически значимые различия между 1-й и 2-й группами по ИМТ и суточной альбуминурии, уровню NT-proBNP. Не выявлено отличий между группами по уровню HbA_{1c}, рСКФ, ФВ ЛЖ, параметрам диастолической функции ЛЖ. Исходный ИММЛЖ был выше у больных 1-й группы.

В табл. 2 представлено сравнение клинических и лабораторных параметров больных СД2 1-й и 2-й группы на момент повторного осмотра через 8.8 ± 0.72 года. У больных 1-й группы чаще наблюдались начальные симптомы ХСН, чем у больных 2-й группы. Но практически у половины больных 1-й группы (52.4 %) симптомы ХСН отсутствовали. Больные СД2 1-й группы имели большую длительность диабета, чем больные СД2 2-й группы. Частота макроангиопатий (СИБС, ОНМК в анамнезе, ЗАНК) была сопоставима между группами. Индекс массы тела был выше в 1-й группе больных с ДД ЛЖ, чем во 2-й группе. Группы больных СД2 с наличием и отсутствием ДД ЛЖ были сопоставимы по показате-

period was noted in 14 patients with T2DM (34.1%): 11 of them had stage 3a CKD, 3 of them had stage 3b CKD. LV DD was diagnosed in 8 patients, while it was absent in 6 patients with stage 3 CKD ($\chi^2 = 0.3$, $p = 0.585$). T2DM patients with LV DD were less likely to receive metformin (52.4 vs 90 %, $p = 0.008$). Otherwise, the treatment of patients did not differ between the groups.

When comparing the echocardiographic parameters of T2DM patients with and without LV DD (Table 3), a high incidence of pulmonary hypertension was detected in group 1, which was absent at the baseline examination. Also, LV hypertrophy was more common in group 1 compared to group 2. There were no significant differences in the types of LV geometry between the groups, but eccentric LV hypertrophy was found only in patients of group 1. LV EF was lower in the 1st group of patients with T2DM. The ascending aorta size was larger in group 1 of T2DM patients compared to group 2, which may be due to pressure overload in hypertension and obesity.

Таблица 2. Сравнительная характеристика больных сахарным диабетом типа 2 в зависимости от наличия или отсутствия диастолической дисфункции левого желудочка в отдаленном периоде наблюдения
Table 2. The comparative characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus depending on the presence or absence of left ventricular diastolic dysfunction over the long-term follow-up period

Показатель Parameter	1-я группа – больные СД2 с ДД ЛЖ Group 1 – T2DM patients with LV DD (n = 21)	2-я группа – больные СД2 без ДД ЛЖ Group 2 – T2DM patients without LV DD (n = 20)	p
Возраст, лет / Age, years	64 [61; 80]	64 [60.5; 67]	0.7
Мужской пол / Male patients, n (%)	6 (28.6)	3 (15)	0.29
Длительность СД2, лет / Duration of T2DM, years	20 [16; 25]	17.5 [14.5; 20.5]	0.04
Длительность АГ, лет / Duration AH, years	20 [14; 27]	20.5 [13; 30.5]	0.9
СИБС/SCAD, n (%)	10 (47.6)	5 (25)	0.13
ОНМК в анамнезе / ACA in a history, n (%)	3 (14.3)	4 (20)	0.63
ЗАНК/PAD of lower extremities, n (%)	6 (28.6)	1 (5)	0.09
Клинические симптомы ХСН Clinical manifestations of CHF, n (%)	10 (47.6)	3 (15)	0.02
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	33.9 [31.2; 37.4]	32.2 [27.4; 34.7]	0.03
<i>Лабораторные показатели / Laboratory parameters</i>			
HbA _{1c} , %	8.8 [7.7; 10.1]	8.7 [6.6; 10.2]	0.6
Глюкоза натощак, ммоль/л Fasting glucose, mmol/l	10 [9.2; 12.6]	10.2 [8.2; 16.2]	0.5
Общий холестерин, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	4.7 [5.1; 4.1]	5.1 [3.9; 6]	0.3
Триглицериды, ммоль/л Triglycerids, mmol/l	1.8 [1; 2.5]	1.6 [1.2; 2.2]	0.7
ХС ЛПВП, ммоль/л HDL-C, mmol/l	1.2 [1.1; 1.4]	1.2 [1.1; 1.3]	0.6
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL-C, mmol/l	2.8 [2.6; 3.4]	2.4 [2; 3.1]	0.2
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, mmol/l	87.3 [77; 108.8]	79.5 [73.5; 90.7]	0.08
рСКФ, мл/мин/1.73 м ² eGFR, ml/min/1.73 m ²	64.4 [55; 76]	67.5 [57.7; 82.9]	0.4
Мочевая кислота, мкмоль/л Uric acid, mmol/l	324 [260; 367]	326.4 [299; 384]	0.4
СРБ, мг/л CRP, mg/l	3.4 [2.3; 6.2]	3.2 [2; 6.3]	0.9
<i>Лечение / Treatment</i>			
Препараты СМ / SU drugs, n (%)	3 (14.3)	8 (40)	0.06
Метформин / Metformin, n (%)	11 (52.4)	18 (90)	0.008
Инсулин / Insulin, n (%)	19 (90.5)	15/20 (75)	0.2
Суточная доза инсулина, ЕД/кг массы тела Daily insulin dose, U/kg of body weight	0.5 [0.3; 0.8]	0.6 [0.1; 0.8]	0.9
иАПФ/АРА II ACEI/ARB II, n (%)	17 (80.9)	19 (95)	0.2
β-блокаторы / β-blocker, n (%)	18 (85.7)	16 (80)	0.6
Антагонисты кальция / Calcium antagonists, n (%)	11 (52.4)	10 (50)	0.9
Диуретики / Diuretic, n (%)	15 (71.4)	10 (50)	0.2
Статины / Statins, n (%)	18 (85.7)	13 (65)	0.12

