

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

О. Н. Василькова ¹, Т. В. Мохорт ², И. Г. Савастеева ³,
И. Ю. Пчелин ⁴, Ю. И. Ярец ³, Л. Е. Коротаева ³

¹ Гомельский государственный медицинский университет

Беларусь, 246000 г. Гомель, ул. Ланге, 5

² Белорусский государственный медицинский университет

Беларусь, 220116 г. Минск, пр. Дзержинского, 83

³ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека

Беларусь, 246000 г. Гомель, ул. Ильича, 290

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет

Россия, 199034 г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

✉ Василькова Ольга Николаевна — olga.n.vasilkova@gmail.com

Введение. Ассоциация сахарного диабета (СД) и хронической сердечной недостаточности (ХСН) обусловлена общими патофизиологическими процессами, определяющими прогноз течения и прогрессирование обоих заболеваний. В связи с чем, нами были изучены факторы прогрессирования ХСН и предложена математическая модель для оценки прогнозирования риска развития ХСН, которая может быть применена в реальной клинической практике.

Пациенты и методы. Обследованы 316 пациентов с СД 2 типа. Медиана возраста составила 68 (63; 74) лет. Всем пациентам определяли уровни цистатина С, гомоцистеина, интерлейкина-6, соотношение альбумин/креатинин. Для оценки эффективности данной модели был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с СД 2 типа («тестовая выборка»). Дискриминантная мощность (ROC) модели на новых случаях ХСН составила 0,91 (0,87;1,00), что свидетельствует о высокой прогностической способности данного метода.

Результаты. Построена модель, позволяющая прогнозировать вероятность развития ХСН у пациентов с СД 2 типа (чувствительность 76,2%, специфичность 73,3%).

Заключение. Применение регрессионного уравнения позволит более точно прогнозировать вероятность развития ХСН у пациентов с СД 2 типа и в будущем выбирать оптимальную тактику ведения таких пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, прогноз, хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Василькова О.Н., Мохорт Т.В., Савастеева И.Г., Пчелин И.Ю., Ярец Ю.И., Коротаева Л.Е. *Прогнозирование риска хронической сердечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Juvenis scientia. 2021. Том 7. № 5. С. 19-27. DOI: 10.32415/jscientia_2021_7_5_19-27.*

RISK PREDICTION OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES

V. M. Vasilkova ¹, T. V. Mokhort ², I. G. Savasteeva ³,
I. Yu. Pchelin ⁴, Yu. I. Yarets ³, L. E. Korotaeva ³

¹Gomel State Medical University

5 Lange St., 246000 Gomel, Belarus

²Belarusian State Medical University

83 Dzerzhinski Ave., 220116 Minsk, Belarus

³The Republican Research Center for Radiation Medicine and Human Ecology

290 Ilycha St., 246000 Gomel, Belarus

⁴Saint Petersburg State University

7-9, Universitetskaya Emb., 199034 Saint Petersburg, Russia

✉ Vasilkova Volha – olga.n.vasilkova@gmail.com

Introduction. Diabetes mellitus and chronic heart failure (CHF) occur concomitantly, and each disease independently increases the risk for the other. In this connection, we studied the factors associated with CHF progression and proposed a mathematical model for assessing the prediction of the risk of CHF development, which can be applied in real clinical practice.

Patients and methods. A total of 316 patients with DT2 were examined. The median age was 68 (63; 74) years. The levels of cystatin C, homocysteine, interleukin-6, and albumin/creatinine ratio were assessed in all patients with DT2. To evaluate the efficacy of this model, a retrospective analysis of patients' medical records was carried out ("test sample"). The discriminant power (ROC) of the model in new cases of CHF was 0.91 (0.87; 1.00). Thus, it indicates a high predictive power of this method.

Results. A model has been built to predict the likelihood of developing CHF in patients with DT2 (sensitivity 76.2%, specificity 73.3%).

Conclusions. This model will allow for accurate prediction of the likelihood of developing CHF in patients with DT2. Further studies are needed to use it for choosing the optimal tactics for managing these patients.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, prognosis, chronic heart failure.

For citation: Vasilkova VM, Mokhort TV, Savasteeva IG, Pchelin IYu, Yarets Yul, Korotaeva LE. *Risk prediction of chronic heart failure in patients with type 2 diabetes*. *Juvenis scientia*. 2021;7(5):19-27. DOI: 10.32415/jscientia_2021_7_5_19-27.

