

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
КАРДИОЛОГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА. Е.И. ЧАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

АЗИМОВА МАККА РИЗВАНОВНА

**Сравнительная оценка влияния новых классов сахароснижающих
препаратов на структурно-функциональные параметры левых отделов
сердца и эпикардальную жировую ткань у пациентов с артериальной
гипертензией, ожирением и сахарным диабетом 2-го типа**

3.1.20 – Кардиология

3.1.25 – Лучевая диагностика

Диссертация

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, Жернакова Юлия Валерьевна,

доктор медицинских наук, профессор Саидова Марина Абдулатиповна

Москва 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Сердечно-сосудистый риск у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.....	13
1.2 Факторы, влияющие на сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа	14
1.3 Ожирение, как фактор сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа	21
1.4 Эпикардальная жировая ткань и ее влияние на сердечно-сосудистый риск у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.....	26
1.5 Диастолическая дисфункция левого желудочка, как предиктор сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.....	27
1.6 Возможности новых классов сахароснижающих препаратов в снижении сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом 2-го типа.....	29
1.6.1 Влияние терапии ингибитором натрий-зависимого глюкозного котранспортера 2-го типа и агониста глюкагон подобного пептида 1 на сердечно-сосудистый риск у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.....	30
1.6.2 Влияние терапии ингибитором натрий-зависимого глюкозного котранспортера 2-го типа и агониста глюкагон подобного пептида 1 на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.....	34
1.7 Выводы по обзору литературы	40
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1 Клиническая характеристика групп	41
2.2 Методы обследования.....	44
2.2.1 Антропометрические методы	44
2.2.2 Лабораторные методы	45
2.2.3 Трансторакальная эхокардиография	46
2.2.4 Суточное мониторирование артериального давления	50
2.3 Статистический анализ данных	51
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	52

3.1 Подбор дозы и переносимость терапии	52
3.2 Динамика и сравнительный анализ антропометрических параметров и показателей офисного артериального давления у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией на фоне 24 недель лечения семаглутидом и эмпаглифлозином	53
3.3 Динамика и сравнительный анализ показателей суточного мониторирования артериального давления у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией на фоне 24 недель терапии семаглутидом и эмпаглифлозином	57
3.3.1 Динамика показателей СМАД у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией на фоне 24 недель терапии семаглутидом	57
3.3.2 Динамика показателей СМАД у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией на фоне 24 недель терапии эмпаглифлозином	60
3.4 Динамика и сравнительный анализ метаболических параметров у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией на фоне 24 недель терапии семаглутидом и эмпаглифлозином	64
3.4.1 Динамика показателей углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением, и артериальной гипертензией на фоне терапии семаглутидом и эмпаглифлозином	64
3.4.2 Динамика показателей гормонального профиля и высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией на фоне терапии семаглутидом и эмпаглифлозином	65
3.4.3 Динамика липидного и пуринового обменов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией на фоне 24 недель терапии семаглутидом и эмпаглифлозином	66
3.4.4 Динамика показателей фильтрационной функции почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией на фоне 24 недель терапии семаглутидом и эмпаглифлозином	67

3.5 Влияние 24-х недельной терапии семаглутидом на диастолическую функцию, параметры ремоделирования левого желудочка и толщину эпикардальной жировой ткани семаглутидом и эмпаглифлозином	69
3.5.1 Динамика структурно-функционального состояния левых отделов сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией на фоне 24 недель терапии семаглутидом	69
3.5.2 Динамика параметров диастолической функции левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией на фоне 24 недель терапии семаглутидом	71
3.5.3 Динамика и сравнительный анализ структурно-функционального состояния левых отделов сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией на фоне 24 недель терапии эмпаглифлозином.....	73
3.5.4 Динамика и сравнительный анализ параметров диастолической функции левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией на фоне 24 недель терапии эмпаглифлозином.....	74
3.5.5 Корреляционные связи между эпикардальной жировой тканью, параметрами диастолической функции левого желудочка и глобальной деформацией левого желудочка.....	77
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД 2-го типа) продолжает увеличиваться, что в свою очередь закономерно сопровождается ростом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от них. Между ССЗ и СД 2-го типа существует тесная связь, а артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС) и инсульт являются наиболее частыми причинами инвалидизации и смертности больных с СД 2-го типа. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) называют ожирение и СД одной из наиболее опасных неинфекционных эпидемий XXI века [1].

Неуклонный рост доли лиц с АГ связывают с пандемией ожирения и сопутствующих ему состояний – метаболическим синдромом (МС) и СД 2-го типа. Согласно данным ВОЗ, «в 2022 году более 2,5 миллиарда взрослых в возрасте 18 лет и старше имели избыточную массу тела. Из них более 890 миллионов (16% мужчин и 15% женщин) страдали ожирением. Прогнозируется, что к 2030 году более 50% всего взрослого населения мира будут иметь индекс массы тела (ИМТ) 25 кг/м² или выше» [2].

Данные крупномасштабных исследований Framingham Study, Health Professionals' Follow-Up Study и The Nurses' Health Study достоверно подтвердили, что ожирение является важнейшим фактором риска развития СД 2-го типа. По данным эпидемиологических исследований в Российской Федерации из 4,5 млн человек страдающих СД, у большей части имеется избыточная масса тела или ожирение и примерно у 80% из них развиваются ССЗ [3]. В последние годы особый интерес вызывает изучение различных жировых депо и их влияние на риск ССЗ. Установлено, что висцеральная (интраабдоминальная) жировая ткань вносит значимый вклад в развитие ССЗ, оказывая системное влияние на органы и ткани. Известно, что эпикардиальный жир – это источник провоспалительных и протромботических цитокинов, таких как Интерлейкин-1 (ИЛ), ИЛ-6 и Фактор некроза опухоли (ФНО) α , а также хемокина MCP-1. Также эпикардиальный жир

продуцирует антиатерогенные адипокины – адипонектин и адреномодулин, синтез данных биологически активных веществ (БАВ) происходит при местных или системных метаболических изменениях. В норме поддерживается равновесие между синтезом провоспалительных цитокинов и защитных БАВ, но при развитии ожирения этот баланс нарушается. В исследовании J. F. Chin показал, что увеличение объема эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ) ассоциировано с развитием структурных и функциональных нарушений в миокарде левого желудочка (ЛЖ), в частности диастолической дисфункции (ДД) и ремоделирования ЛЖ [4].

У лиц с СД 2-го типа и сопутствующим ему ожирением, до сих пор неизученной остается проблема – субклинической диастолической дисфункции ЛЖ. В нескольких работах продемонстрировано, что ДД ЛЖ является одним из самых ранних маркеров поражения миокарда при СД 2-го типа, которая признана важным предиктором развития сердечной недостаточности (СН), в том числе СН с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ), а также является ключевым компонентом диабетической кардиомиопатии [5]. Некоторые исследования продемонстрировали независимую связь между ДД ЛЖ и ожирением [4], особенно абдоминальным ожирением и количеством висцерального жира [6]. Избыточный вес и ожирение могут приводить не только через перегрузку объемом к дилатации ЛЖ, его гипертрофии, нарушению релаксации и ДД, но также могут ухудшать диастолическую функцию (ДФ) через системные и локальные метаболические воздействия (гиперинсулинемия, гипергликемия, провоспалительное и прооксидантное состояние), увеличивая риск ССЗ. В крупном проспективном исследовании опубликованное в январе 2025 г показано, что диастолическая дисфункция I степени ассоциирована с повышенным риском сердечно-сосудистой смертности [7]. В исследовании сердечно-сосудистых исходов у пациентов с нарушением диастолической функции ($E/A < 0,6$) 5-летняя смертность от ССС 18,7 % против 6,3 при нормальной диастолической функции [8].

Таким образом, своевременная и точная диагностика ранних признаков ДД ЛЖ приобретает особую клиническую значимость. У пациентов с ожирением

ограниченная акустическая доступность («УЗ-окно») существенно снижает информативность традиционных эхокардиографических методов, включающих:

1. оценку трансмитрального кровотока (параметры E/A, DT);

2. тканевую доплерографию (показатели e' , E/e')

Эти ограничения диктуют необходимость внедрения современных технологий визуализации, в частности, двухмерной спекл-трекинг эхокардиографии (2D-STE), обладающей рядом преимуществ: независимость от угла сканирования высокая воспроизводимость результатов, возможность количественной оценки деформации миокарда. Многочисленные исследования демонстрируют, что параметры продольной деформации ЛЖ, полученные методом STE, позволяют выявлять доклинические нарушения диастолической функции на 2–3 года раньше стандартных доплерографических показателей. Это особенно актуально для пациентов с метаболическими нарушениями, у которых традиционные критерии ДД часто оказываются малоинформативными [9,10].

Основным подходом к снижению сердечно-сосудистых осложнений (СОО) при СД является достижение целевого уровня АД, липидов и гликированного гемоглобина (HbA1c), в этом направлении были достигнуты несомненные успехи. Однако, очевидно, что потенциал современных антигипертензивных (включая их комбинации) и гиполипидемических препаратов представляется ограниченным. Появление новых классов сахароснижающих препаратов, позволяющих добиться дополнительного снижения риска ССО, кардинально изменило подходы к ведению пациентов с СД 2-го типа. Наиболее значимые изменения коснулись стратегии выбора антидиабетической терапии со сменой приоритетов с уровня гликемии на уровень сердечно-сосудистого риска (ССР), которому отдана ведущая роль при выборе класса антидиабетических препаратов.

Наиболее изученными и безопасными представителями новых классов антидиабетических препаратов являются ингибитор натрий-зависимого переносчика глюкозы 2-го типа (иНГЛТ2) – эмпаглифлозин и агонист рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП1) – семаглутид.

Возможности эмпаглифлозина в снижение риска сердечно-сосудистой смертности (38%), госпитализации по поводу ХСН (35%) и смертности от любой причины были продемонстрированы в исследовании EMPA – REG OUTCOME.

Препараты группы НГЛТ2 в отличие от других антигипергликемических препаратов снижают уровень глюкозы в плазме через инсулиннезависимый механизм, с минимальным риском развития гипогликемии. Они также способствуют снижению веса, вызывая осмотический диурез и натрийурез, что приводит к умеренному снижению систолического и диастолического АД.

В настоящее время хорошо известными и доказанными эффектами арГПП1 являются устойчивое воздействие на уровень гликированного гемоглобина и достоверное снижение веса по сравнению с другими антидиабетическими препаратами. Кроме того, по результатам многоцентровых исследований продемонстрирована не только безопасность арГПП-1 в отношении ССЗ, но и возможность улучшения сердечно-сосудистых исходов (SUSTAIN 1–6). В исследовании (Liraglutide Causes Large and Rapid Epicardial Fat Reduction, 2017) было показано существенное снижение ЭЖТ на терапии лираглутидом в дополнение к метформину. Предполагается, что такие же эффекты или даже в большей степени может оказывать и семаглутид. Кроме того, важной областью становится понимание потенциала новых классов сахароснижающих препаратов в отношении ДД ЛЖ и возможности предотвращения неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов, в частности развития СНсФВ.