Примечание. СД2 – сахарный диабет типа 2; АГ – артериальная гипертензия; СИБС – стабильная ишемическая болезнь сердца; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; ЗАНК – заболевания артерий нижних конечностей; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ИМТ – индекс массы тела; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; ХС ЛПВП – холестерин липопротеидов высокой плотности; ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; СРБ – С-реактивный белок; СМ – сульфаниламиды; иАПФ/АРА II – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / антагонисты рецепторов ангиотензина II.

Note. T2DM – type 2 diabetes mellitus; AH – arterial hypertension; SCAD – stable coronary artery disease; ACA – acute cerebrovascular accident; PAD – peripheral artery disease; CHF – chronic heart failure; BMI – body mass index; HbA_{1c} – glycated hemoglobin; HDL-C – high-density lipoprotein cholesterol; LDL-C – low density lipoprotein cholesterol; eGFR – estimated glomerular filtration rate; CRP – C-reactive protein; SU – sulphonylurea; ACEI/ARB II – angiotensin-converting enzyme inhibitors / angiotensin II receptor blocker.

лям углеводного и липидного обмена. Установлено, что большинство больных СД2, включенных в исследование, не имели целевых показателей углеводного и липидного обмена (73.2 и 82.9 % пациентов соответственно). Ухудшение функции почек в отдаленном периоде наблюдения отмечено у 14 больных СД2 (34.1 %): у 11 из них диагностирована ХБП 3а стадии (ст.), у 3 – ХБП 3б стадии. ДД ЛЖ была у 8 больных и отсутствовала у 6 больных с ХБП 3 ст. ($\chi^2 = 0.3$, $p = 0.585$). Больные СД2 с ДД ЛЖ реже получали терапию метформином (52.4 vs 90 %, $p = 0.008$). В остальном лечение пациентов не отличалось между группами.

При сравнении параметров ЭхоКГ больных СД2 с наличием и отсутствием ДД ЛЖ (табл. 3) выявлена высокая частота легочной гипертензии в 1-й группе, которая отсутствовала при первоначальном обследовании. Также в 1-й группе чаще встречалась гипертрофия ЛЖ по сравнению со 2-й группой. Не обнаружено статистически зна-

Identification of factors related to LV DD in patients with T2DM over the long-term follow-up period was carried out using logistic regression. The dependent variable was the absence or presence of LV DD in patients with T2DM (0/1); the independent variables were the baseline and current clinical, biochemical, and echocardiographic parameters.

The logistic regression equation, made by the step-by-step inclusion of predictors, is represented by a combination of initial signs interrelated with LV DD in the long-term period in patients with T2DM: the level of NT-proBNP, BMI and LVMI (Table 4). The higher the values of these indicators, the higher the probability of LV DD in patients with T2DM in the long-term follow-up period. The standardized regression coefficient has the highest value in NT-proBNP, which indicates its greatest predictive value. The percentage of correct prediction was 95.7, the Somers' delta – 0.914, which indicates a high predictive value of the logistic regression equation. Hos-

Таблица 3. Эхокардиографические показатели больных СД2 в зависимости от наличия или отсутствия диастолической дисфункции левого желудочка в отдаленном периоде наблюдения

Table 3. Echocardiographic parameters of patients with T2DM depending on the presence or absence of left ventricular diastolic dysfunction in the long-term follow-up period