Актуальность изучения хронической сердечной недостаточности (ХСН) у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа обусловлена широкой распространенностью этих заболеваний. СД 2 типа рассматривают как независимый фактор риска ХСН, что было продемонстрировано еще во Фремингемском исследовании, где риск развития ХСН в возрастной группе 45-74 лет при СД оказался выше, по сравнению с общей популяцией [1]. Согласно эпидемиологическим данным, риск развития сердечной недостаточности у пациентов с СД в 2,5 раза выше, чем в общей популяции [2, 3].

Ассоциация СД с ХСН не случайна и обусловлена взаимоотношающимися мультисистемными нарушениями. Основу взаимосвязей между СД с ХСН составляют такие общие патофизиологические процессы, как нейрогуморальная активация, эндотелиальная дисфункция и оксидативный стресс. Как при ХСН, так и при СД сердце, печень и почки являются главными органами-мишенями поражения, определяющими прогноз течения и прогрессирование обоих заболеваний. Присутствие специфических метаболических нарушений, присущих СД (гипергликемии, инсулинорезистентности, дисрегуляции липидного метаболизма, повышения уровня циркулирующих свободных жирных кислот, а также выраженных нарушений микроциркуляторного русла), способствует быстрому и необратимому прогрессированию поражения органов-мишеней.

Продemonстрировано, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) при СД 2 типа развивается в более молодом возрасте, с одинаковой частотой у мужчин и у женщин, и сопряжена с трудностями в диагностике, поскольку сочетание данных заболеваний приводит к более частому бессимптомному течению ИБС, вплоть до развития безболевого инфаркта миокарда [4]. Пациенты с СД 2 типа имеют более тяжелое течение ИБС, чаще страдают трехсосудистым коронарным поражением, нередко с вовлечением дистальных сегментов арте-

рий [5]. Кроме того, для них характерен высокий риск внезапной смерти и высокая частота развития осложнений (кардиогенного шока, ХСН, нарушений сердечного ритма).

Высокая частота коронарной смерти среди пациентов с СД обусловлена, прежде всего, объективными трудностями ранней диагностики ИБС. Классические признаки стенокардии зачастую появляются у пациентов с СД уже при наличии выраженного поражения коронарной системы. Диабетическая автономная нейропатия и ранняя десимпатизация миокарда приводят к высокой распространенности (30-48%) безболевых и атипичных вариантов течения ИБС при СД [6, 7].

Существуют и объективные трудности в диагностике ИБС с помощью электрокардиографии (ЭКГ). Снижение возможностей выявления ишемии миокарда с помощью ЭКГ у пациентов с СД можно объяснить нарушением формирования трансмембранного потенциала действия. Предполагается, что сдвиги углеводного обмена приводят к изменению мембранных транспортных потоков электролитов, формирующих потенциал действия. Кроме того, сахароснижающие препараты из группы производных сульфонилмочевины, воздействуя на калиевые каналы миоцитов, также влияют на процесс формирования трансмембранного потенциала действия [8].

На сегодняшний день эпидемиологические данные указывают на преобладание среди пациентов с СД 2 типа сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (ХСН-сФВ) [9, 10], а стратификация риска в данной группе остается актуальной и малоизученной проблемой [11, 12, 13]. Сочетание СД 2 типа и ХСН является распространенным синдромом, характеризующимся повышенным риском таких клинически значимых событий, как потребность в госпитализации и кардиоваскулярная смерть. От четверти до трети всех пациентов, включаемых в клинические исследования, в которых тестируются вмешательства при сердечной недостаточности, имеют СД 2 типа. Потенциал в улучшении

прогноза у пациентов с сочетанием СД 2 типа и ХСН лежит как в области развития технологий прогнозирования и управления ХСН, так и в применении сахароснижающих средств с благоприятным профилем кардиоваскулярной безопасности. В связи с этим нами были изучены факторы прогрессирования ХСН и предложена математическая модель для оценки прогнозирования риска развития ХСН, которая может быть применена в реальной клинической практике.

Цель исследования — разработать модель прогнозирования риска развития ХСН у пациентов с СД 2 типа.

Пациенты с методами. Для решения поставленной цели на базе эндокринологического отделения «Республиканского научно-практического центра радиационной медицины и экологии человека» (г. Гомель, Республика Беларусь) было обследовано 316 пациентов с СД 2 типа. Медиана возраста составила 68 (63; 74) лет.

Лабораторное исследование включало оценку уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и липидного спектра крови (общий холестерин, триглицериды).

