

DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-2

# Возможности прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 1 типа

В.И. Просяник, О.В. Серебрякова, Д.М. Серкин

ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России, Чита, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** выявить факторы риска нарушения диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) у больных сахарным диабетом 1 типа (СД1) и оценить их диагностическое и прогностическое значение в развитии диастолической дисфункции (ДД).

**Материал и методы:** в исследование включено 140 больных СД1 (из них мужчин — 72, женщин — 68) с длительностью заболевания более 3 лет, постоянно проживающих в Забайкальском крае. Средний возраст больных составил 32 [26,5; 40] года, стаж заболевания — 8 [6; 11] лет. Всем пациентам проводилась диагностика диабетической кардиоваскулярной автономной нейропатии (ДКАН) и ЭхоКГ с оценкой диастолической функции ЛЖ по стандартным методикам. Проводилось количественное определение в сыворотке крови матриксных металлопротеиназ (ММП): ММП-1, ММП-2, ММП-3; исследование полиморфизма T(786)C гена NOS3 в сыворотке крови. Методом бинарной логистической регрессии определены значимые факторы в развитии нарушения диастолической функции ЛЖ у лиц с СД1.

**Результаты исследования:** по данным проведенного обследования у 59 (42%) человек с СД1 диагностирована ДКАН. У 39 (27,8%) человек по данным ЭхоКГ диагностирована ДД ЛЖ. Выявлено существенное увеличение концентрации ММП-1 у больных СД1 с ДД ЛЖ, свидетельствующее о роли активации ММП в развитии диабетической кардиомиопатии. Риски развития ДД ЛЖ при с СД1 увеличиваются у пациентов с гомозиготным генотипом TT NOS3 T(786)C.

**Заключение:** с использованием бинарной логистической регрессии была создана модель прогнозирования риска развития ДД ЛЖ в зависимости от уровня ММП-1, наличия диабетической автономной нейропатии, наличия гомозиготного варианта TT гена NOS3, которая позволит своевременно диагностировать развитие диабетической кардиомиопатии у данной категории больных.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет 1 типа, диастолическая функция левого желудочка, диабетическая кардиомиопатия, матриксная металлопротеиназа 1, полиморфизм T(786)C гена NOS3.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Просяник В.И., Серебрякова О.В., Серкин Д.М. Возможности прогнозирования развития диастолической дисфункции левого желудочка у больных сахарным диабетом 1 типа. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2023;7(9):566–571. DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-2.

## Predicting the development of left ventricular diastolic dysfunction in type 1 diabetes

V.I. Prosyaniuk, O.V. Serebryakova, D.M. Serkin

Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to identify risk factors for left ventricular (LV) diastolic dysfunction in type 1 diabetes (T1D) and evaluate their diagnostic and prognostic relevance for the development of DD.

**Patients and Methods:** the study included 140 T1D patients (72 men and 68 women) with disease duration more than 3 years who are permanent residents of the Trans-Baikal region. The mean age was 32 years [26.5; 40] and the disease duration was 8 years [6; 11]. All patients were diagnosed with diabetes-associated cardiovascular autonomic neuropathy (CAN) and underwent echocardiography to evaluate LV DD using standard techniques. Serum levels of matrix metalloproteinases (MMPs), i.e., MMP-1, MMP-2, and MMP-3 were measured. In addition, the T(786)C NOS3 gene polymorphism was studied. Relevant risk factors for LV DD in patients with T1D were identified using binary logistic regression.

**Results:** 59 patients (42%) with T1D were diagnosed with diabetes-associated CAN. LV DD was diagnosed in 39 patients (27.8%) based on echocardiography. A significant increase in MMP-1 levels was revealed in T1D patients with LV DD, thereby illustrating the role of MMP activation for diabetic cardiomyopathy development. The risk of LV DD in patients with T1D is higher in homozygotic TT NOS3 T(786)C genotype.

**Conclusions:** a model to predict the risk of LVDD based on MMP-1 level, the presence of diabetes-associated CAN, and homozygotic TT NOS3 gene variant was created using binary logistic regression. This model provides a timely diagnosis of diabetes-associated CAN in these patients.

**KEYWORDS:** type 1 diabetes, left ventricular diastolic function, diabetic cardiomyopathy, matrix metalloproteinase-1, T(786)C NOS3 gene polymorphis.