Показатель Parameter	1-я группа – больные СД2 с ДД ЛЖ Group 1 – T2DM patients with LV DD (n = 21)	2-я группа – больные СД2 без ДД ЛЖ Group 2 – T2DM patients without LV DD (n = 20)	p
Легочная гипертензия, n (%) Pulmonary hypertension, n (%)	10 (47.6)	1 (5)	0.002
Аорта, см / Aorta, cm	3.7 [3.4; 3.9]	3.3 [3.1; 3.7]	0.005
ИОЛП, мл/м ² LAVI, ml/m ²	36 [31.5; 38.9]	26.1 [23.7; 30]	<0.0001
ФВ ЛЖ / LV EF, %	65 [59; 70]	70 [65.5; 75.5]	0.01
E/A	0.9 [0.7; 1.2]	0.8 [0.6; 0.9]	0.06
IVRT, мс / IVRT, ms	78 [61; 96]	94.5 [81.5; 105]	0.04
DT, мс (ms)	225 [190; 269]	248.5 [211; 295]	0.4
E/e'	14.1 [12.6; 16.7]	9.2 [8.5; 10]	<0.0001
Максимальная скорость ТР, см/с Maximum velocity TR, cm/s	2.7 [2.5; 2.9]	2.3 [2.1; 2.4]	0.0015
ИММЛЖ, г/м ² LVMI, g/m ²	94.8 [82.5; 107]	73.9 [71; 82.7]	0.0003
Гипертрофия ЛЖ / LV hypertrophy, n (%)	7 (33.3)	1 (5)	0.02
ОТС ЛЖ, см / LV WT, cm	0.34 [0.3; 0.38]	0.35 [0.33; 0.38]	0.26
Геометрия ЛЖ (норма/КР/КГ/ЭГ), n (%) LV geometry (normal/CR/CH/EH), n (%)	13/1/1/6 (61.9; 4.7; 4.7; 28.7)	18/1/1/0 (90; 5; 5; 0)	0.08

Примечание. СД2 – сахарный диабет типа 2; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; E/A – отношение пиков раннего и позднего диастолического наполнения; IVRT – время изоволюметрического расслабления; E/e' – отношение пиковой ранней скорости трансмитрального кровотока к среднему значению скорости движения митрального кольца в диастолу; ТР – трикуспидальная регургитация; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС – относительная толщина стенок; КР – концентрическое ремоделирование; КГ – концентрическая гипертрофия; ЭГ – эксцентрическая гипертрофия.

Note. T2DM – type 2 diabetes mellitus; LAVI – left atrial volume index; LV EF – left ventricular ejection fraction; E/A – the maximum early filling velocity / maximum atrial filling velocity ratio; IVRT – isovolumetric relaxation time; E/e' – the ratio of peak early velocity of transmitral flow to the mean value of mitral annulus diastolic velocity; TR – tricuspid regurgitation; LVMI – left ventricular mass index; LV WT – LV relative wall thickness; CR – concentric remodeling; CH – concentric hypertrophy; EH – eccentric hypertrophy.

чимых различий по типам геометрии ЛЖ между группами, но эксцентрическая гипертрофия ЛЖ встречалась только у больных 1-й группы. ФВ ЛЖ была ниже в 1-й группе больных СД2. Размер аорты в восходящем отделе был больше у больных СД2 1-й группы по сравнению со 2-й группой, что, возможно, связано с перегрузкой давлением на фоне АГ и ожирения.

Выявление факторов, взаимосвязанных с ДД ЛЖ у больных СД2 в отдаленном периоде наблюдения, проводили с помощью логистической регрессии. В качестве зависимой переменной выступало отсутствие или наличие ДД ЛЖ у больных СД2 (0/1); независимыми переменными являлись исходные и текущие клинические, биохимические и ЭхоКГ показатели.

Уравнение логистической регрессии, составленное методом пошагового включения предикторов, представлено комбинацией исходных признаков, взаимосвязанных с ДД ЛЖ в отдаленном периоде у больных СД2: уровень NT-proBNP, ИМТ и ИММЛЖ (табл. 4). Чем больше значения данных показателей, тем выше вероятность ДД ЛЖ у больных СД2 в отдаленном периоде наблюдения. Стандартизированный коэффициент регрессии имеет наибольшее значение у NT-proBNP, что говорит о его наибольшей предсказательной ценности. Процент верного предсказания составил 95,7 %, коэффициент Somers' D – 0,914, что свидетельствует о высокой предсказательной ценности уравнения логистической регрессии. Тест согласия Хосмера – Лемешова ($\chi^2 = 8.5$, $p = 0.87$) отражает хорошую калибровку представленной модели.

Уравнение логистической регрессии, оценивающее вероятность наличия ДД ЛЖ у больных СД2 в отдаленном периоде наблюдения, пред-

mer-Lemeshow test ($\chi^2 = 8.5$, $p = 0.87$) reflects a good calibration of the presented model.

The logistic regression equation estimating the probability of LV DD in patients with T2DM in the long-term follow-up period is presented as $P = e^Z / (1 + e^Z)$, where e – the base of the natural logarithm ($e = 2.7183$); $Z = \beta_0 + \beta_1 \times X_1 + \beta_2 \times X_2 + \beta_3 \times X_3$, where X_1 – the baseline level of NT-proBNP (pg/ml), $\beta_1 = (-0.17)$; X_2 – the baseline BMI (kg/m²), $\beta_2 = (-0.29)$; X_3 – the baseline LVMI (g/m²), $\beta_3 = (-0.08)$. The closer the P value is to zero, the higher the probability of LV DD in patients with T2DM in the long-term follow-up period.