Таким образом, является актуальной сравнительная оценка влияния данных препаратов на суточный профиль АД, структурно-функциональное состояние левых отделов сердца и метаболические показатели у пациентов с СД 2-го типа и АГ, что позволит лучше понять механизм их влияния на ССР.

Цель исследования: провести сравнительный анализ влияния ингибитора натрий-зависимого переносчика глюкозы 2-го типа эмпаглифлозина и агониста рецептора глюкагоноподобного пептида – 1 семаглутида на суточный профиль АД, метаболические показатели, маркеры воспаления, структурно-функциональное

состояние левых отделов сердца и выраженности эпикардальной жировой ткани у пациентов с АГ, ожирением и СД 2-го типа.

Задачи исследования:

1. Оценить суточный профиль АД у пациентов с АГ, ожирением и СД 2-го типа исходно и на фоне 24-недельной терапии иНГЛТ2 эмпаглифлозином и арГПП1 семаглюдитом.

2. Оценить метаболический профиль (показатели углеводного, липидного, пуринового обмена) у пациентов с АГ, ожирением и СД 2-го типа исходно и на фоне 24-недельной терапии иНГЛТ2 эмпаглифлозином и арГПП1 семаглюдитом.

3. Изучить влияние 24-недельной терапии иНГЛТ2 эмпаглифлозина и арГПП1 семаглютида на клинико-лабораторные показатели абдоминального ожирения у пациентов с АГ, ожирением и СД 2-го типа.

4. Оценить структурно-функциональное состояние левых отделов сердца и выраженность эпикардальной жировой ткани по данным ЭхоКГ у пациентов с АГ, ожирением и СД 2-го типа исходно и на фоне 24-недельной терапии иНГЛТ2 эмпаглифлозином и арГПП1 семаглюдитом.

5. Провести корреляционный анализ между параметрами диастолической функции ЛЖ, деформационными свойствами миокарда ЛЖ и толщиной эпикардальной жировой ткани по данным ЭхоКГ, спекл-трекингЭхоКГ у пациентов с АГ, ожирением и СД 2-го типа.

Научная новизна

В настоящей работе впервые проведен сравнительный комплексный анализ эффективности влияния иНГЛТ2 эмпаглифлозина и арГПП1 семаглютида на суточный профиль АД, метаболические параметры, структурно-функциональные параметры левых отделов сердца и толщину эпикардальной жировой ткани с использованием методов трансторакальной эхокардиографии и технологии спекл-трекинг эхокардиографии у пациентов с АГ, ожирением и СД 2-го типа.

Практическая значимость

Результаты работы позволили оценить возможности влияния представителей новых классов сахароснижающих препаратов иНГПГ2 эмпаглифлозина и арГПП1 семаглутида на уровень АД, метаболический профиль, структурно-функциональные параметры левых отделов сердца, толщину эпикардальной жировой ткани и уточнить механизмы, приводящие к снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности на фоне терапии данными препаратами. Также, результаты работы позволили оптимизировать подходы к комплексной терапии больных с АГ, ожирением и СД 2-го типа, направленной на снижение риска снижения СС заболеваемости и смертности.

Методология и методы исследования

Методология данного исследования выстроена в соответствии с поставленными задачами. Для достижения поставленной цели и выполнения указанных задач, был проведен тщательный анализ клинико-диагностических характеристик до и после проведенной медикаментозной терапии, была учтена межоператорская и внутриоператорская вариабельность при проведении эхокардиографии. Методы статистической обработки данных являются точными и актуальными.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с АГ, ожирением и СД 2-го типа назначение эмпаглифлозина и семаглутида сопровождается дополнительным снижением клинического АД и улучшением суточного профиля АД.
2. Назначение семаглутида приводит к уменьшению массы тела, окружности талии, улучшению профиля адипокинов и снижению уровня СРБ, в отличие от эмпаглифлозина.
3. Комплексная эхокардиографическая оценка с применением спекл-трекинг технологии и расчета толщины эпикардальной ЖТ у пациентов с АГ, ожирением и СД 2-го типа обладает высокой диагностической ценностью для раннего выявления субклинической диастолической дисфункции левого

желудочка, точной оценки параметров ремоделирования левых отделов сердца и их динамики на фоне проводимой терапии.

4. У пациентов с АГ, ожирением и СД 2-го типа терапия как семаглутидом, так и эмпаглифлозином ассоциируется с улучшением диастолической функции левого желудочка и показателей ремоделирования левых отделов сердца (ММЛЖ, иММЛЖ, ОТС, толщина ЭЖТ), при этом наблюдаемые эффекты релизуются через воздействие на разные патофизиологические механизмы, обусловленные отличным друг от друга фармакологическим действием данных групп препаратов.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертации основана на использовании современных клинических и инструментальных исследований, применении стандартных статистических тестов, включении достаточного количества пациентов. Результаты исследования представлены на российских и международных конференциях и конгрессах: XV Всероссийский конгресс «Артериальная гипертензия – 2019», 29TH European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection. Milan 2019, Ежегодная Всероссийская научно-практическая конференция «Кардиология на марше 2022».

Апробация диссертации состоялась на совместной научной межотделенческой конференции НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России от 25 января 2024 года (протокол № 108).

Личный вклад автора

Автор участвовала в определении цели работы, постановке задач исследования и анализе литературы по теме работы. Кроме того, автором был составлен дизайн исследования, проводился набор и дальнейшее ведение пациентов, анализ жалоб, физикальный осмотр, проведение полного протокола эхокардиографии, назначение и коррекция медикаментозной терапии, а также интерпретацией данных лабораторно-инструментального обследования. Автор самостоятельно сформировала и статистически обработала базу данных, описала

результаты в диссертационном исследовании. Результаты, приведенные в данной диссертационной работе, печатались в журналах, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Публикации

Основное содержание работы изложено в 4 печатных работах в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных в перечне Высшей аттестационной комиссии при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

Внедрение результатов в практику

Полученные данные внедрены в научную и клиническую практику отдела гипертонии в НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 131 странице машинописного текста, состоит из введения, четырех глав («Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты исследования», «Обсуждение полученных результатов»), заключения, списка литературы. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 14 рисунками. Список литературы включает 209 источников, из них 8 – отечественных авторов и 201 – зарубежных.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Сердечно-сосудистый риск у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

По оценкам Международной диабетической федерации (IDF), во всем мире 415 миллионов человек страдают диабетом, 91% из которых имеют сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) [11]. Люди с СД составляют 8,8% населения мира, и IDF прогнозирует, что к 2040-му году число случаев диабета вырастет до 642 миллионов [2]. Распространенность СД 2-го типа с течением времени неуклонно растет, Framingham Heart Study, Abraham и другие исследователи отметили, что общие годовые показатели заболеваемости на 1000 человек увеличились с 3,0 в 1970-х до 5,5 в первом десятилетии 2000-х, что соответствует росту заболеваемости СД 2-го типа на 83,3%, у мужчин СД 2-го типа развивался в 1,61 раза чаще, чем у женщин [12].

В Российской Федерации общая численность пациентов с СД, состоящих на диспансерном учете, по данным регистра на 01.01.2021 г., составила 4,78 млн (3,23% населения РФ), из них: СД 1-го типа – 5,5% (265,4 тыс.), СД 2-го типа – 92,5% (4,43 млн), другие типы СД – 2,0% (99,3 тыс.) [13].

По данным эпидемиологических исследований, в РФ из 4,5 млн человек, страдающих СД, большинство имеют также избыточную массу тела или ожирение и практически у 80% из них развиваются ССЗ [13].

ССЗ являются основной причиной смертности и инвалидности среди людей с СД. Haffner и соавторы проанализировали сердечно-сосудистую смертность в течение семи лет в зависимости от наличия СД 2-го типа, так у пациентов, не страдающих СД 2-го типа, показатели смертности от сердечно-сосудистых причин составили 2,1% у лиц без инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе и 15,9% у больных, перенесших ИМ [14], тогда как лица, страдающие СД 2-го типа, умирали значительно чаще, в 15,4% без ИМ и в 42% в случае перенесенного ИМ. Таким образом, СД 2-го типа увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти в той же мере, что и перенесенный ИМ. Framingham Heart Study подтвердило, что наряду с

увеличением распространенности СД 2-го типа, относительный риск ССЗ вследствие СД 2-го типа увеличился с 5,4% в период 1952–1974 гг. до 8,7% в период с 1975 по 1998 гг. [15]. Van Hateren и другие показали в своем исследовании, что у 881 пациента с СД 2-го типа в течение 10 лет коэффициент риска смерти от ССЗ увеличивается постоянно с каждым годом [16]. Таким образом, за увеличением бремени диабета последует увеличение бремени сердечно-сосудистых заболеваний.

1.2 Факторы, влияющие на сердечно-сосудистый прогноз у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Среди факторов, влияющих на сердечно-сосудистые заболевания и их прогноз, можно выделить традиционные факторы и факторы, дополнительно влияющие.

К традиционным факторам сердечно-сосудистого риска относятся возраст, пол, курение, артериальная гипертензия, дислипидемия.

Возраст является самым сильным немодифицируемым фактором риска ССЗ. Повышение сердечно-сосудистого риска (ССР) является непрерывным и прогрессирующим как у мужчин, так и у женщин. Однако переход в категорию высокого риска развития ССЗ, по-видимому, происходит в определенном возрасте для каждого пола. В крупном ретроспективном когортном исследовании [17], включающим 379 тыс. больных СД 2-го типа и 9 млн. взрослых без СД, определен возраст перехода из состояния умеренного риска в состояние высокого риска. Учитывая оценку риска по шкале Framingham выше 20% через 10 лет для комбинированного исхода (инфаркт миокарда, инсульт и смерть от любой причины), переход в категорию высокого риска происходит в 48 лет у мужчин и в 54 года у женщин, а из категории низкого риска в категорию умеренного в 35 и 45 лет, соответственно. Следовательно, для того, чтобы пациент с СД относился к категории низкого риска (менее 10% за 10 лет), исходя только из возраста, они

должны быть моложе 35 и 45 лет соответственно для мужчин и женщин при условии отсутствия других факторов риска или признаков ССЗ.