Определение цистатина С в сыворотке крови проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе «Architect c8000» («ABBOTT», США) с использованием стандартного набора (референсные значения: 0,40-0,99 мг/л). Содержание сывороточного уровня С-реактивного белка (СРБ) определялось методом иммунотурбидиметрии на биохимическом анализаторе «Architect c8000» («ABBOTT», США) наборами BioSystems S.A., Барселона, Испания), референсные значения для взрослых: 0-5 мг/л. Определение уровня гомоцистеина проводили методом иммуноферментного твердофазного анализа (ELISA) с использованием набора реактивов «Axis-Shield Diagnostics Limited» (Англия). За нормальный уровень гомоцистеина принимали значения у женщин от 5 до 12 мкмоль/л, у мужчин — от 5 до 15 мкмоль/л натошак. Экскрецию альбумина с мочой, соотношение альбумин/креатинин

(А/К) определяли в утренней порции мочи иммунотурбидиметрическим методом с использованием стандартного набора на автоматическом анализаторе Beckman Coulter по методике производителя. Интерлейкин-6 (ИЛ-6) определяли на автоматическом лабораторном анализаторе Cobas 6000 для иммунологических и фотометрических тестов Roche Diagnostics (Германия) с использованием оригинальных тест-систем, референсные значения: до 7 нг/мл.

Для анализа полученных результатов использовался пакет прикладных программ SPSS 22.0. Оценка нормальности распределения признаков проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Принимая во внимание, что числовые значения отличались от нормального распределения, были использованы методы непараметрической статистики. Данные представлены в формате Me ($q^1; q^3$). Отбор предикторов проведен методом двойного логарифмирования. Балльная шкала была получена методом категориальной регрессии с последующим определением критических точек отсечения методом ROC-анализа. Относительные риски развития были рассчитаны в статистической среде WinPeri.

Результаты. Исходя из критериев диагностики ХСН с сохраненной фракцией выброса (анамнез заболевания (ИБС, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек), фракция выброса левого желудочка $\geq 50\%$, повышенные уровни натрийуретических пептидов, гипертрофия левого желудочка по данным эхокардиографии) мы разделили пациентов на 2 группы: с ХСН-сФВ (ХСН=1) и без ХСН (ХСН=0).

Результаты клинико-лабораторного обследования представлены в таблице 1.

Пациенты были сопоставимы по возрасту, массе тела, уровню HbA1c и общему холестерину. Уровни цистатина С, С-реактивного белка, гомоцистеина, ИЛ-6, А/К и триглицеридов были значимо выше у пациентов с ХСН.

Корреляционный анализ выявил значимую положительную связь между уровнями циста-

Таблица 1

Результаты клинико-лабораторного обследования пациентов с СД 2 типа

Показатель	ХСН=0			ХСН=1			Тест Манна-Уитни	
	Me	Квартиль		Me	Квартиль		Z	p
		1	3		1	3		
Возраст, лет	64	60	70	68	63	74	-4,03	0,06
Масса тела, кг	87	71	96	80	72	92,00	-6,17	0,29
ИМТ, кг/м ²	30,63	26,03	35,16	30,29	25,28	35,00	-6,21	0,18
Цистатин С, мг/л	0,87	0,78	0,98	2,32	2,09	3,23	-10,74	<0,0001
С-реактивный белок, мг/л	2,80	2,40	4,80	6,20	3,20	9,30	-6,77	<0,0001
Гомоцистеин, мкмоль/л	9,20	7,35	22,25	22,50	9,50	25,60	-6,97	<0,0001
Интерлейкин-6, мг/мл	2,70	2,50	2,94	4,20	2,70	20,90	-7,49	<0,0001
А/К, мг/ммоль	3,13	2,53	7,60	22,70	5,20	28,70	-7,49	<0,0001
HbA1C, %	8,55	7,60	9,50	8,50	7,40	9,30	-4,44	0,19
Общий холестерин, ммоль/л	5,10	4,50	5,90	5,29	4,60	6,20	-4,31	0,07
Триглицериды, ммоль/л	1,40	1,02	2,14	1,85	1,40	2,48	-6,19	<0,05

тина С и гомоцистеином ($r_s=0,46$; $p<0,05$), С-реактивным белком ($r_s=0,48$; $p<0,05$), интерлейкином-6 ($r_s=0,48$; $p<0,05$) с А/К ($r_s=0,49$; $p<0,05$). Уровень гомоцистеина положительно коррелировал с уровнем интерлейкина-6 ($r_s=0,37$; $p<0,05$) с А/К ($r_s=0,26$; $p<0,05$).