**FOR CITATION:** Prosyaniuk V.I., Serebryakova O.V., Serkin D.M. Predicting the development of left ventricular diastolic dysfunction in type 1 diabetes. *Russian Medical Inquiry.* 2023;7(9):566–571 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2023-7-9-2.

## ВВЕДЕНИЕ

По данным Федерального регистра сахарного диабета, в Российской Федерации продолжается неуклонный рост распространенности сахарного диабета (СД) не только за счет увеличения количества пациентов с СД 2 типа [1]. За 3 последних года прирост числа пациентов с СД 1 типа (СД1) достиг более 15 тыс. человек, и на начало 2022 г. количество больных с СД1, по данным регистра СД, составило 271 468 человек (5,6% от общего количества больных, зарегистрированных в РФ) [2]. Снижение трудоспособности и ранняя инвалидизация этой категории больных, обусловленные сосудистыми осложнениями, ведут к значительному снижению как качества жизни, так и ее продолжительности [3]. Хроническая гипергликемия запускает целый каскад патологических изменений, влекущих за собой дисфункцию эндотелия, дисбаланс окислительно-восстановительных процессов, способствующих не только развитию макро- и микрососудистых осложнений, но и вегетативной нейропатии сосудов и сердца, которая способствует ухудшению прогноза сердечно-сосудистых заболеваний при СД [3, 4]. Диастолическая дисфункция левого желудочка (ДД ЛЖ), которая развивается без четкой связи с атеросклеротическим поражением коронарных артерий и артериальной гипертензией у больных СД, в настоящее время рассматривается как диабетическая кардиомиопатия [4–7]. Отдельные аспекты развития диабетической кардиомиопатии на молекулярно-клеточном уровне остаются по-прежнему недостаточно изученными и дискуссионными, особенно у пациентов с СД1 [4, 8]. Поражение миокарда при СД обусловлено не только метаболическими нарушениями, микрососудистыми осложнениями, связанными в первую очередь с развитием эндотелиальной дисфункции, но и процессами фиброза [4, 8], приводящими в конечном итоге к развитию сердечной недостаточности [9]. Оксид азота (NO) является ведущим звеном вазодилатирующей функции эндотелия [9–11]. В некоторых работах показано, что полиморфизм T(786)C гена NOS3 влияет на активность NO-синтазы, что приводит к снижению биодоступности оксида азота у больных СД [11]. Это способствует развитию и прогрессированию эндотелиальной дисфункции, усилению тонуса и проницаемости сосудов, что в конечном счете вызывает поражение миокарда у данной категории больных [11]. Значительную роль в развитии фиброза миокарда играют матриксные металлопротеиназы (МПП), особенно МПП-1, МПП-2, МПП-3 [12–15]. МПП-1 в первую очередь способствуют росту белков внеклеточного матрикса — коллагена I и III типов и расщеплению компонентов внеклеточного матрикса [13, 14]. Благодаря некоторым исследованиям, как экспериментальным, так и клиническим [13], показаны взаимосвязи маркеров фиброза миокарда и выраженности процессов ремоделирования миокарда у больных СД2 [4, 5]. Усиленная продукция ММП влияет на развитие фиброза миокарда с последующим нарушением диастолического наполнения ЛЖ [4]. Исследования, посвященные оценке влияния профибротических факторов на гемодинамические параметры ЛЖ у больных СД1, единичны и достаточно противоречивы [3, 4].

На фоне хронической гипергликемии идут процессы нейрональной дегенерации симпатических и парасимпатических волокон вегетативной нервной системы, что проявляется клинически склонностью к тахикардии,

нарушениям ритма сердца, гипотензии, — развивается диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия (ДКАН), что также вносит свой вклад в развитие некоронарного поражения миокарда при СД [4, 5]. К сожалению, истинная распространенность этого осложнения варьирует в широких пределах и, по данным различных авторов, составляет от 2,5 до 90% [3], что свидетельствует о проблемах диагностики и недостаточном внимании со стороны специалистов к данной проблеме [2].

Прогнозирование поражения миокарда у больных СД1 может повысить эффективность проводимых диагностических и лечебных мероприятий при оказании специализированной медицинской помощи этой категории больных. В данной работе представлена собственная прогностическая модель развития ДД ЛЖ у больных СД1 при помощи логарифмической регрессии. В создании модели участвовали переменные, представленные маркерами деградации коллагена, полиморфизма T(786)C гена NOS3, ДКАН с последующей оценкой их влияния на развитие диабетической кардиомиопатии.