The threshold baseline level of NT-proBNP, reflecting the difference between the groups with the absence and presence of LV DD, was determined using ROC analysis. The area under the curve was 0.89 (with deviations within the 95% confidence interval – 0.753–0.996, $p < 0.01$). The baseline level of NT-proBNP > 31.2 pg/ml showed sensitivity 66.7% and 100% specificity for the presence of LV DD in patients with T2DM after 8.8 ± 0.72 years of follow-up (Fig. 1).

DISCUSSION

The present study shows a high baseline frequency (80.4%) of LV diastolic filling disorders in middle-aged T2DM patients, which is consistent with previous data, that also showed the correlation of LV DD with cardiovascular autonomic neuropathy [11]. The baseline examination revealed the relationship of the impaired LV diastolic filling in T2DM patients with the presence of SCAD, which can be explained by non-uniformity of relaxation in myocardial ischemia [3]. In a study of Sumin et al. patients with confirmed SCAD had a high incidence of LV DD, which was associated with age and the presence of multivessel coronary artery disease [12].

Таблица 4. Исходные факторы, ассоциированные с диастолической дисфункцией у больных сахарным диабетом типа 2 в отдаленном периоде наблюдения

Table 4. Baseline factors associated with diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus in the long-term follow-up period

Параметр Parameter	Коэффициент регрессии Regression coefficient	Статистика Вальда χ^2 Wald test χ^2	p	Стандартизированные коэффициенты регрессии Standardized regression coefficients
Свободный член уравнения Absolute term of the equation	21.3	8.32	0.004	–
NT-proBNP	–0.17	4.97	0.03	–3.9
ИМТ / BMI	–0.29	4.2	0.04	–0.75
ИММЛЖ / LVMMI	–0.08	5.9	0.01	–0.77

Примечание. NT-proBNP – N-концевой пропептид натрийуретического гормона В-типа; ИМТ – индекс массы тела; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

Note. NT-proBNP – N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; BMI – body mass index; LVMI – left ventricular mass index.

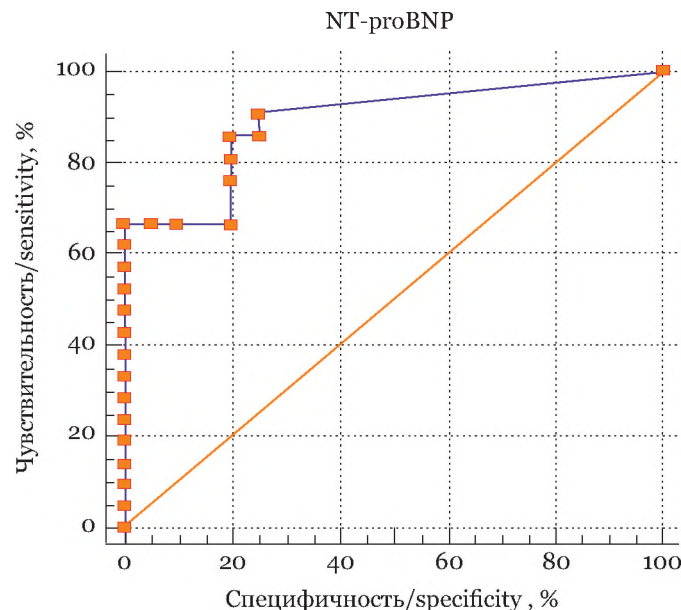


Рис. 1. ROC-кривая, отражающая взаимосвязь между наличием ДД ЛЖ в отдаленном периоде наблюдения и исходным уровнем NT-proBNP у больных СД2
Fig. 1. ROC curve reflecting the ratio between the presence of LV DD in the long-term follow-up period and the baseline level of NT-proBNP in patients with T2DM

ставлено в виде $P = e^Z / (1 + e^Z)$, где e – основание натурального логарифма ($e = 2.7183$); $Z = \beta_0 + \beta_1 \times X_1 + \beta_2 \times X_2 + \beta_3 \times X_3$, где X_1 – исходный уровень NT-proBNP (пг/мл), $\beta_1 = (-0.17)$; X_2 – исходный ИМТ (кг/м²), $\beta_2 = (-0.29)$; X_3 – исходный ИММЛЖ (г/м²), $\beta_3 = (-0.08)$. Чем ближе к нулю значение P , тем выше вероятность наличия ДД ЛЖ у больных СД2 в отдаленном периоде наблюдения.