Возраст пациента значимо увеличивал ($b=0,58$) риск развития ХСН: $\text{Exp}(b)=1,06$ ($1,04\div 1,09$); $p<0,01$. Критической точкой отсечения возраста определен показатель 61 год (чувствительность и специфичность составили 0,80 и 0,68 соответственно). В возрасте старше 61 года относительный риск (ОР) ХСН составил 1,80 (95%ДИ=1,08÷3,01), $p<0,05$.

Риск развития ХСН также зависел от длительности СД 2 типа ($b=0,54$): $\text{Exp}(b)=1,06$ ($1,03\div 1,08$); $p<0,01$. Критической точкой отсечения стажа заболевания определен показатель 6 лет (чувствительность и специфичность составили 0,80 с 0,62 соответственно). Изменения ОР ХСН не были статистически значимыми.

С ростом цистатина С риск развития ХСН значимо повышался ($b=1,60$): $\text{Exp}(b)=4,93$

($3,51\div 6,93$); $p<0,0001$. Критической точкой отсечения цистатина С определен показатель 0,80 мг/л (чувствительность и специфичность составили 0,94 и 0,68 соответственно). При уровне цистатина С выше 0,80 мг/л ОР ХСН составил 7,35 (95%ДИ=3,50÷15,41), $p<0,0001$.

Рост С-реактивного белка ($b=0,07$) значимо увеличивал риск развития ХСН: $\text{Exp}(b)=1,08$ ($1,04\div 1,12$); $p<0,01$. Критической точкой отсечения С-реактивного белка определен показатель на уровне 3,1 мг/л (чувствительность и специфичность составили 0,77 и 0,60 соответственно). При уровне С-реактивного белка выше 3,10 мг/л ОР ХСН составил 1,79 (95%ДИ=1,13÷2,82), $p<0,008$.

Нами было установлено значимое влияние гомоцистеина ($b=0,08$) на риск развития ХСН: $\text{Exp}(b)=1,09$ ($1,06\div 1,12$); $p<0,01$. Критической точкой отсечения уровня гомоцистеина определен показатель — 9,71 мкмоль/л (чувствительность и специфичность составили 0,73 с 0,58 соответственно). При уровне гомоцистеина выше 9,71 мкмоль/л ОР ХСН составил 4,32 (95%ДИ=2,68÷6,97), $p<0,0001$.

Таблица 2

Балльная оценка предикторов развития ХСН при СД 2 типа

Показатель	Условное обозначение	Результаты категориальной регрессии			Результаты ROC-анализа		
		b	Важность	Балл	Критическая точка	Чувствительность	Специфичность
Возраст, годы	В	0,58	0,059	6	≥61,0	0,79	0,68
Длительность СД 2, годы	ДСД2	0,54	0,030	3	≥6,00	0,80	0,62
Цистатин С, мг/л	ЦисС	1,60	0,450	45	≥0,8	0,94	0,68
С-реактивный белок, мг/л	СРБ	0,07	0,068	7	≥3,01	0,77	0,50
Гомоцистеин, мкмоль/л	ГЦ	0,08	0,128	13	≥9,71	0,73	0,50
Интерлейкин-6, мг/мл	ИЛ-6	0,13	0,119	12	≥2,80	0,72	0,53
А/К, мг/ммоль	А/К	0,07	0,141	14	≥3,00	0,82	0,51

Рост уровня интерлейкина-6 ($b=0,13$) также был ассоциирован с увеличением риска развития ХСН: (Exp (b)=1,14 (1,08÷1,20); $p<0,01$). Критическая точка отсечения составила 2,80 мг/мл (чувствительность — 0,72; специфичность — 0,65). При уровне интерлейкина-6 выше 2,80 мг/мл ОР ХСН составил 4,46 (95%ДИ=2,77÷7,18), $p<0,0001$.

Рост соотношения альбумин/креатинин ($b=0,07$) сопровождался увеличением риска развития ХСН: (Exp (b)=1,07 (1,05÷1,09); $p<0,05$). Критическая точка отсечения составила 3,00 (чувствительность — 0,82; специфичность — 0,51). При соотношении альбумин/креатинин выше 3,00 мг/ммоль ОР ХСН составил 4,56 (95%ДИ=2,72÷6,65); $p<0,0001$.