**Цель исследования:** выявить факторы риска нарушения диастолической функции ЛЖ у больных СД1 и оценить их диагностическое и прогностическое значение в создании модели прогнозирования развития диабетической кардиомиопатии.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В основе работы лежат результаты комплексного обследования больных с СД1 с длительностью заболевания более 5 лет, находящихся на лечении в эндокринологическом отделении ГУЗ «Краевая клиническая больница» г. Читы, а также пациентов, получающих амбулаторное лечение в ГАУЗ «Клинический медицинский центр» г. Читы, в период 2014–2020 гг.

Для проведения исследования было получено разрешение локального этического комитета при ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России в соответствии с Хельсинкской декларацией, а также информированное согласие на проведение молекулярно-генетического исследования. Тема данной работы была включена в основной план научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (регистрационный номер РК 018(06) 01201152866).

Изученную выборку составили 140 больных СД1 типа (72 мужчины и 68 женщин). Всем пациентам проводилась базис-болюсная инсулинотерапия, включавшая аналоги человеческих инсулинов длительного и ультракороткого действия, у 5 больных — помповая инсулинотерапия.

**Критерии невключения:** СД2, другие специфические формы СД, наличие диабетических макрососудистых осложнений, наличие диабетической ретинопатии препролиферативной и пролиферативной стадии, снижение скорости клубочковой фильтрации  $\leq 45$  мл/мин; нарушения ритма сердца в анамнезе и артериальная гипертензия, полинейропатия недиабетического генеза, алкоголизм и хроническая алкогольная интоксикация; беременность и лактация, сопутствующие эндокринные заболевания (патология щитовидной железы, надпочечников и др.).

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили диагностику ДКАН согласно «Алгоритмам оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [2, 16]. Диагностическими критерия-

ми ДКАН является наличие двух или более патологических результатов [2].

Всем больным СД1 методом ЭхоКГ выполняли оценку диастолической функции ЛЖ в соответствии с рекомендациями ОССН — РКО — РНМОТ [17]. Согласно указанным рекомендациям ДД ЛЖ характеризуется основными признаками: отношение  $E/e'$  среднее  $>14$ ; скорость медиальной части фиброзного кольца МК  $e' < 7 \text{ см} > 2,8 \text{ м/с}$ ; индекс объема ЛП  $>34 \text{ мл/м}^2$ . Если выявлялось 3 признака, диагностировалась ДД ЛЖ.

В НИИ молекулярной медицины ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России на аппарате автоматического иммуноферментного анализатора проводилось количественное определение МПП: ММП-1, МПП-2, ММП-3 в сыворотке крови больных СД1 с использованием готовых наборов AbFrontiers human ELISA, Quantikine Immunoassay, AESKULISA, поставленных для ЗАО «Биохиммак» (Москва). Точка мутации эндотелиальной синтазы азота-3 в позиции 786 (Т>С) выбрана для молекулярно-генетического исследования с выделением ДНК из цельной крови пациентов методом фенолхлороформной экстракции. В дальнейшем амплификацию полученных фрагментов генов проводили в термоциклере с использованием готовых тест-наборов праймеров НПФ «Литех».

Для решения задачи прогнозирования развития ДД ЛЖ у больных СД1 и построения прогностической модели нами был применен метод логистической бинарной регрессии, который используется для описания взаимосвязей между переменными [18, 19]. На основании клинического, лабораторного и инструментального исследований пациентов была рассчитана бинарная зависимая переменная, равная нулю, при отсутствии ДД ЛЖ, и единице — при наличии поражения миокарда в виде нарушения ДД ЛЖ. Выбор метода обусловлен особенностями полученных данных: в большинстве случаев отличием параметров-предикторов от нормального распределения, наличием среди предикторов как непрерывных, так и дискретных переменных, а также простотой приведения зависимости переменной к бинарной функции [19].