Пороговый исходный уровень NT-proBNP, отражающий различие между группами с отсутствием и наличием ДД ЛЖ, определен с помощью ROC-анализа. Площадь под кривой составила 0.89 (с отклонениями в рамках 95% доверительного интервала – 0.753–0.996, $p < 0.01$). Исходный уровень NT-proBNP > 31.2 пг/мл показал чувствительность 66.7 % и специфичность 100 % в отношении наличия ДД ЛЖ у больных СД2 через 8.8 ± 0.72 года наблюдения (рис. 1).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании показана высокая исходная частота (80.4 %) нарушения диастолического наполнения ЛЖ у больных СД2 среднего возраста, что согласуется с ранее опубликованными данными, где также была показана взаимосвязь ДД ЛЖ с кардиоваскулярной формой автономной нейропатии [11]. При первоначальном обследовании обнаружена взаимосвязь

В long-term follow-up period, no significant correlation was found between the current and baseline impairment of diastolic filling in patients with T2DM. The parameters used to assess LV diastolic filling (E/A, IVRT, DT) are widely available in routine clinical practice, but are insufficiently associated with end-diastolic pressure, and also depend on age, which makes it difficult to interpret them correctly [5]. LV DD was determined in a smaller number of patients (in 51.2% of cases) using the 2020 Clinical Guidelines of the RSC. The data obtained confirm an increase in the specificity of changes in these echocardiographic parameters for the diagnosis of LV DD and the association with the presence of CHFpEF, which is consistent with the literature data. In a population-based study of 1000 individuals older than 45 years without known CVD, a significant decrease in the prevalence of LV DD, diagnosed according to the American Society Echocardiography (ASE)/European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) recommendations, compared with the 2009 ASE/EACVI guidelines, was found [13]. Similar results were obtained by Wan et al. in the study of the cohort of T2DM Hispanic patients without symptoms of CHF [14].

In the present study, pulmonary hypertension was detected in half of T2DM patients with LV DD in the long-term follow-up period. Deterioration of diastolic function leads to an increase in pressure of the left compartments of the heart and, subsequently, to

нарушения диастолического наполнения ЛЖ у больных СД2 с наличием СИБС, что можно объяснить неравномерностью релаксации, присутствующей при ишемии миокарда [3]. В исследовании А.Н. Сумина и соавт. больные с подтвержденной СИБС имели высокую частоту ДД ЛЖ, которая была ассоциирована с возрастом и наличием многососудистого поражения коронарных артерий [12].

В отдаленном периоде наблюдения не обнаружено значимой взаимосвязи между текущим и исходным нарушением диастолического наполнения у больных СД2. Параметры, используемые для оценки диастолического наполнения ЛЖ (Е/А, IVRT, DT), широко доступны в рутинной клинической практике, но недостаточно ассоциированы с конечно-диастолическим давлением наполнения ЛЖ, а также зависят от возраста, что затрудняет их правильную интерпретацию [5]. ДД ЛЖ определена у меньшего количества пациентов (в 51,2 % случаев) при использовании критериев РКО 2020 г. Полученные данные подтверждают увеличение специфичности изменения указанных показателей ЭхоКГ в отношении диагностики ДД ЛЖ и взаимосвязь с наличием ХСНсФВ, что согласуется с данными литературы. В популяционном исследовании 1000 чел. старше 45 лет без известных ССЗ обнаружено значительное снижение распространенности ДД ЛЖ, диагностированной согласно алгоритмам ЭхоКГ по оценке диастолической функции сердца 2016 г. по сравнению с алгоритмами 2009 г. [13]. Аналогичные результаты были получены S.H. Wan et al. при изучении испанской популяции больных СД2 без симптомов ХСН [14].

В представленной нами работе у половины больных СД2 с ДД ЛЖ в отдаленном периоде наблюдения была выявлена легочная гипертензия. Ухудшение диастолической функции приводит к повышению давления наполнения левых отделов сердца и, в дальнейшем, к пассивному застою и хроническим изменениям легочных сосудов. Такая легочная гипертензия является посткапиллярной. Имеются данные о том, что пограничная легочная гипертензия повышает риск смерти и госпитализаций [15].

Диагностика ХСНсФВ основана на наличии симптомов, характерных для сердечной недостаточности, измерении уровня BNP или NT-proBNP и выявлении ДД ЛЖ и/или гипертрофии ЛЖ по ЭхоКГ [2]. Но проведение ЭхоКГ на амбулаторном этапе у больных без признаков умеренной и тяжелой ХСН малодоступно. Около 1/3 больных

passive congestion and chronic changes in the pulmonary vessels. Such pulmonary hypertension is postcapillary. There is evidence that borderline pulmonary hypertension increases the risk of death and hospitalization [15].

Diagnosis of CHFpEF is based on the presence of symptoms characteristic of heart failure, measurement of BNP or NT-proBNP levels, and detection of LV DD and/or LV hypertrophy by echocardiography [2]. But echocardiography at the outpatient treatment stage in patients without signs of moderate and severe CHFpEF is not readily available. About 1/3 of patients with CHFpEF have a level of NT-proBNP lower than diagnostic, which may be associated with a high incidence of obesity, leading to a decrease in this biomarker level [16, 17]. At the same time, the level of NT-proBNP may increase in T2DM, which is probably due to the high prevalence of subclinical cardiovascular pathology [18]. Impaired renal function leads to an increase in BNP and NT-proBNP [19].