Пол. При рассмотрении смертности от коронарных событий женщины с СД подвергаются более высокому риску, чем мужчины. В мета-анализе 37 исследований [18] включая 447 тыс. больных СД 2-го типа, относительный риск фатальной ИБС между пациентами с СД и без СД был выше у женщин 3,50, чем у мужчин 3,50 (2,0–4,53) против 2,06 (1,81–2,34) соответственно. Так, у женщин с СД относительный риск фатального коронарного события на 50% выше, чем у мужчин. Вероятно, это объясняется менее благоприятным профилем ССР у женщин, связанным с АГ и дислипидемией. Таким образом, у женщин с СД, ССР значимо выше, чем в общей популяции, даже при условии протективного действия эстрогенов.

Курение. Активное курение связано с очень высоким риском общей смертности и сердечно-сосудистых событий (ССС) у больных СД, тогда как отказ от курения связан со снижением риска. В большом мета-анализе [19], включая 89 когортных исследований больных СД, проводилась оценка влияния активного курения на смертность. При сравнении пациентов, которые были активными курильщиками, с бывшими курильщиками и никогда не курившими, активное курение было связано с увеличением СССР и смертности от них более чем на 50% по сравнению с некурящими. Однако у бывших курильщиков был более высокий риск смертности и СССР, чем у никогда не куривших. Таким образом, отказ от курения у пациентов с СД имеет важное преимущество, но значительный остаточный риск, который, по-видимому, пропорционален продолжительности курения и подтверждает концепцию о том, что курение следует прекращать как можно раньше.

Артериальная гипертензия. При СД 2-го типа АГ является основным и независимым фактором риска развития ССЗ и микрососудистых осложнений, которые обычно сосуществует с другими кардиометаболическими факторами риска [20]. АГ и СД 2-го типа имеют метаболические, гемодинамические и патофизиологические механизмы, включая инсулинорезистентность,

гиперинсулинемия с гиперактивацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [21, 22]. На животных моделях показано, что гиперинсулинемия усиливает реабсорбцию натрия в дистальных отделах нефрона [23]. Гиперактивация РААС играет важную роль в возникновении и поддержании артериальной гипертензии, что также может быть связано с развитием инсулинорезистентности и СД 2-го типа [24]. Гиперинсулинемия и альдостерон также усиливают задержку натрия почками, что приводит к увеличению объема плазмы и повышению артериального давления (АД), нарушениям ремоделирования сосудов и эндотелиальной дисфункции [25, 26]. У больных СД 2-го типа артериальная гипертензия встречается в два раза чаще, чем в общей популяции, ее распространенность увеличивается в зависимости от возраста и длительности диабета, еще больше увеличивая смертность и сердечно-сосудистую заболеваемость [27]. Одновременное наличие СД 2-го типа и АГ увеличивает риск развития гипертрофии левого желудочка, ХСН, инсульта, по сравнению с любым состоянием отдельно [28, 29]. Высокая частота микрососудистых осложнений, особенно ретинопатии и нефропатии, у больных СД 2-го типа и АГ также способствует ухудшению прогноза и качества жизни [30, 31]. Несколько исследований подтверждают мнение о том, что лечение артериальной гипертензии при диабете имеет решающее значение для снижения сердечно-сосудистого риска, а также микрососудистых исходов [32, 33]. Недавний мета-анализ [34], включающий 40 исследований, насчитывающий 100354 взрослых с СД 2-го типа, оценивал снижение систолического артериального давления (САД). Отмечено, что снижение САД на каждые 10 мм рт. ст. сопровождалось значительным снижением риска многих исходов, таких как: смертность (ОР: 0,87 [95% ДИ 0,78–0,96]); сердечно-сосудистые события (ОР: 0,89 [95% ДИ 0,83–0,95]), ишемическая болезнь сердца (ОР: 0,88 [95% ДИ 0,80–0,98]) и инсульт (ОР: 0,73 [95% ДИ 0,64–0,83]). В этом же мет-анализе снижение АД оказало благоприятное влияние на ретинопатию и альбуминурию, а также улучшении прогноза у пациентов терминальной стадии почечной недостаточности. Другой метаанализ,

включающий 73913 пациента с СД 2-го типа показал, что достижение САД менее 130 мм рт. ст. снижает частоту инсульта на 39% [35].

Рекомендации Европейского Общества Кардиологов (ЕОК) и Европейского Общества Гипертензии (ЕОГ), разъясняют преимущества снижения АД при СД 2-го типа для уменьшения макрососудистых и микрососудистых осложнений. Начало антигипертензивной терапии у больных сахарным диабетом рекомендуется при офисном АД > 140/90, с комбинацией двух препаратов (ингибитор АПФ или БРА с БКК или тиазидным/тиазидоподобным диуретиком) [36]. В рекомендациях ЕОК и Европейского общества по изучению сахарного диабета от 2019 г. по диабету, преддиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям предлагается: «индивидуализировать целевое АД, так САД до 130 мм рт. ст. и, при хорошей переносимости, ниже 130 мм рт. ст.; у пожилых людей (> 65 лет) целевое САД должно находиться в пределах 130–139 мм рт. ст.; ДАД до <80 мм рт. ст., но не <70 мм рт. ст. При снижении САД <130 мм рт. ст. следует учитывать наличие у пациентов высокого риска цереброваскулярных событий или диабетической нефропатией» [37]. Однако, всегда следует соблюдать осторожность при снижении АД у пожилых людей с СД или без него, поскольку имеются данные об увеличении сердечно-сосудистого риска, особенно при значениях давления ниже 110/75 мм рт. ст. Несмотря на то, что существуют четкие рекомендации по лечению АГ у пациентов без диабета и у больных СД с нефропатией, доказательств в отношении наиболее эффективного антигипертензивного подхода первой линии при АГ без явной нефропатии или микроальбуминурии меньше. Интересно, что новые антидиабетические препараты, как известно, обладают антигипертензивным эффектом, и их использование может представлять новую возможность для оптимизации текущего лечения гипертензии у пациентов с СД 2-го типа.

Дислипидемия. Липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) являются одним из наиболее важных обратимых факторов риска ССЗ и смертности. Stamler J. и соавторы в достаточную эру показали, что среди 342815 мужчин среднего возраста (из них 5163 страдали СД), которые наблюдались в течение 16 лет, абсолютный скорректированный риск смерти от ССЗ, стратифицированный по

уровню холестерина, был в несколько раз выше у лиц, страдающих СД [38]. Увеличение смертности от ССЗ, как правило, было непропорционально большим у пациентов с СД. Принимая во внимание снижение ЛПНП с помощью статинов, мета-анализ Cholesterol Treatment Trialist (CTT) показал, что снижение ЛПНП на 1 ммоль/л уменьшает относительный риск ССЗ на одну пятую. У больных с СД статины способствуют пропорциональному снижению смертности от всех причин на 9% ($p = 0,02$) и на 21% частоты серьезных сосудистых событий ($p < 0,001$) на каждый 1 ммоль/л снижение ХС-ЛПНП. Кроме того, отмечено статистически значимое снижение частоты острого инфаркта миокарда (ОИМ) ($p < 0,001$) и инсульта ($p < 0,001$) [39].

Среди факторов, дополнительно влияющих на прогноз у пациентов с СД 2-го типа, указываются длительность анамнеза СД 2-го типа, величина СКФ, наличие микроальбуминурии, поражения органов-мишеней (сердце, почки, сосуды), наличие микроваскулярных осложнений (по меньшей мере, трех маркеров, например, ретинопатия в сочетании с микроальбуминурией и нейропатией). Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) и тяжелая гипогликемия являются предметом текущих исследований в отношении их дополнительного влияния на сердечно-сосудистый риск.

Длительность сахарного диабета. Продолжительность СД является одним из ключевых факторов, определяющих риск ССЗ. Пациентов с длительностью СД более 10 лет относят к группе очень высокого риска. В проспективном обсервационном исследовании [40] с целью оценки частоты ИБС и смертности от ССЗ в зависимости от времени установления диагноза СД 2-го типа под наблюдением находились 4045 мужчин в возрасте 60–79 лет в среднем в течение девяти лет. Включенные в исследование были разделены на четыре группы: (1) без ОИМ/без СД 2-го типа, (2) без ОИМ/с поздним началом СД 2-го типа (диагноз после 60 лет), (3) без ОИМ/с ранним началом СД 2-го типа (до 60 лет) и (4) предшествующий ОИМ/отсутствие СД 2-го типа.

Из исследования исключались пациенты с ИМ в сочетании с СД 2-го типа. Всего было зарегистрировано 372 тяжелых случая ИБС и 455 летальных исходов.

По сравнению с лицами, не страдающими диабетом, лица с СД 2-го типа имели более высокий средний риск развития ИБС и смертности, однако только у пациентов с СД 2-го типа, диагностированным в возрасте до 60 лет, со средней продолжительностью 16,7 лет был обнаружен такой же риск ИБС, как и у пациентов с предшествующим ИМ без диабета.

Хотя возраст начала и продолжительность диабета взаимосвязаны, диагноз диабета в раннем возрасте может представлять дополнительный риск независимо от продолжительности СД. В большом перекрестном исследовании с использованием данных Китайской национальной системы наблюдения 222 тыс. пациента с СД 2-го типа были разделены на две группы в зависимости от начала диабета: (1) с ранним началом (средний возраст 35 лет) и (2) с поздним началом (в среднем 55 лет). Затем обе группы сравнивали по нефатальным сердечно-сосудистым событиям. Отношение шансов (95% ДИ) с поправкой на длительность СД составило: ОШ 1,91 (1,81–2,02), с более высоким риском в группе с более ранним началом СД 2-го типа. Таким образом, вполне возможно, что пациенты с более ранним началом СД 2-го типа более уязвимы в отношении ССЗ [41].

Скорость клубочковой фильтрации и микроальбуминурия. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и протеинурия независимо увеличивают ССР [42]. Мет-анализе когортных исследований, включавших 105872 человека из общей популяции, у которых было оценено отношение альбумина к креатинину в моче и 1128319 испытуемых которым был определен белок в моче сравнивал смертность от всех причин через 7–9 лет наблюдения при СКФ 60, 45 и 15 мл/мин/1,73 м² соответственно составила: ОР [95% ДИ] 1,18 (1,05–1,32), 1,57 (1,39–1,78) и 3,14 (2,39–4,13) [43].

Микроальбуминурия является независимым фактором риска смертности у пациентов с СД 2-го типа [44]. В исследовании HOPE [45] микроальбуминурия была обнаружена исходно у 32,6% пациентов с СД 2-го типа и у 14,8% пациентов без СД. Через 4,5 года наблюдения относительный риск первичной конечной точки (инфаркт миокарда, инсульт или сердечно-сосудистая смерть) у больных СД 2-го типа составил 1,97 (1,68–2,31), а у больных без СД 2-го типа: 1,61 (1,36–1,90).