Категориальные переменные являлись бинарными, а это означает, что они имеют только два значения. Поскольку современные статистические программы работают с категориальными данными, имеющими более двух значений, была проведена трансформация их в фиктивные переменные [18]. В нашем исследовании все категориальные переменные были преобразованы в фиктивные. Фиктивные переменные записываются в бинарном виде — 1/0, где их количество —  $n-1$  ( $n$  — количество исходных категорий) [18]. Например: переменная ДКАН имеет только 2 значения: «да» или «нет», может быть трансформирована в фиктивную переменную: 1 — диагностирована ДКАН, 0 — ДКАН отсутствует.

Искусственное создание категориальной переменной из количественной и вместо нее является другим методом трансформации. В нашем исследовании категориальную трансформацию выполнили для учета стажа СД, которая была представлена в количественном виде: стаж СД при длительности заболевания до 5 лет равен 1, от 5 до 10 лет равен 2, свыше 10 лет равен 3.

Оценка корреляции независимых количественных переменных была следующим этапом проверки на мультиколлинеарность [18, 19]. Коллинеарными являлись переменные, если коэффициенты корреляции Спирмена превышали 0,75 по наибольшему значению.

Факт наличия диабетической кардиомиопатии у больных СД1 представлен в виде бинарной переменной, где 0 — отсутствие диабетической кардиомиопатии, 1 — имеется поражение миокарда в виде нарушения диастолической функции ЛЖ.

В модель включались факторы, ранее продемонстрировавшие статистически значимые отличия при обнаружении ДД ДЖ: стаж СД (годы), наличие ДКАН, уровни ММП-1, -2, -3, аллели гена *NOS3* [20, 21].

Обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 12.0. Результаты представлены в виде медианы и квартилей (Me [Q1; Q3]).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристики пациентов представлены в таблице 1. В изучаемой выборке пациентов с СД1 ДКАН была диагностирована у 58 больных. По результатам исследования функции релаксации ЛЖ у участников исследования ДД ЛЖ выявлена у 39 человек.

При создании модели логарифмической регрессии нами были проверены и выполнены ряд условий. Это проводилось как на этапе подготовки к выполнению анализа, так и в процессе создания модели. В нашу модель включились независимые переменные, которые показали ранее связь с развитием ДД ЛЖ у больных СД1 [21, 22]. Независимые переменные были разделены на два типа: количественные и категориальные. В количественные переменные вошли уровни ММП-1, ММП-2, ММП-3.

Категориальные показатели включали: стаж СД1, наличие или отсутствие ДКАН, аллели гена *NOS3* T(786)C (см. табл. 1).

Частота положительного значения зависимой переменной — ДД ЛЖ была около 30% (см. табл. 1), что свидетельствовало об отсутствии несбалансированности данных.

Вероятность развития ДД ЛЖ (абсолютный риск) равнялась 27,8% (39 из 140), шансы — 0,386 (39/101).

Таблица 1. Характеристика предикторов

Table 1. Characteristics of predictors

| Предиктор / Predictor  | Значение / Value     |
|--|----------------------|
| Мужской пол, n / Male gender, n  | 72                   |
| Женский пол, n / Female gender, n  | 68                   |
| Возраст, годы / Age, years   | 32 [26,5; 40]        |
| Стаж, лет / Disease duration, years  | 8 [6; 11]            |
| Гликированный гемоглобин (HbA1c), %<br>Glycated hemoglobin (HbA1c), %        | 9,0 [8,1; 10]        |
| ДКАН, n/N (%) / Diabetes-associated CAN,<br>n/N (%)                          | 55/140 (39,3)        |
| Наличие ДД ЛЖ, n/N (%)<br>LV DD presence, n/N (%)                            | 39/140 (27,8)        |
| ММП-1, нг/мл / MMP-1, ng/ml  | 68,1 [45,85; 101,8]  |
| ММП-2, нг/мл / MMP-2, ng/ml  | 294,1 [268,7; 349,1] |
| ММП-3, нг/мл / MMP-3, ng/ml  | 73,5 [50,3; 94,1]    |
| Аллель T гена <i>NOS3</i> , n/N (%)<br>T allele of <i>NOS3</i> gene, n/N (%) | 131/140 (93,6)       |