In a study by Mocan et al. the association of NT-BNP, inflammatory biomarkers, components of metabolic syndrome, systolic and diastolic blood pressure with LV DD in middle-aged patients with metabolic syndrome has been shown [20]. In another study, the association of abdominal obesity in combination with hypertriglyceridemia was determined in apparently healthy young and middle-aged individuals with LV DD after 20 years of follow-up. The development of DD and LV remodeling in obesity is associated with an increase in blood volume, low-grade inflammation, insulin resistance, activation of the sympathoadrenal and the renin-angiotensin-aldosterone systems [21].

At the initial examination, we did not find an association between the level of NT-proBNP and the LV diastolic filling parameters, in patients with T2DM, which is consistent with the literature data [22]. But the baseline level of NT-proBNP was correlated with LV DD in the long-term follow-up period. An increase in NT-proBNP > 31.2 pg/ml predicted the presence of LV DD in patients with T2DM after 8.8 ± 0.72 years of follow-up with a sensitivity of 66.7% and a specificity of 100%. The higher specificity compared to sensitivity shows the advantage of the negative predictive value of the biomarker, which was also shown in a meta-analysis of 51 studies on the role of NT-proBNP in the diagnosis of LV DD or CHFpEF [23]. The logistic regression analysis revealed a high prognostic significance of an increase in the baseline level of NT-proBNP in combination with an increase in the baseline BMI and LVMI.

ХСНсФВ имеют уровень NT-proBNP ниже диагностического, что может быть связано с высокой частотой ожирения, которое приводит к снижению показателей данного биомаркера [16, 17]. Вместе с тем при СД2 уровень NT-proBNP может повышаться, что, вероятно, связано с высокой распространенностью субклинической сердечно-сосудистой патологии [18]. Нарушение функции почек приводит к повышению BNP и NT-proBNP [19].

В исследовании M. Mosca et al. показана ассоциация NT-BNP, воспалительных биомаркеров, компонентов метаболического синдрома, уровня систолического и диастолического АД с ДД ЛЖ у пациентов с метаболическим синдромом среднего возраста [20]. В другой работе определена взаимосвязь абдоминального ожирения в сочетании с гипертриглицеридемией у практически здоровых людей молодого и среднего возраста с ДД ЛЖ через 20 лет наблюдения. Развитие ДД и ремоделирование ЛЖ при ожирении связано с увеличением объема крови, воспалением низкого уровня, инсулинорезистентностью, активацией симпатoadреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [21].

При первоначальном обследовании больных СД2 мы не обнаружили взаимосвязь уровня NT-proBNP с параметрами, характеризующими диастолическое наполнение ЛЖ, что согласуется с данными литературы [22]. Но исходный уровень NT-proBNP был взаимосвязан с ДД ЛЖ в отдаленном периоде наблюдения. Увеличение NT-proBNP > 31.2 пг/мл предсказывало наличие ДД ЛЖ у больных СД2 через 8.8 ± 0.72 года наблюдения с чувствительностью 66.7 % и специфичностью 100 %. Более высокая специфичность по сравнению с чувствительностью показывает преимущество отрицательного предсказательного значения биомаркера, что также было показано в метаанализе 51 исследования по изучению роли NT-proBNP в диагностике ДД ЛЖ или ХСНсФВ [23]. При проведении логистического регрессионного анализа выявлена высокая прогностическая значимость повышения исходного уровня NT-proBNP в комбинации с увеличением исходного ИМТ и ИММЛЖ.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Небольшой объем выборки уменьшает статистическую значимость полученных результатов. ЭхоКГ параметры оценки диастолической функции ЛЖ у больных СД2 отличались исходно и через 10 лет наблюдения. Уровень NT-proBNP

STUDY LIMITATIONS

A small sample size reduces statistical significance of the results obtained. The echocardiographic parameters for assessing LV diastolic function in patients with T2DM differed at baseline and after 10 years of the follow-up. The level of NT-proBNP was measured once – during the initial examination of patients with T2DM, so its variability over time is unknown, as well as the association of the current biomarker level with LV DD. Therefore, further research in this direction is needed.

CONCLUSION

The presence of left ventricular diastolic dysfunction in the long-term follow-up period in patients with type 2 diabetes mellitus is associated with the increased level of NT-proBNP at baseline, especially in combination with the baseline increase in left ventricular mass index and body mass index; meanwhile the level of NT-proBNP over 31.2 pg/ml can be considered as a prognostic marker of left ventricular diastolic dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus after 8.8 ± 0.72 years of follow-up, with a sensitivity of 66.7% and specificity of 100%.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