С целью выявления признаков, влияющих на развитие ХСН у исследуемых пациентов с СД 2 типа, был проведен логистический регрессионный анализ полученных данных. В модель были включены предикторы, изолированное влияние которых на развитие ХСН было определено как значимое ($p<0,05$) или как устойчивая тенденция ($<0,10$). Методом категориальной регрессии был определен суммарный вклад каждого предиктора — показатель важности. Балльная оценка была по-

лучена путем умножения коэффициента важности на 100 с округлением до целого числа (таблица 2).

Проводился расчет риска развития ХСН (Σ) у пациентов с СД 2 типа путем вычисления суммы баллов по формуле:

$$\Sigma = В + ДСД2 + ЦисС + СРБ + ГЦ + ИЛ-6 + А/К,$$

Сумма баллов ($\Sigma \geq 77$) явилась критерием прогноза высокого риска ХСН (рисунок 1).

Чувствительность и специфичность метода составили 76,2% и 73,3%, соответственно. ОР ХСН при сумме $\Sigma \geq 77$ составил 7,48 (95%ДИ=2,56-15,69), $p<0,0001$.

Для оценки эффективности данной модели нами был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов с СД 2 типа («тестовая выборка»). Из 57 пациентов указанной выборки вероятность развития ХСН была рассчитана для 44 случаев (у 13 пациентов значения одного или более использованных в модели признаков отсутствовали). Дискриминантная мощность (ROC) модели на новых случаях ХСН составила 0,91 (0,87;1,00), что свидетельствует о высокой прогностической способности данного метода.

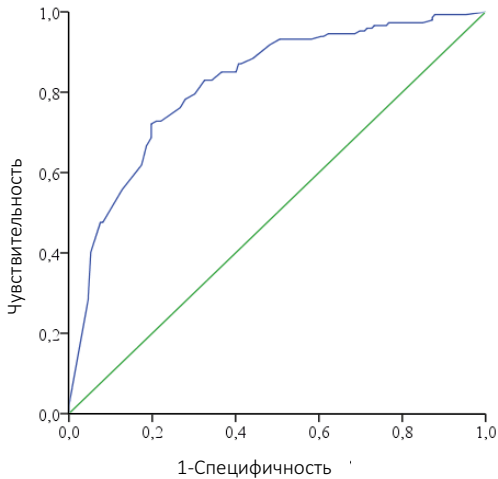


Рисунок 1. Результаты ROC-анализа переменной суммы баллов для оценки риска развития ХСН

Пример 1. Пациент Б., возраст 62 года, длительность СД 2 — типа 3 года, уровень цистатина С — 0,83 мг/л, С-реактивного белка — 0,65 мг/л, гомоцистеина — 8,3 мкмоль/л, интерлейкина-6 — 2,82 мг/мл, А/К — 28,95 мг/

ммоль, в анамнезе артериальная гипертензия, уровни натрийуретических пептидов: BNP<35 пг/мл и NT-proBNP<125 нг/мл.

Выбранные показатели пациента Б. вносятся в таблицу 3 для расчета риска развития ХСН при СД 2 типа.

Рассчитывается сумма баллов (Σ) для 7 показателей согласно таблице 3:

$$\begin{aligned} \Sigma &= \Sigma = B + \text{ДСД2} + \text{ЦисС} + \text{СРБ} + \text{ГЦ} + \text{ИЛ-6} + \text{А/К} \\ &= 6 + 0 + 45 + 0 + 0 + 12 + 14 = 77 \end{aligned}$$

Полученное значение $\Sigma \geq 77$ свидетельствует о высоком риске развития ХСН в будущем. При повторном обследовании данного пациента спустя 6 лет определены показатели пациента ВПН = 43 пг/мл с NT-proBNP = 185 нг/мл, по данным Эхо-КГ фракция выброса составила 64%. Исходя из критериев диагностики ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСН-сФВ) (анамнез заболевания (ИБС, артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек), фракция выброса левого желудочка $\geq 50\%$, по-

Таблица 3

Балльная оценка значений показателей для расчета риска развития ХСН

Анализируемый показатель	Условное обозначение	Критерий оценки	Показатель пациента	Баллы
Возраст, годы	В	≥ 61	68	6
		<61		
Длительность СД 2, годы	ДСД2	≥ 6	3	0
		<6		
Цистатин С, мг/л	ЦисС	$\geq 0,8$	0,83	45
		$<0,8$		
С-реактивный белок, мг/л	СРБ	$\geq 3,01$	0,65	0
		$<3,01$		
Гомоцистеин, мкмоль/л	ГЦ	$\geq 9,71$	8,3	0
		$<9,71$		
Интерлейкин-6, мг/мл	ИЛ-6	$\geq 2,80$	2,82	12
		$<2,80$		
Соотношение А/К, мг/ммоль	А/К	$\geq 3,00$	28,95	14
Сумма (Σ)				77

вышенные уровни натрийуретических пептидов, гипертрофия левого желудочка по данным эхокардиографии) у данного пациента можно диагностировать ХСН-сФВ [14].