**Таблица 2.** Свободный член и коэффициенты регрессии в многофакторной модели прогнозирования развития диастолической дисфункции у больных СД1**Table 2.** Free term and regression coefficients in a multivariate model to predict diastolic dysfunction development in T1D patients

| Шаг<br>Increment | Показатель<br>Parameter                           | Оценка<br>Value | 95% ДИ<br>95% CI    | p      | $\chi^2$ Вальда<br>$\chi^2$ Wald | p-Вальда<br>p-Wald |
|------------------|---|-----------------|---------------------|--------|----------------------------------|--------------------|
| 1                | <b>В0</b>   | -0,2180         | -0,1288;<br>-0,3121 | 0,0112 | 6,6699                           | 0,0107             |
| 2                | <b>Стаж СД</b> / diabetes experience.             | 0,1512          | 0,0689;<br>0,2023   | 0,0041 | 9,8137                           | 0,0037             |
| 3                | <b>ДКАН</b> / Diabetes-associated CAN             | 0,1504          | 0,0531;<br>0,2053   | 0,0011 | 7,8341                           | 0,0009             |
| 4                | <b>ММП-1</b> / MMP-1                              | -0,0004         | -0,002;<br>-0,006   | 0,0061 | 7,6382                           | 0,0057             |
| 5                | <b>Аллель Т гена NOS3</b> / T allele of NOS3 gene | 0,6848          | 0,4108;<br>0,9717   | 0,0062 | 7,6842                           | 0,0059             |

**Примечание.** В0 — свободный член; стаж СД при длительности СД до 5 лет равен 1, от 5 до 10 лет равен 2, свыше 10 лет равен 3; при ДКАН — при наличии диабетической автономной кардиопатии принят равным 1, при отсутствии равен 0, концентрация ММП-1 (Nr/Mn) в сыворотке крови, при наличии аллеля Т гена NOS3 принят равным 1, при отсутствии равен 0.

**Note.** В0, free term; diabetes experience is equal to 1 in disease duration up to 5 years, 2 in disease duration 5–10 years, and 3 in in disease duration more than 10 years. The presence of diabetes-associated DAN is equal to 1 and the absence is equal to 0. Serum MMP-1 (Nr/Mn) level, is equal to 1 in the presence of NOS3 gene T allele and 0 in the absence of NOS3 gene T allele.

Свободный член и коэффициент регрессии в многофакторной модели прогнозирования развития диабетической кардиомиопатии представлены в таблице 2. Вклад факторов, включенных в модель, составляет 66,3%, причем положительная предсказуемая ценность равна 79%.

При построении итогового уравнения бинарной логистической регрессии итоговые потери составили 5,578737,  $\chi^2=75,13$  для 4 степеней свободы, при уровне значимости  $p=0,000301$ , что свидетельствует о достаточно высокой достоверности данной математической модели.

По результатам проведенного исследования получено итоговое уравнение вероятности развития ДД у больных СД1:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(0,2180 + 0,1512x + 0,1504y - 0,0004z + 0,6848\alpha)}}$$

где  $p$  — вероятность развития диабетической кардиопатии,  $x$  — стаж СД при длительности СД до 5 лет равен 1, от 5 до 10 лет равен 2, свыше 10 лет равен 3,  $y$  — при наличии ДКАН принят равным 1, при отсутствии равен 0,  $z$  — концентрация ММП-1 (Nr/Mn) в сыворотке крови,  $\alpha$  — при наличии аллеля Т гена NOS3 принят равным 1, при отсутствии равен 0.

Для дальнейшей проверки точности новой модели и ее характеристики требуется увеличение объема валидирующей выборки с включением пациентов с СД1 из других медицинских центров.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование является примером решения проблемы прогнозирования в условиях реальной клинической практики с использованием одного из самых доступных методов анализа данных — логарифмической регрессии. Исследователям в процессе создания модели необходимо решить основные задачи, такие как поиск предикторов, которые будут влиять на изучаемый исход и, собственно,

на создание прогностической модели с целью предсказания исхода заболевания [19, 22–24].

Размер выборки является важным допущением в методах многофакторного анализа, в том числе и при использовании логарифмической регрессии. Мощность статистического теста снижается при недостаточном количестве событий, и при этом увеличиваются ошибки прогнозирования [23]. При недостаточном количестве событий необходимо сокращать количество предикторов. В нашей работе при исходном значении независимых переменных ( $k=5$ ) количество больных СД1 для построения математической модели должно быть от 170 до 350 человек. Исходная матрица составила 190 человек и 5 предикторов. Сбалансированность показателей изучаемых явлений является важным фактором при построении прогностических моделей. Если имеется низкая частота независимых переменных, это приведет к асимметрии выборки, а затем и к снижению качества модели [25, 26].