Тяжелая гипогликемия. Тяжелая гипогликемия (определяемая как гипогликемический эпизод, требующий оказания помощи) примерно в два раза увеличивает риск ССЗ при СД 2-го типа [46]. В когортном исследовании [47] наблюдали за 906 пациентами с СД 2-го типа в возрасте от 25 до 75 лет в течение 10,4 лет в поисках связи между тяжелой гипогликемией и первичным исходом (смертью от любой причины или сердечно-сосудистой смертью). Исследователи установили, что после поправки на многие ковариаты тяжелая гипогликемия по-прежнему была тесно связана с увеличением смертности от всех причин [ОР 2,64 (1,39–5,02) $p = 0,003$] и сердечно-сосудистой смертности [ОР 6,34 (2,02–19,87) $p = 0,002$]. В этом исследовании у пациентов, перенесших тяжелую гипогликемию, риск смертности от всех причин был в 2,64 раза выше, чем у пациентов без эпизодов тяжелой гипогликемии. В исследовании Гонконгского регистра диабета [48] у пациентов с тяжелой гипогликемией также была отмечена повышенная частота летальности по сравнению с пациентами без гипогликемии соответственно: (32,8 против 11,2%, $p < 0,0001$).

Высокочувствительный С-реактивный белок. Известно, что высокочувствительный СРБ является маркером системного воспаления и предиктором ССЗ независимо от СД [49]. У пациентов с СД прогностическая ценность СРБ для ССЗ является особенно актуальным вопросом. В объединенном анализе 25979 исследуемых из четырех проспективных обсервационных исследований в Великобритании [50], за которыми наблюдали в среднем 93 месяца, СРБ был связан с 53% (95% ДИ 43–64) и 43% (37–48) увеличением риска ССЗ и смертности от всех причин. У лиц с СД высокочувствительный СРБ был связан с 54% увеличением смертности от ССЗ и 53% увеличением риска смертности от всех причин. В подгруппах участников, основанных на трех категориях СРБ (<1 , 1–3 и >3 мг/л), наблюдалась тесная связь между СРБ и исходами, за исключением людей с СД. Аналогичные результаты были также получены в исследовании Strong Heart Study [51]. В этих исследованиях СРБ был значимым предиктором ССЗ только среди участников без СД. Интересно, что в исследовании A.J. Cox [52], СРБ был оценен для прогнозирования смертности у 846 пациентов с СД 2-го типа,

которые наблюдались в течение 7,3 лет. Исходные значения СРБ сравнивали в подгруппах, выживших и умерших. Исходный уровень СРБ был значительно выше в подгруппе умерших ($9,37 \pm 15,94$) по сравнению с подгруппой живых ($5,36 \pm 7,91$ мг/л; $p < 0,0001$). Уровень высокочувствительного СРБ выше 10 мг/л указывал на вероятность смерти с ОР 5,24 (ДИ 2,80–9,38). Хотя это ретроспективное исследование, оно показывает, что СРБ может предсказывать смертность при СД 2-го типа, но при более высоком значении, чем пороговое значение $\text{СРБ} > 3$ мг/л.

1.3 Ожирение, как фактор сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

За последние столетие ожирение стало ведущей глобальной проблемой здравоохранения, обусловленную изменения в окружающей среде и обществе, которые способствуют позитивному энергетическому балансу и увеличению массы тела. Ключевыми факторами являются употребление высококалорийной и/или жирной пищи, недостаток физической активности, малоподвижный образ жизни. В 2022 г. 43% взрослых в возрасте 18 лет и старше имели избыточный вес, а 16% страдали ожирением [53]. Недавние эпидемиологические данные показали, что 85% взрослых с СД 2-го типа также страдают ожирением и ожидается, что в ближайшие годы распространенность СД, связанного с ожирением, удвоится и составит 300 миллионов человек [13].

ВОЗ определяет избыточный вес и ожирение как патологическое состояние с аномальным или чрезмерным накоплением жира, влияющим на здоровье [54]. На популяционном уровне осложнения для здоровья из-за избыточного жира в организме увеличиваются по мере увеличения ИМТ [55].

Однако, по мере изучения патогенеза, ожирение рассматривается не просто, как заболевание, которое сопровождается чрезмерным накоплением жировой ткани в подкожной жировой клетчатке и других областях, а представляет собой хроническое, многофакторное заболевание с рецидивирующим течением, влияющее на нейроповеденческие аспекты. Увеличение жировой ткани может приводить к

негативному воздействию на весь организм, что снова подчеркивает сложную природу ожирения как заболевания, требующего комплексного подхода к диагностике и лечению. Имеющиеся данные указывают на то, что сердечно-сосудистые заболевания и смертность увеличиваются пропорционально степени ожирения у мужчин и женщин. Framingham и Nurses Health Study в своих исследованиях показали взаимосвязь между увеличением ИМТ более $> 25 \text{ кг/м}^2$ и смертностью от ССЗ [56].

Данные многих исследований свидетельствуют о том, что связь между ИМТ и смертностью от ССЗ не зависит от других метаболических маркеров, таких как АД, повышение глюкозы крови, холестерина [2,3].

Абдоминальное ожирение (АО), признаком которого является увеличение окружности талии, признано предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний. В российской популяции среди пациентов в возрасте от 25 до 64 лет АО, определенное по окружности талии, обнаружено у 55% людей (61,8% женщин и 44% мужчин), а ожирение, определенное по индексу массы тела, наблюдалось у 33,4% исследуемых [57]. Морфологические изменения в сердце, также связаны с индивидуальными различиями в распределении жира в организме. В Dallas Heart Study, в когорте из 2710 участников без ССЗ с АО, определенное с помощью МРТ, было связано с концентрическим ремоделированием ЛЖ и неблагоприятной гемодинамикой, в виде более низкого СВ и более высокого системно-сосудистого сопротивления. Напротив, подкожный жир в нижней части тела, оцененный с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, был связан с эксцентрическим ремоделированием ЛЖ, более высоким СВ и низким системным сосудистым сопротивлением [58]. Эти наблюдения показали важность учета распределения жира при изучении взаимосвязи между ожирением и структурой/функцией сердца.

Жировая ткань представляет собой сложный и высокоактивный метаболический и эндокринный орган, состоящий из множества различных клеток, которые секретируют многочисленные цитокины, хемокины и гормоны. Приблизительно треть клеток жировой ткани составляют адипоциты,

а остальные представлены фибробластами, эндотелиальными клетками, макрофагами, иммунными клетками и преадипоцитами [59]. Адипоциты экспрессируют и секретируют несколько эндокринных гормонов, таких как лептин и адипонектин [60].

Лептин – пептидный гормон, который в основном вырабатывается в жировой ткани. Концентрация циркулирующего лептина напрямую отражает количество жира в организме и играет ключевую роль в регулировании потребления пищи и расхода энергии. Он связывается с так называемым длинным рецептором (Ob-Rb) в гипоталамусе и регулирует потребление пищи посредством высвобождения других нейротрансмиттеров. Кроме того, лептин оказывает плеiotропное действие, которое необходимо для регуляции энергетического баланса и клеточного метаболизма, для контроля воспалительных и иммунных реакций и для поддержания гомеостаза сердечно-сосудистой системы. У людей с ожирением уровень лептина был повышен. Неспособность лептина подавлять прием пищи и опосредовать потерю веса при ожирении определяется как лептинорезистентность, которая в свою очередь активирует перекисное окисление свободных жирных кислот, это приводит к развитию инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса [61]. Резистентность к лептину у пациентов с ожирением и СД 2-го типа оказывает неблагоприятное влияние на сердечно-сосудистую систему и способствует ремоделированию сердца из-за нарушения сердечного метаболизма, увеличения фиброза, сосудистой дисфункции и усиления воспаления [62].

Адипонектин – гормон повышающий чувствительность к инсулину, который воздействует на широкий спектр тканей. Адипонектин является совершенно уникальным адипокином, поскольку его экспрессия и уровень в крови обратно пропорционален уровню ожирения, что резко контрастирует с лептином. Уровни экспрессии адипонектина различаются между полами, причем более высокие уровни наблюдаются у женщин, чем у мужчин [63], а также между отложениями жировой ткани с более высокой экспрессией в подкожной, чем в висцеральной ЖТ [64]. Способность адипонектина повышать чувствительность к инсулину известна

и показана в доклинических исследованиях у мышей развитием инсулинорезистентности вызванной дефицитом адипонектина, и сохранением чувствительности у мышей со сверхэксперсией адипонектина [65]. Адипонектин активирует положительные метаболические механизмы, такие как снижение глюконеогенеза в печени, участвующие в снижении циркулирующих свободных жирных кислот (СЖК), содержание внутриклеточных ТГ в печени и мышцах, увеличение поглощения глюкозы скелетными мышцами и ВЖТ, а также уменьшение воспаления в ВЖТ [66]. Кроме того, рецепторы адипонектина экспрессируются в поджелудочной железе, где функция адипонектина заключается в уменьшении потери β -клеток путем нейтрализации воспалительных и липотоксических церамидов и диацилглицеролов [67]. В совокупности адипонектин играет защитную роль в смягчении признаков метаболического синдрома.

N. Eskel и соавторы в своих исследованиях показали: «при ожирении происходит гипертрофия адипоцитов ВЖТ, развиваются клеточная инфильтрация, фиброз, изменения микроциркуляции, сдвиг секреции адипокинов, повышение в крови неспецифических маркеров воспаления: СРБ, фибриногена, лейкоцитов» [68]. Помимо этого, увеличивается секреция лептина, резистина, свободных жирных кислот, инсулиноподобного фактора роста, которые оказывают непосредственное влияние на развитие нарушений метаболизма углеводов, липидов, ИР, отвечают за пищевое поведение; ингибитора активатора плазминогена 1, увеличивающего риск тромбозов, ангиотензиногена, ангиотензина II – участвующих патогенезе АГ, фактора некроза опухоли, а (ФНО α , интерлейкинов (ИЛ), простагландинов, участвующих в системном воспалении [69].

Эпидемиологическое исследование указывает на существование кардиометаболических факторов, влияющих на риск развития ССО. Ожирение наряду с высоким АД, гиперлипидемией, гипергликемией является основным фактором риска увеличения смертности от ССЗ, ХБП и СД 2-го типа. Многие данные показывают, что ИМТ увеличивает риск развития СД 2-го типа и

резистентности к инсулину [70, 71]. Развитие АГ тесно связано с ожирением, что показывают предыдущие исследования [72].

Патофизиология АГ, связанная с ожирением, заключается в стимуляции инсулином симпатической нервной системы и повышенным выходом ренина, ангиотензиногена из внутрибрюшных адипоцитов, также высокой продукцией альдостерона, что в свою очередь приводит к увеличению реабсорбции натрия, задержки воды и, следовательно, увеличение объема циркулирующей крови [73].