оценивался однократно при первоначальном обследовании больных СД2, поэтому неизвестна его изменчивость с течением времени, а также ассоциация текущего уровня биомаркера с ДД ЛЖ. Поэтому необходимы дальнейшие исследования в данном направлении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие диастолической дисфункции левого желудочка в отдаленном периоде наблюдения у больных сахарным диабетом типа 2 взаимосвязано с исходным увеличением уровня NT-proBNP, особенно в сочетании с исходным увеличением индекса массы миокарда левого желудочка и индекса массы тела, при этом уровень NT-proBNP более 31.2 пг/мл может рассматриваться как прогностический маркер диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом типа 2 через 8.8 ± 0.72 года наблюдения с чувствительностью 66.7 % и специфичностью 100 %.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. 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. DOI: 10.14341/DM12759.
2. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Рос. кардиол. журн. 2020;25(11):311-374. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
3. Nishimura R.A., Borlaug B.A. Diastology for the clinician // J. Cardiol. 2019;73(6):445-452. DOI: 10.1016/j.jjcc.2019.03.002.
4. Nagueh S.F. Left ventricular diastolic function: understanding pathophysiology, diagnosis, and prognosis with echocardiography // JACC Cardiovasc. Imaging. 2020;13(2):228-244. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.10.038.
5. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2016;29(4):277-314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
6. Echouffo-Tcheugui J.B., Erqou S., Butler J., Yancy C.W., Fonarow G.C. Assessing the risk of progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to overt heart failure: a systematic overview and meta-analysis // JACC Heart Fail. 2016;4(4):237-248. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.09.015.
7. Ladeiras-Lopes R., Araújo M., Sampaio F., Leite-Moreira A., Fontes-Carvalho F. The impact of diastolic dysfunction as a predictor of cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis // Rev. Port. Cardiol. 2019;38(11):789-804. DOI: 10.1016/j.repc.2019.03.007.
8. Ravassa S., Kuznetsova T., Varo N. et al. Biomarkers of cardiomyocyte injury and stress identify left atrial and left ventricular remodelling and dysfunction: a population-based study // Int. J. Cardiol. 2015;185:177-185. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.046.
9. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр) (утверждены конференцией ОССН 15 декабря 2009 года) // Сердечная недостаточность. 2010;11(1)(57):3-62.
10. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr. 2015;28(1):1-39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
11. Бондарь И.А., Демин А.А., Шабельникова О.Ю. Состояние сердца и сосудов при кардиоваскулярной форме автономной нейропатии у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2014;2:41-46. DOI: 10.14341/DM2014241-46.
12. Сумин А.Н., Осокина А.В., Щеглова А.В., Фролова С.А., Барбараш О.Л. Оценка сердечно-сосудистого индекса у больных с

REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. 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. DOI: 10.14341/DM12759. (In Russ.)
2. 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):311-374. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083. (In Russ.)
3. Nishimura R.A., Borlaug B.A. Diastology for the clinician. *J. Cardiol*. 2019;73(6):445-452. DOI: 10.1016/j.jjcc.2019.03.002.
4. Nagueh S.F. Left ventricular diastolic function: understanding pathophysiology, diagnosis, and prognosis with echocardiography. *JACC Cardiovasc. Imaging*. 2020;13(2):228-244. DOI: 10.1016/j.jcmg.2018.10.038.
5. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2016;29(4):277-314. DOI: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
6. Echouffo-Tcheugui J.B., Erqou S., Butler J., Yancy C.W., Fonarow G.C. Assessing the risk of progression from asymptomatic left ventricular dysfunction to overt heart failure: a systematic overview and meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2016;4(4):237-248. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.09.015.
7. Ladeiras-Lopes R., Araújo M., Sampaio F., Leite-Moreira A., Fontes-Carvalho F. The impact of diastolic dysfunction as a predictor of cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. *Rev. Port. Cardiol*. 2019;38(11):789-804. DOI: 10.1016/j.repc.2019.03.007.
8. Ravassa S., Kuznetsova T., Varo N. et al. Biomarkers of cardiomyocyte injury and stress identify left atrial and left ventricular remodelling and dysfunction: a population-based study. *Int. J. Cardiol*. 2015;185:177-185. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.046.
9. National recommendations of VNOK and SSHF on the diagnosis and treatment of chronic heart failure (third review) (approved by OSSN Conference on December 15, 2009). *Heart Failure*. 2010;11(1)(57):3-62. (In Russ.)
10. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J. Am. Soc. Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39. DOI: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
11. Bondar I.A., Demin A.A., Shabelnikova O.Yu. Morphological and functional parameters of the heart and vessels in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetes Mellitus*. 2014;2:41-46. DOI: 10.14341/DM2014241-46. (In Russ.)
12. Sumin A.N., Osokina A.V., Shcheglova A.V., Frolova S.A., Barbarash O.L. Assessment of cardio-ankle vascular index in patients with coronary artery disease