В проводимом исследовании наиболее значимыми факторами прогноза являлись наличие ДКАН, изменения уровня ММП-1, наличие аллели Т гена NOS3, а также стаж заболевания, представленный в виде бинарной переменной. Представленные параметры являются наиболее значимыми у больных СД1, что требует мониторинга и внимания со стороны эндокринологов, кардиологов и других специалистов. Точность описанной модели составляет 66,3%, причем положительная предсказуемая ценность равна 79%. Чувствительность модели характеризуется долей полученных положительных результатов, и это влияет на прогнозируемое событие, при этом чувствительность может быть от 0 до 100%. Доля истинно отрицательных результатов характеризует специфичность модели (от 0 до 100%) [27]. Рядом экспертов в Российской Федерации предъявляются требования к показателям чувствительности от 95% и выше, специфичности от 80% и выше, которые должны быть подтверждены при валидации в рамках клинических исследований. Созданная нами математическая модель не позволила достичь указанных параметров

по ряду объективных причин из-за ограничения возможностей логарифмической регрессии как метода анализа данных. Тем не менее общая точность модели свидетельствует о перспективности дальнейших исследований в данной области.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях гипергликемии усиление экспрессии гена *NOS3* при снижении защитных антиоксидантных систем у больных СД способствует снижению биодоступности оксида азота, что играет важную роль в развитии сосудистых поражений при данном заболевании. Эндотелиальная дисфункция способствует структурно-функциональной перестройке миокарда с развитием интерстициального фиброза. Изменение активности ММП ассоциируется с процессами ремоделирования миокарда. ММП-1 играет центральную роль в расщеплении компонентов внеклеточного матрикса, что способствует структурно-функциональным изменениям миокарда с развитием ДД ЛЖ. Использование метода анализа данных при помощи логарифмической регрессии, поиск предикторов поражения миокарда для определения прогноза и исхода заболевания в настоящее время имеют большое практическое значение. Представлена современная методика оценки риска развития ДД ЛЖ у больных СД1 с учетом уровня ММП-1, наличия диабетической автономной нейропатии и гомозиготного варианта ТТ гена *NOS3*. Эта математическая модель пригодна для прогнозирования диабетической кардиомиопатии у больных СД1.