Ожирение, особенно тяжелое ожирение, способно вызывать нарушение сердечной гемодинамики и морфологии сердца и как вследствие дисфункции желудочков [74]. К ним относятся повышенный сердечный выброс, гипертрофия ЛЖ (ГЛЖ) и диастолическая и систолическая дисфункция обоих желудочков. Обусловленные сопутствующими заболеваниями, такими как АГ, СОАС, гиповентиляция, а также нейрогормональные и метаболические нарушения [75, 76].

Важно отметить, что люди, страдающие абдоминальным ожирением и имеющие одинаковую массу тела, могут отличаться по наличию кардиметаболических факторов риска. Связанно это с особенностями накопления жира в различных эктопических жировых депо. Выделяют несколько эктопических жировых депо, где происходит отложение липидов: почек (периренальная жировая ткань), кровеносных сосудов (периваскулярная жировая ткань) и наконец, сердца (эпикардальная и перикардальная жировая ткань). Многие данные свидетельствуют о том, что накопление жира в эктопических тканях запускает патологические метаболические реакции, которые в последующем влияют на риск развития ССЗ. Наиболее тесно с сердечно-сосудистым риском связана эпикардальная жировая ткань (ЭЖТ). ЭЖТ считается наиболее метаболически активным жировым депо и активно изучается в настоящее время как новый маркер кардиоваскулярного риска.

1.4 Эпикардальная жировая ткань и ее влияние на сердечно-сосудистый риск у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

ЭЖТ представляет собой висцеральный жир между наружной стенкой миокарда и висцеральным листком перикарда. ЭЖТ находится в непосредственной близости от миокарда и имеет общее кровоснабжение. Из-за близости ЭЖТ к миокарду и полного отсутствия фиброзно-фасциального слоя между ними, ЭЖТ считается в два раза более метаболически активной, нежели перикардальная жировая ткань [77]. Это облегчает диффузию жирных кислот и других биоактивных гормонов из ЭЖТ в миоциты и коронарные сосуды [78]. Будучи метаболически активным депо ЭЖТ секретирует несколько адипокинов и вазоактивных веществ, таких как адипонектин, резистин, фактор роста эндотелия сосудов, а также воспалительные цитокины и хемокины, которые воздействуют на миокард [79]. Избыток циркулирующих СЖК может привести к увеличению отложения триглицеридов в сердце. Миокард в основном использует СЖК для метаболизма, но при поступлении их с превышением скорости окисления приводит к накоплению липотоксических продуктов, неблагоприятно сказывающихся на метаболические процессы [80].

Ожирение и СД 2-го типа независимо связаны с накоплением жира в сердце [81], что делает ЭЖТ предиктором ССЗ [82]. Al-Talabany и соавторы показали, что толщина ЭЖТ значительно коррелирует с ОТ, артериальным давлением, маркерами резистентности к инсулину и дислипидемией [83] предполагая, что это депо жировой ткани можно считать высокорезистентным к инсулину и может быть индикатором ССР. Результаты некоторых исследований показывают, что увеличение объема ЭЖТ на фоне СД 2-го типа ассоциировано с развитием и прогрессированием диастолической дисфункции (ДД) миокарда ЛЖ. Zabalgaitia M. и соавторы выявили, что у пациентов с СД 2-го типа, с сохраненной ФВ ЛЖ и контролируемым АД диастолическая дисфункция ЛЖ имеет место примерно у половины больных – 47% (у 33% I-я степень диастолической дисфункции и у 14% – II-я степень) [84]. Субклиническая диастолическая дисфункция ЛЖ –

независимый предиктор неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов и основной фактор развития сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) и широко распространена у больных СД и ожирением [85]. Золотым стандартом для определения объема эпикардального жира считается магнитнорезонансная и/или мультиспиральная компьютерная томография, данные инструментальные исследования достаточно трудоемкие и дорогостоящие для использования в рутинной практике. В связи с чем в практику активно внедряется ультразвуковая визуализация ЭЖТ. G. Iacobellis в 2004 г. измерил ЭЖТ методом трансторакальной ЭХОКГ [86]. Эхокардиографическое измерение ЭЖТ до настоящего времени остается предметом дискуссий, так как нет стандартизированной пороговой величины толщины ЭЖ, как маркера кардиометаболического риска.

Снижение веса улучшает течение кардиометаболических заболеваний, о чем свидетельствует повышение чувствительности к инсулину и снижение факторов риска развития ССЗ, включая улучшение артериального давления, липидов и маркеров воспаления. Потерю веса только за счет изменения образа жизни, соблюдения диеты часто бывает трудно поддерживать через год большинство пациентов набирает $\geq 75\%$ от исходной потери веса [87]. Таким образом, могут быть необходимы дополнительные вмешательства, как фармакотерапия.

1.5 Диастолическая дисфункция левого желудочка, как предиктор сердечно-сосудистого риска у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Патогенез дисфункции миокарда при СД 2-го типа является сложным и многофакторным, так как миокард хронически подвергается воздействию метаболических, гемодинамических, макро- и микрососудистых поражений, которые возможно являются ключевым фактором развития СНсФВ. В основе диабетической кардиомиопатии лежат специфические нарушения энергетического обмена, которые являются пусковым механизмом в функциональных и структурных изменениях миокарда. Клетки миокарда практически не синтезируют

жирные кислоты (ЖК). При СД в связи с нарушением поглощения и окисления глюкозы компенсаторно активируется катаболизм ЖК. Особенностью метаболизма при СД являются интенсивное поступление СЖК в миокард и их ускоренное окисление в митохондриях кардиомиоцитов. Избыток СЖК в миокарде приводит к развитию нежелательных биохимических, электрофизиологических и механических эффектов [88, 89]. На ранних СД инсулинорезистентность вызывает метаболический сдвиг в кардиомиоцитах, в результате чего увеличивается потребление ЖК и β -окисление для поддержания достаточных уровней продукции АТФ. Однако со временем β -окисление не может адекватно метаболизировать все поступающие ЖК, что приводит к накоплению липидов внутри клеток и тем самым приводит к «липотоксичности» [90]. Липотоксичность в данном случае рассматривается как потенциальный механизм митохондриальной дисфункции и, следовательно, метаболическим нарушением работы миокарда [91, 92]. Кроме того, высокая концентрация внутриклеточных ЖК и митохондриальная дисфункция приводят к повышенному образованию активных форм кислорода (ROS), активных форм азота (RNS), которые вместе усиливают окислительный стресс и стресс эндоплазматического ретикулума и подавляют аутофагию [93]. Вместе эти эффекты способствуют гибели кардиомиоцитов, гипертрофии и воспалению сердца и прогрессирующему профибротическому ответу, который индуцирует ремоделирование внеклеточного матрикса (ECM) и фиброз [94]. Изменения в фосфорилировании титина, белка, который служит в качестве основной детерминанты пассивного напряжения и жесткости миокарда, может также приводить к развитию гипертрофии кардиомиоцитов, повышение жесткости миокарда и последующим нарушениям процессов его релаксации [95]. Помимо данных концепцией существуют еще и другие, так, например, Ригсе и соавторы сообщали: у пациентов с СД и гипергликемией нарушается транспорт кальция клетках, что вызывает электромеханический дисбаланс и асинхронность расслабления и увеличение жесткости стенок ЛЖ [96]. Такие же результаты показаны в работе Finck соавторов: гиперлипидемия, гипергликемия образующие конечные продукты гликирования (КПГ) и активация медиаторов воспаления,

связанные с СД способствуют развитию фиброза, повышения жесткости и гипертрофии миокарда, приводящие к систолической и диастолической дисфункции [97]. В условиях гипергликемии дисфункция эндотелиальных клеток способствует ранней ригидности миокарда и диастолической дисфункции, за счет расщепления эндотелиальных клеток синтаза оксида азота (NO) для выработки супероксида, перекиси водорода, что в итоге приводит к снижению уровня оксида азота [98]. А снижение передачи сигналов NO в кардиомиоцитах может увеличить гипертрофию кардиомиоцитов и жесткость за счет уменьшения растворимой гуанилатциклазы (ГЦК) активность и содержание циклического GMP в миокарде, что устраняет защитные эффекты белка киназа G [99].

Суммируя вышесказанное, очевидно, что диастолическая дисфункция результат структурного ухудшения, происходящего на уровне клеток миокарда и матрикса. По сути, жесткость миокарда, возникающая в результате повреждения коллагена, интерстициального фиброза и воспаления, нарушает релаксацию, вызывая ее задержку с негативными последствиями в виде повышения диастолического давления и давления наполнения, приводя в итоге к развитию СНсФВ [100].

1.6 Возможности новых классов сахароснижающих препаратов в снижении сердечно-сосудистого риска у больных сахарным диабетом 2-го типа

До недавнего времени основным подходом к снижению сердечно-сосудистого риска (ССР) при СД было достижение целевого уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), артериального давления (АД) и липидов [101]. В этом направлении были достигнуты несомненные успехи. Однако, очевидно, что потенциал современных антигипертензивных (включая их комбинации) и гиполипидемических препаратов представляется ограниченным. Появление новых классов сахароснижающих препаратов, позволяющих добиться дополнительного снижения ССР, кардинально изменило подходы к ведению

пациентов с СД 2-го типа. Наиболее значимые изменения коснулись стратегии выбора сахароснижающей терапии со сменой приоритетов с уровня гликемии на уровень ССР, которому отдана ведущая роль при выборе класса антидиабетических препаратов. За последние десятилетия появилось большое количество данных, демонстрирующих влияние новых классов сахароснижающих препаратов на сердечно-сосудистые исходы, а именно ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (иНГЛТ2) и агонистов рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1).