Заключение. В результате проведенного регрессионного анализа возраст, длительность СД 2 типа, цистатин С, С-реактивный белок, гомоцистеин, интерлейкин-6 и А/К определены как факторы, ассоциированные с развитием ХСН у пациентов с СД 2 типа.

Разработана математическая модель, которая обладает чувствительностью 76%, специфичностью 73% и позволяет оценить вероятность развития ХСН у пациентов с СД 2 типа.

Заявление о конфликте интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии финансирования.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. *Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study.* Am J Cardiol. **1974**;34(1):29-34. DOI: 10.1016/0002-9149(74)90089-7
2. Camafort M. *What's new in heart failure in the patient with type 2 diabetes?* Endocrinol Nutr. **2015**;62(7):350-355. DOI: 10.1016/j.endonu.2015.06.004
3. Campbell P, Krim S, Ventura H. *The Bi-directional Impact of Two Chronic Illnesses: Heart Failure and Diabetes — A Review of the Epidemiology and Outcomes.* Card Fail Rev. **2015**;1(1):8-10. DOI: 10.15420/cfr.2015.01.01.8
4. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., и др. *Национальные рекомендации ВНОК И ОССН по диагностике и лечению ХСН (третий пересмотр)* // Журнал сердечная недостаточность. **2010**. Т. 11. № 1(57). С. 3-62. [Mareev VYu, Ageev FT, Arutyunov GP, et al. *National recommendations of VNOK and SSHF on the diagnostics and treatment of chronic heart failure (third review).* Russian Heart Failure Journal. **2010**;11(1):3-62. (in Russ)].
5. Акчурин Р.С., Власова Э.Е., Мершин К.В. *Сахарный диабет и хирургическое лечение ишемической болезни сердца* // Вестник Российской академии медицинских наук. **2012**. Т. 67. № 1. С. 14-19. [Akchurin RS, Vlasova EE, Mershin KV. *Diabetes mellitus and surgical treatment of coronary heart disease.* Annals of the Russian academy of medical sciences. **2012**;67(1):14-19. (in Russ)]. DOI: 10.15690/vramn.v67i1.104
6. Agashe S, Petak S. *Cardiac Autonomic Neuropathy in Diabetes Mellitus.* Methodist Debaquey Cardiovasc J. **2018**;14(4):251-256. DOI: 10.14797/mdcj-14-4-251
7. Valensi P, Meune C. *Congestive heart failure caused by silent ischemia and silent myocardial infarction: Diagnostic challenge in type 2 diabetes. Kongestive Herzinsuffizienz durch stumme Ischämie und stummen Herzinfarkt : Diagnostische Herausforderung bei Typ-2-Diabetes.* Herz. **2019**;44(3):210-217. DOI: 10.1007/s00059-019-4798-3
8. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. *2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR).* Eur Heart J. **2016**;37(29):2315-2381. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
9. Seferović PM, Paulus WJ. *Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes.* Eur Heart J. **2015**;36(27):1718-1727. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv134
10. Seferović PM, Petrie MC, Filippatos GS, et al. *Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology.* Eur J Heart Fail. **2018**;20(5):853-872. DOI: 10.1002/ejhf.1170

11. Guja C, Miulescu RD. *Heart Failure in Type 2 Diabetes — The “Forgotten” Complication*. Rom J Diabetes Nutr Metab Dis. **2018**;25(2):123-130. DOI: 10.2478/rjdnmd-2018-0014
12. McMurray JJ, Gerstein HC, Holman RR, Pfeffer MA. *Heart failure: a cardiovascular outcome in diabetes that can no longer be ignored*. Lancet Diabetes Endocrinol. **2014**;2(10):843-851. DOI: 10.1016/S2213-8587(14)70031-2
13. Dei Cas A, Khan SS, Butler J, et al. *Impact of diabetes on epidemiology, treatment, and outcomes of patients with heart failure*. JACC Heart Fail. **2015**;3(2):136-145. DOI: 10.1016/j.jchf.2014.08.004
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. *2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC*. Eur Heart J. **2016**;37(27):2129-2200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128

Поступила в редакцию: 17.09.2021

После доработки: 25.10.2021