## Литература / References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204–221. DOI: 10.14341/DM12759.
- [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. Diabetes Mellitus. 2021;24(3):204–221 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM12759.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 10-й вып., дополн. М., 2021. DOI: 10.14341/DM12802.
- [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. 10<sup>th</sup> ed, revised. M.; 2021 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM12802.
- Осложнения сахарного диабета: лечение, профилактика. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. М.: Медицинское информационное агентство; 2017.
- [Complications of diabetes mellitus: treatment, prevention. Dedov I.I., Shestakova M.V., eds. M.: Medical Information Agency; 2017 (in Russ.)].
- Драпкина О.М., Гегенава Б.Б. Диабет и сердце — поражение миокарда при диабетической кардиомиопатии. Журнал для непрерывного медицинского обучения врачей. 2015;33:84–92.
- [Drapkina O.M., Gigenava B.B. Diabetes and the heart — myocardial damage in diabetic cardiomyopathy. Zhurnal dlya nepreryvnogo meditsinskogo obucheniya vrachey. 2015;33:84–92 (in Russ.)].
- Караваев П.Г., Веклич А.С., Козиолова Н.А. Диабетическая кардиомиопатия: особенности сердечно-сосудистого ремоделирования. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):42–47. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-42-47.
- [Karavaev P.G., Veklich A.S., Kozioleva N.A. Diabetic cardiomyopathy: features of cardiovascular remodeling. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(11):42–47 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-42-47.
- Денисова А.Г., Татарченко И.П., Позднякова Н.В. Структурно-функциональное ремоделирование сердца при сахарном диабете: клинико-инструментальная оценка. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2016;3(16):94–99.
- [Denisova A.G., Tatarchenko I.P., Pozdnyakova N.V. Structural and functional remodeling of the heart in diabetes mellitus: clinical and instrumental assessment. Endocrinology: news, opinions, training. 2016;3(16):94–99 (in Russ.)].
- Jia G., Hill M.A., Sowers J.R. Diabetic Cardiomyopathy: An Update of Mechanisms Contributing to This Clinical Entity. Cir Res. 2018;122(4):624–638. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311586.
- Сорокина А.Г., Орлова Я.А. Современный взгляд на механизмы развития диабетической кардиомиопатии и возможности их коррекции. Российский кардиологический журнал. 2019;24(11):142–147. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-142-147.
- [Sorokina A.G., Orlova Ya.A. A modern view on the mechanisms of development of diabetic cardiomyopathy and the possibility of their correction. Russian Journal of Cardiology. 2019;24(11):142–147 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-11-142-147.
- Куба А.А., Никонова Ю.М., Феликсова О.М. и др. Ассоциация генетического полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота с сердечно-сосудистой патологией. Современные проблемы науки и образования. 2015;3:19. (Электронный ресурс.) URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17352> (дата обращения: 10.02.2023).
- [Kuba A.A., Nikonova Yu.M., Felixova O.M. et al. Association of genetic polymorphism of the nitric oxide endothelial synthase gene with cardiovascular pathology. Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya. 2015;3:19. (Electronic resource.) URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=17352> (access date: 10.02.2023) (in Russ.)].
- Möllsten A., Lajer M., Jorsal A., Tarnow L. The endothelial nitric oxide synthase gene and risk of diabetic nephropathy and development of cardiovascular disease in type 1 diabetes. Molecular genetics and metabolism. 2009;97(1):80–84. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.01.013.
- Bazzaz J.T., Amoli M.M., Pravica V. et al. V. eNOS gene polymorphism association with retinopathy in type 1 diabetes. Ophthalmic genetics. 2010;31(3):103–107. DOI: 10.3109/13816810.2010.482553.
- Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л. и др. Матриксные металлопротеиназы: их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал. Иммунология, аллергология, инфектология. 2016;2:11–22.
- [Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L. Matrix metalloproteinases: their relationship with the cytokine system, diagnostic and prognostic potential. Immunologiya, allergologiya, infektologiya. 2016;2:11–22 (in Russ.)].
- Григорьевич О.С., Мокров Г.В., Косова Л.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2019;2:3–16. DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10040.
- [Grigorkevich O.S., Mokrov G.V., Kosova L.Yu. Matrix metalloproteinases and their inhibitors. Pharmacokinetics and pharmacodynamics. 2019;2:3–16 (in Russ.)]. DOI: 10.24411/2587-7836-2019-10040.
- Фабрикантов О.Л., Лев И.В., Агарков Н.М., Османов Р.Э. Матриксные металлопротеиназы в прогнозировании непролиферативной диабетической ретинопатии в пожилом возрасте. Офтальмология. 2022;19(4):803–807. DOI: 10.18008/1816-5095-2022-4-803-807.
- [Fabrikantov O.L., Lev I.V., Agarkov N.M., Osmanov R.E. Matrix metalloproteinases in predicting nonproliferative diabetic retinopathy in old age. Ophthalmology. 2022;19(4):803–807 (in Russ.)]. DOI: 10.18008/1816-5095-2022-4-803-807.
- Бондарь И.А., Климонтов В.В. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы в развитии фиброза почек при сахарном диабете. Проблемы эндокринологии. 2012;1:39–44.
- [Bondar I.A., Klimontov V.V. The role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the development of renal fibrosis in the patients with diabetes mellitus. Problemy Endokrinologii. 2012;1:39–44 (in Russ.)].
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., Майорова А.Ю. 9-й выпуск. М.: УП ПРИНТ; 2019. DOI: 10.14341/DM22S1.
- [Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu., eds. 9<sup>th</sup> ed. M.: UP PRINT; 2019 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM22S1.

17. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации ОССН — РКО — РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6S):8–158. DOI: 10.18087/cardio.2475.  
[Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6S):8–158 (in Russ.). DOI: 10.18087/cardio.2475.]
18. Лучинин А.С., Лянгузов А.В. Модель логистической регрессии для прогнозирования летальности в отделении интенсивной терапии: проблемы и решения. Качественная клиническая практика. 2022;2:13–20. DOI: 10.37489/2588-0519-2022-2-13-20.  
[Luchinin A. S., Lyanguzov A.V. Logistic regression model for predicting mortality in the intensive care unit: problems and solutions. *High-quality clinical practice*. 2022;2:13–20 (in Russ.). DOI: 10.37489/2588-0519-2022-2-13-20.]
19. Schober P., Vetter T.R. Logistic Regression in Medical Research. *Anesth Analg*. 2021;132(2):365–366. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005247.
20. Хачерян М.К., Серебрякова О.В., Просяник В.И., Серкин Д.М. Роль генетического полиморфизма NOS3 (C786T) в развитии диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа, проживающих в Забайкальском крае. *Забайкальский медицинский вестник*. 2018;4:81–86. DOI: 10.52485/19986173\_2018\_4\_81.  
[Khacheryan M.K., Serebryakova O.V., Prosyaniy V.I., Serkin D.M. The role of NOS3 (C786T) genetic polymorphism in the development of diabetic cardiomyopathy in patients with type 1 diabetes mellitus living in the Zabaikalsky kraj. *Transbaikalian medical bulletin*. 2018;4:81–86 (in Russ.). DOI: 10.52485/19986173\_2018\_4\_81.]
21. Просяник В.И., Серебрякова О.В., Серкин Д.М. и др. Матриксные металлопротеиназы при диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа. *Забайкальский медицинский вестник*. 2018;4:97–104. DOI: 10.52485/19986173\_2019\_4\_97.  
[Prosyaniy V.I., Serebryakova O.V., Serkin D.M. et al. Matrix metalloproteinases in diabetic cardiomyopathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Transbaikalian medical bulletin*. 2018;4:97–104 (in Russ.). DOI: 10.52485/19986173\_2019\_4\_97.]
22. Ahmed S.N., Jhaj R., Sadasivam B. et al. Reversal of hypertensive heart disease: a multiple linear regression model. *Discoveries (Craiova)*. 2021;9(4):e138. DOI: 10.15190/d.2021.17.
23. Lunt M. Introduction to statistical modelling 2: categorical variables and interactions in linear regression. *Rheumatology (Oxford)*. 2015;54(7):1141–1144. DOI: 10.1093/rheumatology/ket172.
24. Serdar C.C., Cihan M., Yücel D. et al. Sample size, power and effect size revisited: simplified and practical approaches in pre-clinical, clinical and laboratory studies. *Biochem Med (Zagreb)*. 2021;31(1):010502. DOI: 10.11613/BM.2021.010502.
25. Peduzzi P., Concato J., Kemper E. et al. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol*. 1996;49(12):1373–1379. DOI: 10.1016/s0895-4356(96)00236-3.
26. Bujang M.A., Sa'at N., Sidik T.M.I.T.A.B., Joo L.C. Sample Size Guidelines for Logistic Regression from Observational Studies with Large Population: Emphasis on the Accuracy Between Statistics and Parameters Based on Real Life Clinical Data. *Malays J Med Sci*. 2018;25(4):122–130. DOI: 10.21315/mjms2018.25.4.12.
27. Лучинин А.С. Искусственный интеллект в гематологии. Клиническая онкогематология. 2022;15(1):16–27. DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-16-27.  
[Luchinin A.S. Artificial Intelligence in Hematology. *Clinical oncohematology*. 2022;15(1):16–22 (in Russ.). DOI: 10.21320/2500-2139-2022-15-1-16-27.]

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Просяник Вера Ивановна** — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России; 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39А; ORCID iD 0000-0002-9927-6829.

**Серебрякова Ольга Владимировна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России; 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39А; ORCID iD 0000-0003-4418-2531.

**Серкин Дмитрий Михайлович** — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России; 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, д. 39А.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 02.03.2023.**

**Поступила после рецензирования 24.03.2023.**

**Принята в печать 21.04.2023.**

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Vera I. Prosyaniy** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, Chita State Medical Academy; 39A, Gorkiy str., Chita, 672000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9927-6829.

**Olga V. Serebryakova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, Chita State Medical Academy; 39A, Gorkiy str., Chita, 672000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4418-2531.

**Dmitriy M. Serkin** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Hospital Therapy and Endocrinology, Chita State Medical Academy; 39A, Gorkiy str., Chita, 672000, Russian Federation.

**Contact information:** Vera I. Prosyaniy, e-mail: prosyaniyv@mail.ru.

**Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

**There is no conflict of interest.**

**Received 02.03.2023.**

**Revised 24.03.2023.**

**Accepted 21.04.2023.**