1.6.1 Влияние терапии ингибитором натрий-зависимого глюкозного котранспортера 2-го типа и агониста глюкагон подобного пептида 1 на сердечно-сосудистый риск у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. Натрий-глюкозный котранспортер 2-го типа обнаруживаются почти исключительно в проксимальных извитых канальцах нефронов и отвечает за реабсорбцию ~ 97% отфильтрованной почками глюкозы [102]. Соответственно, ингибиторы НГЛТ2 (например, эмпаглифлозин, канаглифлозин, дапаглифлозин) были созданы как возможные антидиабетические препараты, которые способствуют уменьшению уровня глюкозы в крови путем блокирования реабсорбции глюкозы в почках, что приводит к ее выведению с мочой (глюкозурия). В реальных условиях лечение ингибиторами НГЛТ2 предотвращает только ~ 50–60% реабсорбции глюкозы из-за увеличения опосредованной НГЛТ2 реабсорбции глюкозы в более поздних отделах проксимальных извитых канальцев, в отношении которых эти агенты имеют ограниченную селективность. Ингибиторы НГЛТ2 отличаются от большинства противодиабетических средств, поскольку они способствуют выведению глюкозы, а не стимулируют ее усвоение за счет увеличения секреции инсулина. Благодаря этому уникальному инсулиннезависимому механизму действия ингибиторы НГЛТ2 имеют значительно более низкий риск гипогликемии, снижая при этом гликированный гемоглобин [103]. Наряду с первичным антигипергликемическим

эффектом ингибиторы НГЛТ2 обладают дополнительными свойствами, которые могут благоприятно влиять на прогноз ССЗ. Они способствуют снижению веса, что, возможно, является результатом потери калорий за счет глюкозурии [103]; снижению уровня артериального давления, что объясняется натрийурезом и диуретическим эффектом [104]; снижению уровня мочевой кислоты в сыворотке, что связано с усилением ее экскреции с мочой [105]. Поскольку НГЛТ2 не экспрессируется в сердечных миоцитах [106], также уделяется все больше внимания тому, чтобы выяснить механизмы, с помощью которых ингибиторы НГЛТ2 вызывают кардиопротекцию.

Крупномасштабные исследования по сердечно-сосудистым исходам с участием ингибиторов НГЛТ2 неизменно демонстрируют сердечно-сосудистую пользу у людей с СД 2-го типа в отношении снижения развития крупных сердечно-сосудистых осложнений. Ажиотаж в этой области был вызван результатами исследования EMPA-REG OUTCOME, где были продемонстрированы возможности иНГЛТ2 эмпаглифлозина в снижение риска сердечно-сосудистой смертности на 38% и смертности от любых причин на 32% [107]. Кроме того, у пациентов с СД 2-го типа иНГЛТ2 снижали риск госпитализации по поводу СН и риск серьезных побочных эффектов со стороны почек, чего не наблюдалось при применении других сахароснижающих препаратов. Аналогичным образом, исследование Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS), объединяющее результаты исследований CANVAS и CANVAS-Renal, также сообщило о меньшем количестве нежелательных событий у пациентов, получавших канаглифлозин (26,9 против 31,5 событий на 1000 пациентов) [107]. Во всех трех исследованиях EMPA-REG, CANVAS и DECLARE-TIMI-58 риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности был на 30–35% ниже среди пациентов, получавших иНГЛТ2, чем среди тех, кто получал плацебо [108], это преимущество было наиболее заметным у пациентов, у которых ФВ ЛЖ была $\leq 30\%$ до лечения [109]. Риск прогрессирования заболевания почек (включая возникновение почечной смерти или необходимость диализа, или трансплантации почки) был на 35–50% ниже среди пациентов, получавших иНГЛТ2, чем среди тех,

кто получал плацебо [109]. Данные преимущества сложно объяснить только действием иНГЛТ2 на уровень глюкозы крови, поскольку аналогичные эффекты не наблюдались при применении других противодиабетических препаратов, обладающих более выраженным антигипергликемическим действием [109].

Эти наблюдения согласуются с гипотезой о том, что иНГЛТ2 могут замедлять прогрессирование сердечных и почечных заболеваний независимо от причины и независимо от наличия СД [110]. В совокупности ингибиторы НГЛТ2 улучшают сердечно-сосудистые исходы у людей с СД 2-го типа, особенно в отношении снижения частоты госпитализаций по поводу СН. В подтверждение этого в исследовании дапаглифлозина и профилактики неблагоприятных исходов сердечной недостаточности (DAPA-HF) было изучено 4744 пациента с ранее существовавшей СН (ФВЛЖ <40%), которым в среднем 18,2 месяца назначали дапаглифлозин (10 мг один раз в день) или плацебо, и сообщалось о меньшем количестве событий, связанных с госпитализацией и срочных визитов по поводу СН и смерти от ССЗ [111]. Важно отметить, что все положительные эффекты иНГЛТ2 в отношении сердечно-сосудистых исходов наблюдались как у пациентов с СД 2-го типа, так и без него. Однако, ни в одном из упомянутых исследований не проводилось прицельного анализа изолированной диастолической функции ЛЖ, что сыграло бы важную роль для оценки механизмов влияния данной группы препаратов на миокард ЛЖ.

Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1. Глюкагон подобный пептид-1 (ГПП1) представляет собой инкретиновый гормон, синтезируемый и секретируемый энтероэндокринными L-клетками в основном в тонком кишечнике в ответ на прием пищи, также он продуцируется нейронами мозга, экспрессирующими препроглюкагон [112].

Биологические действия ГПП-1 опосредуются через трансдукцию действий ГПП-1 рецептора, принадлежащего к семейству рецепторов сопряженных с G-белком класс В. Первоначально рецептор ГПП-1 был обнаружен в поджелудочной железе, но он также значимо определен и в других областях: легкие, нервной

системы, миокарде, в гладкомышечных клетках сосудов, в некоторых областях головного мозга.

Агонисты ГПП-1 имеют важное значение для гликемического контроля при СД 2-го типа, так как он действует на рецепторы ГПП-1 островковых β -клеток, усиливая секрецию инсулина глюкозозависимым образом и значительно снижая риск гипогликемии по сравнению с другими стимуляторами секреции инсулина. Помимо усиления секреции инсулина они обладают множеством других плеiotропных эффектов, которые приносят пользу пациентам с СД 2-го типа. Одним из таких важных эффектов является снижение массы тела, модулируемый за счет замедления скорости опорожнения желудка и повышения чувства сытости, эффект [113].

Агонисты рецепторов ГПП-1 демонстрируют положительное влияние на главные нежелательные сердечно-сосудистые исходы (MACE). В большинстве исследований MACE включают в себя нефатальный ИМ, нефатальный инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин. Исследование LEADER, опубликованное в 2016 г., изучало влияния лираглутида на сердечно-сосудистую систему при добавлении к стандартной терапии СД 2-го типа. В группе лираглутида был статистически значимо более низкий риск MACE по сравнению с плацебо (14%) (95% ДИ: 0,78–0,97, $p = 0,04$). В отношении смертности от сердечно-сосудистых причин в группе лираглутида риск уменьшался на 22% (OR = 0,78; 95% ДИ, 0,66–0,93, $p = 0,007$), риск смерти от любой причины был ниже на 15% (OR = 0,85; 95% ДИ, 0,74–0,97; $p = 0,02$). При этом препарат не влиял на риск развития нефатальных ИМ и инсульта, а также частоту госпитализаций по поводу СН [114].

Анализ вторичной комбинированной точки (риск микрососудистых осложнений нефропатии и ретинопатии) показал, что пациенты в группе лираглутида имели более низкий ее риск (OR = 0,84; 95% ДИ, 0,73–0,97; $p = 0,02$) по сравнению с группой плацебо. Значительные различия также наблюдались в отношении других сердечно-сосудистых исходов между группой, получавшей лираглутид, и группой, принимавшей плацебо. Потеря веса была на 2,3 кг больше

в группе лираглутида вместе с более выраженным снижением САД (-1,2 мм рт. ст.) и ДАД (-0,6 мм рт. ст.) [114].

В исследовании SUSTAIN-6 у пациентов с СД 2-го типа и высоким риском развития ССЗ семаглутид превзошел плацебо по влиянию на первичную комбинированную конечную точку (сердечно-сосудистая смертность, нефатальные ИМ и инсульты) ОР 0,74 при 95% ДИ от 0,58 до 0,95; $p = 0,002$. Однако, в отличие от исследования LEADER этот эффект был достигнут преимущественно за счет снижения частоты развития нефатальных инсультов в отсутствие влияния на сердечно-сосудистую смертность [114].

Также было показано, что аГПП-1 оказывают влияние на эндотелиальную функцию [115], к примеру, лираглутид улучшает активность синтазы оксида азота (NOS), а также ослабляет ингибитор активатора плазминогена типа 1 (PAI-1) и молекулу сосудистой адгезии (VAM) в пределах эндотелия сосудов. Агонисты ГПП-1 также, по-видимому, влияют на прогрессирование атеросклероза и ишемию миокарда, что было показано при использовании эксенатида в качестве дополнительной терапии при ИМпСТ и тромболизисе [116].

1.6.2 Влияние терапии ингибитором натрий-зависимого глюкозного котранспортера 2-го типа и агониста глюкагон подобного пептида 1 на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

В настоящее время крупномасштабные клинические исследования, специально посвященные оценке влияния ингибиторов НГЛТ2 на диастолическую дисфункцию или диабетическую кардиомиопатию отсутствуют. Тем не менее, данные, полученные в результате небольших исследований, свидетельствуют о позитивном влиянии ингибирования НГЛТ2 на отдельные изученные параметры диастолической функции ЛЖ.

Ретроспективный анализ трансторакальной эхокардиографии у 10 пациентов в EMPA-REG показал снижение индекса массы ЛЖ (ИММЛЖ) на 15%, а также

увеличение скорости раннего диастолического движения (e') у пациентов, получавших эмпаглифлозин в течение трех месяцев [117]. Аналогичным образом, данные МРТ сердца у 25 пациентов с СД 2-го типа продемонстрировали, что лечение эмпаглифлозином в течение шести месяцев (10 мг один раз в день) снижает конечный диастолический объем ЛЖ (КДО) по сравнению с контрольной группой (средняя разница – 15,4 мл) [118]. Хотя НГЛТ2, по-видимому, не экспрессируется в сердечных миоцитах, исследования на одиночных кардиомиоцитах у пациентов с СНсФВ показали, что лечение эмпаглифлозином снижает пассивную жесткость миофиламентов, и может способствовать улучшению диастолической функции [119]. Аналогичным образом, у 37 пациентов с СД 2-го типа, 32% из которых имели ранее существовавшие ССЗ, трехмесячное лечение канаглифлозином (100 мг один раз в день) уменьшило как отношение скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца к скорости позднего диастолического наполнения (E/E_m) (12%), так и ИММЛЖ (6%) [120], тогда как лечение дапаглифлозином в течение шести месяцев у 57 пациентов с СД 2-го типа и сердечной недостаточностью также снизило как E/E_m (9%), так и ИММЛЖ (11%) [121]. Такака и соавторы в своем ретроспективном анализе последнего исследования дапаглифлозина сообщили, что терапия иНГЛТ2 улучшали глобальную продольную деформацию ЛЖ, которая используется для прогнозирования субклинической дисфункции ЛЖ и соответственно выявления групп с более высоким риском прогрессирования СН [122].