- ИБС с различным типом диастолической дисфункции левого желудочка // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2016;2:51-58. DOI: 10.17802/2306-1278-2016-2-51-58.
13. Almeida J.G., Fontes-Carvalho R., Sampaio F. et al. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2018;19(4):380-386. DOI: 10.1093/ehjci/jex252.
14. Wan S.H., Pumerantz A.S., Dong F., Ochoa C., Chen H.H. Comparing the influence of 2009 versus 2016 ASE/EACVI diastolic function guidelines on the prevalence and echocardiographic characteristics of preclinical diastolic dysfunction (stage B heart failure) in a Hispanic population with type 2 diabetes mellitus // *J. Diabetes Complications*. 2019;33(8):579-584. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2019.04.015.
15. Agrawal V., Byrd 3rd B.F., Brittain E.L. Echocardiographic evaluation of diastolic function in the setting of pulmonary hypertension // *Pulm. Circ.* 2019;9(1):2045894019826043. DOI: 10.1177/2045894019826043.
16. Choi H.I., Lee M.Y., Oh B.K. et al. Effects of age, sex, and obesity on N-terminal pro B-type natriuretic peptide concentrations in the general population // *Circ. J.* 2021;85(5):647-654. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-1104.
17. Buckley L.F., Canada J.M., Del Buono M.G. et al. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction // *ESC Heart Fail.* 2018;5(2):372-378. DOI: 10.1002/ehf2.12235.
18. 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.
19. Mueller C., McDonald K., de Boer R.A. et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations // *Eur. J. Heart Fail.* 2019;21(6):715-731. DOI: 10.1002/ehf.1494.
20. Mocan M., Anton F., Suciu Ș. et al. Multimarker assessment of diastolic dysfunction in metabolic syndrome patients // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2017;15(10):507-514. DOI: 10.1089/met.2017.0060.
21. Chau K., Girerd N., Magnusson M. et al. Obesity and metabolic features associated with long-term developing diastolic dysfunction in an initially healthy population-based cohort // *Clin. Res. Cardiol.* 2018;107(10):887-896. DOI: 10.1007/s00392-018-1259-6.
22. Nah E.H., Kim S.Y., Cho S., Kim S., Cho H.I. 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.
23. Remmelzwaal S., van Ballegooijen A.J., Schoonmade L.J. et al. Natriuretic peptides for the detection of diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction – a systematic review and meta-analysis // *BMC Med.* 2020;18(1):290. DOI: 10.1186/s12916-020-01764-x.
- with a different type of diastolic dysfunction of the left ventricle. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2016;2:51-58. DOI: 10.17802/2306-1278-2016-2-51-58. (In Russ.)
13. Almeida J.G., Fontes-Carvalho R., Sampaio F. et al. Impact of the 2016 ASE/EACVI recommendations on the prevalence of diastolic dysfunction in the general population. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*. 2018;19(4):380-386. DOI: 10.1093/ehjci/jex252.
14. Wan S.H., Pumerantz A.S., Dong F., Ochoa C., Chen H.H. Comparing the influence of 2009 versus 2016 ASE/EACVI diastolic function guidelines on the prevalence and echocardiographic characteristics of pre-clinical diastolic dysfunction (stage B heart failure) in a Hispanic population with type 2 diabetes mellitus. *J. Diabetes Complications*. 2019;33(8):579-584. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2019.04.015.
15. Agrawal V., Byrd 3rd B.F., Brittain E.L. Echocardiographic evaluation of diastolic function in the setting of pulmonary hypertension. *Pulm. Circ.* 2019;9(1):2045894019826043. DOI: 10.1177/2045894019826043.
16. Choi H.I., Lee M.Y., Oh B.K. et al. Effects of age, sex, and obesity on N-terminal pro B-type natriuretic peptide concentrations in the general population. *Circ. J.* 2021;85(5):647-654. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-1104.
17. Buckley L.F., Canada J.M., Del Buono M.G. et al. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail.* 2018;5(2):372-378. DOI: 10.1002/ehf2.12235.
18. 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.
19. Mueller C., McDonald K., de Boer R.A. et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur. J. Heart Fail.* 2019;21(6):715-731. DOI: 10.1002/ehf.1494.
20. Mocan M., Anton F., Suciu Ș. et al. Multimarker assessment of diastolic dysfunction in metabolic syndrome patients. *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2017;15(10):507-514. DOI: 10.1089/met.2017.0060.
21. Chau K., Girerd N., Magnusson M. et al. Obesity and metabolic features associated with long-term developing diastolic dysfunction in an initially healthy population-based cohort. *Clin. Res. Cardiol.* 2018;107(10):887-896. DOI: 10.1007/s00392-018-1259-6.
22. Nah E.H., Kim S.Y., Cho S., Kim S., Cho H.I. 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.
23. Remmelzwaal S., van Ballegooijen A.J., Schoonmade L.J. et al. Natriuretic peptides for the detection of diastolic dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction – a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2020;18(1):290. DOI: 10.1186/s12916-020-01764-x.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гражданкина Дарья Владимировна – ассистент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Демин Александр Аристархович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Бондарь Ирина Аркадьевна – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия.

Иванов Сергей Владимирович – канд. мед. наук, врач отделения функциональной диагностики ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия.

ABOUT THE AUTHORS

Darya V. Grazhdankina – Assistant, Department of Endocrinology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Alexandr A. Demin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Hospital Therapy, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Irina A. Bondar – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, Department of Endocrinology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Sergey V. Ivanov – Cand. Sci. (Med.), Physician, Department of Functional Diagnostics, Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia.