Важно, что влияние дапаглифлозина на улучшение общей продольной деформации было больше у пациентов с СНсФВ в сравнении с пациентами СНсФВ. В другом наблюдательном исследовании 26 пациентов с СД 2-го типа, получавших в течение восьми месяцев тофоглифлозин (20 мг один раз в день), ингибитор НГЛТ2, одобренный в Японии, наблюдалось снижение давления наполнения ЛЖ (E/E_m), что косвенно указывает на улучшение диастолической функции, по сравнению со 162 пациентами с СД 2-го типа получавшие другие антидиабетические препараты [123]. Несмотря на то, что большинство исследований оценивающие влияние иНГЛТ2 на ДФ, ограничены размерами

выборки и сокращенной продолжительностью лечения, ясно, что все одобренные ингибиторы НГЛТ2 приводят к улучшению ее показателей, в частности к снижению давления наполнения ЛЖ и ИММЛЖ. Степень, в которой эти улучшения ДФ объясняют пользу, наблюдаемую в крупномасштабные исследования по сердечно-сосудистым исходам, еще предстоит определить. Таким образом, необходимы как более крупные исследования на людях, так и доклинические исследования, ориентированные на механизмы действия, чтобы лучше понять место, которое ингибиторы НГЛТ2 могут занять, не только в лечении, но и в профилактике развития сердечно-сосудистых осложнений, связанных с СД.

Ингибиторы НГЛТ2 и диастолическая функция в доклинических исследованиях. Улучшение ДФ, опосредованное ингибитором НГЛТ2, было обобщено в нескольких экспериментальных доклинических исследованиях, особенно в отношении эмпаглифлозина. Например, лечение эмпаглифлозином (10 мг/кг один раз в день) в течение пяти недель самок мышей фенотипом db/db в возрасте 11 недель, улучшает диастолическую функцию, на что указывало снижение E/E_m и увеличение E_m/A_m соотношений, не влияя на параметры систолической функции [124]. Кроме того, внутривенное введение эмпаглифлозина (25мг/кг) снизило время изоволюмического расслабления желудочков (IVRT) и увеличило отношение скоростей раннего и позднего наполнения желудочков (E/A), не влияя на систолическую функцию у крыс Цукера с диабетом уже через 30 минут введения [125]. Точно также лечение эмпаглифлозином (10 мг/кг) в течение восьми недель снизило IVRT и увеличило соотношение E/A трансмитрального потока, а также улучшило систолическую функцию у самцов мышей с фенотипом db/db в возрасте семи недель [126]. Эти позитивные эффекты распространяются на СНсФВ независимо от наличия СД 2-го типа, поскольку лечение эмпаглифлозином (10 мг/кг один раз в день) в течение двух недель также снижает соотношение E/E_m у самцов чувствительных к соли крыс Даля, которым была добавлена в рацион 8%-ая соль, с целью развития СНсФВ [127]. Механизмы, предположительно улучшающие функцию сердца после

лечения эмпаглифлозином при экспериментальном СД 2-го типа, могут включать потенциальное увеличение метаболизма кетонов в сердечной мышце. Это связано с тем, что иНГЛТ2 способствуют повышению уровня циркулирующих кетонов, являющиеся более эффективным источником энергии по сравнению с жирными кислотами [128].

Предполагается, что увеличение количества циркулирующих кетонов, опосредованное ингибитором НГЛТ2, может улучшить диастолическую функцию за счет снижения активации инфламмосомы, регулируемой белком 3 рецептора, подобного нуклеотидсвязывающему домену, и последующего сердечного воспаления [129]. Как описано ранее, увеличение сердечного фиброза является ключевым фактором повышения жесткости миокарда и диастолической дисфункции [130, 131], а лечение эмпаглифлозином часто связано со снижением экспрессии малых интерферирующих РНК (мРНК) миокарда генных маркеров фиброза и последующим отложением коллагена. Интересно, что нарушенная активация передачи сигналов G протеинкиназы, опосредованная растворимой гуанилатциклазой, может быть ключевым молекулярным регулятором диастолической функции, а опосредованное эмпаглифлозином улучшение показателей диастолической функции у мышей с фенотипом db/db посредством внутривенной доставки мРНК для снижения экспрессии гуанилциклазы- β в миокарде [132]. Также было продемонстрировано, что обработка эндотелиальных клеток микрососудов сердца 1 мкМ эмпаглифлозином предотвращала побочные эффекты ФНО α (10 нг/мл) на биодоступность NO и сократимость/релаксацию совместно культивируемых кардиальных миоцитов [133].

Поскольку НГЛТ2 не экспрессируется в кардиомиоцитах вероятно, что все механизмы влияния на миокард опосредованы непрямым воздействием. В совокупности завершенные в настоящее время доклинические исследования свидетельствуют о том, что ингибиторы НГЛТ2 могут способствовать улучшению различных параметров диастолической функции при СД 2-го типа, благодаря сочетанию как прямых целевых и непрямых эффектов.

Агонисты ГПП-1 и диастолическая дисфункция: у пациентов СНсФВ или диастолической дисфункции у пациентов с СД 2-го типа, в ряде небольших исследований сообщалось о позитивном действии агонистов ГПП-1 на диастолическую функцию. Исследование MAGNA VICTORIA представляло собой одноцентровое исследование с участием 49 пациентов с СД 2-го типа без ССЗ, рандомизированных для лечения лираглутидом (1,8 мг один раз в день) в одной группе или плацебо в другой, всем пациентам проводилась ЭхоКГ и МРТ сердца [134]. Лечение лираглутидом в течение шести месяцев улучшало ДФ, на что указывало увеличение Em и КДО ЛЖ, что отражает улучшение податливости ЛЖ. Аналогичным образом, в небольшом обсервационном исследовании 37 пациентов с СД 2-го типа без острого коронарного заболевания в анамнезе лечение лираглутидом в течение шести месяцев (1,8 мг один раз в день) также улучшало ДФ, о чем свидетельствовало увеличение Em и Em/Am и уменьшение соотношения E/Em. Улучшение ДФ происходило независимо от изменений параметров систолической функции, но следует отметить, что контрольными субъектами в этом исследовании были люди, которые прекратили терапию лираглутидом через один месяц и были переведены на другой сахароснижающий препарат [135]. Кроме того, у 11 пациентов с СД 2-го типа, получавших эксенатид (10 мкг два раза в день) в течение трех месяцев, было зарегистрировано снижение как скорости пульсовой волны, так и отношения E/Em, что свидетельствует об улучшении артериальной жесткости и ДФ, соответственно [136]. Напротив, у пациентов, получавших плацебо, никаких различий в показателях ДФ (с использованием изображений ЦДК для оценки циркулярного пика ранней скорости диастолической деформации) на фоне лечения лираглутидом (1,8 мг один раз в день) или ситаглиптином (100 мг один раз в день) в течение шести месяцев получено не было, на функцию и структуру сердца у молодых людей с диабетом 2-го типа в исследовании (LYDIA) [137]. Хотя никаких изменений диастолической функции не было обнаружено между двумя группами лечения, следует с осторожностью делать твердые выводы относительно влияния лираглутида на диастолическую функцию в этом

исследовании из-за отсутствия контрольной группы плацебо у пациентов с СД 2-го типа.

Агонисты рецепторов ГПП-1 в доклинических исследованиях. Доклинические исследования показали, что агонисты ГПП1 вызывают надежную кардиопротекцию [138, 139]. В эксперименте Almutairi и соавторов у мышей самцов с СД вызванным добавкой высокожирной еды (60 % жира) и стрептозоцина 50 мг/кг, лечение лираглутидом в течение двух недель (30 мкг дважды в день) улучшало диастолическую функцию, на что указывало увеличение соотношения E/A и более низкое соотношение E /Em [140]. В другом эксперименте у самцов мышей с СД на фоне приема высокожирной пищи в течение 22 недель и стрептозоцина (75 мг/кг) в течение 12 недель, лечение эксендином (100 мкг/кг один раз в сутки) в течение последних восьми недель привело к улучшению скоростных показателей движения фиброзного кольца (E/A) и ФВ ЛЖ, что говорит об улучшении как диастолической, так и систолической функции ЛЖ [141]. В последнем исследовании систолическая и диастолическая дисфункции была более выраженной, вероятно из-за высокой дозы стрептозоцина (35 мг/кг) и, следовательно, большей гибели островковых В-клеток и тяжелой гипергликемии. У самцов Спренг-Доули с экспериментальным СД 2-го типа на прием пищи с высоким содержанием жира в течение восьми недель, инъекций стрептозоцина (35 мг/кг), вводимую через четыре недели и лечение лираглутидом (75 мкг один раз в день) около четырех недель увеличивало как активность каталазы миокарда и снижение уровня глутатиона при снижении экспрессии каспазы-3 [142]. «Это говорит о том, что агонизм ГПП-1 ослабляет связанное с СД 2-го типа увеличение оксидативного стресса миокарда и апоптоза сердечных миоцитов – ключевых медиаторов диабетической кардиомиопатии, хотя диастолическая функция не оценивалась в этом конкретном исследовании. Тем не менее, лечение эксенатидом (24 нмоль/кг один раз в сутки) в течение четырех недель у мышей, получавших пищу с высоким содержанием жира (45% ккал из сала) в течение 24 недель, также ослабляло окислительный стресс, о чем свидетельствует увеличение каталазы миокарда и марганца, экспрессия супероксидного белка, которая была связана с

увеличением соотношения Е/А» [143]. Помимо ослабления оксидативного стресса миокарда и апоптоза сердечных миоцитов, другие потенциальные механизмы, с помощью которых арГПП1 могут улучшить ДФ за счет снижения экспрессии проколлагена А1, ФНОα, ядерных белков в миокарде [144]. Данные наблюдения показывают, что арГПП1 снижают воспаление и фиброз в тканях, являющиеся ключевыми факторами ДД, однако отсутствуют данные изучающих механизмы и степень воздействия аГПП1 на ДФ.

1.7 Выводы по обзору литературы

Завершение крупных исследований по влиянию ингибиторов НГЛТ2 и агонистов ГПП-1 в сердечно-сосудистые исходы привело к изменению парадигмы лечения пациентов с СД 2-го типа. Появление данных о десятках тысяч пациентов с СД 2-го типа, получавших новые классы сахароснижающих препаратов и показавших снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а также смертности от всех причин позволило рекомендовать эти препараты в качестве приоритетных у лиц с ССЗ или высоким риском их развития. Ингибиторы НГЛТ2 в большей степени рекомендованы пациентам с СД 2-го типа и сердечной недостаточностью для снижения СС риска и риска госпитализации по причине декомпенсации сердечной недостаточности, агонисты ГПП-1 не влияют на конечные точки, связанные с СН, но лучше, чем иНГЛТ2 снижают вес и ведут к уменьшению частоты атеросклеротических событий у пациентов с СД 2-го типа. Поскольку СНсФВ часто развивается у лиц с СД 2-го типа, актуально оценить влияние этих классов препаратов на бессимптомную стадию диастолической дисфункции, являющуюся важным предиктором СНсФВ. Исследования в этой области, несомненно, сыграют важную роль в принятии терапевтических решений в отношении ведения пациентов с СД 2-го типа и высоким/очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика групп

Настоящая работа проводилась в отделе артериальной гипертонии и ультразвуковых методов диагностики Института клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России. В исследование с ноября 2019 г. по август 2021 г. последовательно был включен 91 пациент (40,7% женщин и 59,3% мужчин) в возрасте 44–65 лет с СД 2-го типа (уровень гликированного гемоглобина более 6,5%), с артериальной гипертонией (достигшие целевого уровня АД при офисном измерении) и ожирением (ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин) проходившие амбулаторное/стационарное обследование и лечение и удовлетворяющие критериям включения/исключения.

Критериями исключения являлись: ИБС, острая или хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца; вторичные рефрактерные формы артериальной гипертонии; СД 1-го типа; наличие хотя бы одного из клинически значимых нарушений функции почек (таких как скорость клубочковой фильтрации, СКФ менее 30 мл/мин/1,73м², креатинин более 130 ммоль/л, протеинурия) и печени; наличие в анамнезе данных о перенесенном остром панкреатите, холецистите, онкологические заболевания; острые или обострение хронических воспалительных заболеваний; наличие в анамнезе рецидивирующих мочеполовые инфекции; тяжелая ретинопатия; плохое акустическое окно или плохое качество эхокардиографической визуализации.

В исследование включали пациентов с СД 2-го типа, АГ и ожирением. После предварительного обследования все пациенты методом конвертов были рандомизированы на две группы: первой группе была назначена терапия семаглутидом с начальной дозой 0,25 мг и постепенной титрацией каждые четыре недели до 1,0 мг, второй группе был назначен эмпаглифлозин в дозе 10 с увеличением дозы 25 мг при необходимости. В начале исследования с пациентами обеих групп проводилась беседа о необходимости соблюдения принципов питания с исключением легкоусвояемых углеводов, ограничением жиров, необходимости

увеличения физической активности, проводился мониторинг дневников самоконтроля один раз в месяц с коррекцией сахароснижающей терапии по мере необходимости. Через 24 недели всем пациентам повторно проведено обследование. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Группы пациентов были сопоставимы по исходным показателям. Общая характеристика пациентов представлена в Таблице 1. Все пациенты получали стандартную антигипертензивную и гиполипидемическую терапию, кроме того, все пациенты находились на монотерапии метформином в дозе 1000–2000 мг/сут (за время наблюдения терапия не менялась).

Таблица 1 – Исходная клиническая характеристика групп пациентов с СД 2-го типа, АГ и ожирением до начала терапии семаглутидом (1-ая группа) и эмплифлозином (2-ая группа)

	1-ая группа (n = 46)		2-ая группа (n = 45)	
Пол	муж	жен	муж	жен
	26	20	25	20
	56,5%	43,4%	55,5%	44,4%
Средний возраст, лет	49,3 ± 7,3		50,7 ± 5,8	
Индекс массы тела, кг/м ²	34,9 ± 5,1		35 ± 4,8	
Окружность талии, см	107,4 ± 13,7		109,8 ± 11,4	
Объем бедер, см	108,4 ± 6,4		106,7 ± 5,4	
Длительность СД, годы	7 ± 1,5		7,2 ± 1,1	
САД* клин, мм рт. ст.	131 ± 10,6		134,2 ± 9,1	
ДАД* клин, мм рт. ст.	82,2 ± 8,2		83,7 ± 9,4	

*САД кл. – систолическое артериальное давление, измеряемое врачом, ДАД кл. – диастолическое артериальное давление, измеряемое врачом

Стандартные схемы антигипертензивной и гиполипидемической терапии указаны в Таблице 2.

Таблица 2 – Стандартная медикаментозная терапия у пациентов с АГ, ожирением и СД 2-го типа

Антигипертензивная терапия	БРА/иАПФ БРА/иАПФ+БАБ БРА/иАПФ+БАБ+диуретики БРА/иАПФ+АК+АМР
Гиполипидемическая терапия	Статины Статины + ингибитор абсорбции холестерина
Гипогликемическая терапия	Монотерапия метформином 1000–2000 мг

Все пациенты, включенные в исследование, находились на оптимальной медикаментозной терапии, включающую в себя антигипертензивную терапию, в том числе и многокомпонентную. Также пациенты более трех месяцев получали

гиполипидемическую терапию в средних и максимальных терапевтических дозировках, по индивидуальной переносимости.

2.2 Методы обследования

Всем пациентам, включенным в исследование, проводился сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, в том числе и наличие вредных привычек, отягощенного семейного анамнеза по заболеваниям сердечно-сосудистой системы, проводилась физикальная диагностика с определением антропометрических данных, в том числе и окружности талии, бедер, измерялось АД на двух руках. Всем пациентам проводилось лабораторное обследование венозной крови, включающее: общий анализ крови и мочи, биохимический анализ с определением полного липидного спектра, глюкозы натощак, мочевой кислоты, креатинина, также гликированного гемоглобина, конечного натрийуретического пептида, высокочувствительного СРБ. Кроме того, оценивался гормональный статус, включающий в себя лептин и адипонектина. Суточный профиль артериального давления оценивался с помощью СМАД. Структурно-функциональное состояние левых отделов сердца, диастолическую функцию оценивали, толщину ЭЖТ с помощью трансторакальной эхокардиографии и спекл-трекинг эхокардиографии.

2.2.1 Антропометрические методы

Рост измеряли ростомером с точностью до одного сантиметра, а вес – с использованием напольных электронных часов, точность которых составлял 100 мг. При измерении веса исследуемый был без обуви и верхней одежды. Окружность талии измеряли сантиметровой лентой, которую накладывали кругом под нижним краем реберной дуги. Окружность бедер также измеряли сантиметровой лентой, циркулярно накладывая по самой широкой части. ИМТ рассчитывался по формуле Кетле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$. ППТ рассчитывалась по формуле Дюбуа: $(\text{ППТ} = 0,007184 \times \text{вес (кг)}^{0,425} \times \text{рост (см)}^{0,725})$.

2.2.2 Лабораторные методы

Забор крови для лабораторных анализов производился из кубитальной вены натошак в утренние часы. В пробах венозной крови определялись следующие показатели: общий анализ крови и мочи. Для исключения бактериальной инфекции, являющиеся критерием исключения из исследования. В биохимическом анализе крови определяли: общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛНВП), ХС липопротеиды низкой плотности (ХС ЛПНП), мочевую кислоту, креатинин, глюкозу. Для оценки компенсации СД 2-го типа определяли уровень гликированного гемоглобина. Всем обследуемым проводилось определение лептина, адипонектина, иммуноферментным методом. Образцы крови после забора подвергались центрифугированию в течение 15 минут при скорости 2500 оборотов в минуту и температуре +8°C. Серум, полученный после центрифугирования, был распределён по 0,5 мл в эппендорфы. Затем пробы замораживались при -70°C и хранились до проведения анализа, но не более 1,5 лет. Концентрация лептина в сыворотке определялась количественным иммуноферментным методом с использованием тестсистемы Leptin ELISA (DBC, Cat749-2310, Lot181080, Exp2019-05). Результаты считывались на ридере Luminometer Photometer LMA01 фирмы Beckman Coulter (450 нм) и обрабатывались с применением алгоритма 4PL на elisaanalysis.com, выражаясь в нг/мл. Уровень адипонектина также измерялся количественным иммуноферментным методом с использованием системы Adiponectin ELISA (Mediagnost, Cat E09, Lot 020517/1, Exp.2019-06-02). Результаты считывались на том же ридере и обрабатывались аналогично, выражаясь в мкг/мл. Определение натрийуретического пептида (BNP) осуществлялось на анализаторе с реагентом Mulliplex MAP 1, при этом уровень BNP ниже 35 пг/мл считался показателем отсутствия сердечной недостаточности. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) вычислялась по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration).

2.2.3 Трансторакальная эхокардиография

Состояние структурных и функциональных характеристик сердца оценивали с помощью ультразвукового аппарата Vivid E9 (GE Healthcare, USA) и секторного датчика M5S для получения изображений в режиме 2D.

Данные записывались в двухмерном режиме из парастернальной позиции (вдоль длинной и короткой оси на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки ЛЖ), а также из апикальной позиции (на уровне четырёх, трех и двух камер сердца). Запись обязательно синхронизировалась с ЭКГ: во время задержки дыхания записывались три сердечных цикла. Передне-задний размер левого предсердия (ЛП) измерялся в М-режиме из парастернальной позиции по длинной оси. Референсные значения размеров ЛП для женщин: 2,7–3,8 см; для мужчин: 2,7–4,0 см. Конечного-диастолический и конечного-систолический размер ЛЖ (КДР и КСР ЛЖ) также измерялись в М- и В-режимах из парастернальной позиции по длинной оси на уровне хорд митрального клапана. У женщин нормальные значения КДР ЛЖ: 3,8–5,3 см; у мужчин: 4,2–5,8 см; нормальные размеры КСР ЛЖ: 2,2–3,5 см и 2,5–4,0 см соответственно. Масса миокарда ЛЖ (ММЛЖ) определялась в М-режиме с помощью модифицированной формулы ASE:

$$ММЛЖ = 0,8 \times [1,04 \times ((КДР + ТМЖП + ТЗЛЖ)^3 - КДР^3)] + 0,6, \quad (1),$$

где ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки,

ТЗЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ.

Верхняя граница нормы ММЛЖ для женщин: 162 г, для мужчин: 224 г. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) у пациентов с ожирением рассчитывали по формуле: $ИММЛЖ (г/м^{2,7}) = ММЛЖ (г) / \text{рост} (м^{2,7})$. Диагноз гипертрофии ЛЖ ставился при превышении норм ИММЛЖ – у женщин более 47 г/м^{2,7}, у мужчин более 50 г/м^{2,7}. Традиционная формула ИММЛЖ (ММЛЖ/ППТ) не использовалась из-за наличия у пациентов ожирения и изменений веса на фоне лечения, что могло бы исказить результаты. Ремоделирование миокарда ЛЖ оценивалось по соотношению ИММЛЖ и индексу относительной толщины (ИОТ). ИОТ рассчитывался по формуле: $ИОТ_{ЛЖ} = 2 \times ТЗСЛЖ / КДР \text{ ЛЖ}$. Ремоделирование считалось

эксцентрическим при ОТС больше 0,42. Конечный систолический и диастолический объем ЛЖ, а также фракция выброса ЛЖ определялись из апикальной позиции в режиме четырех и двух камер методом (Simpson`s Biplane). Объем и индексированный объем ЛП также вычислялись из апикальной позиции.

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали с определением параметров трансмитрального потока в режиме импульсно-волновой доплерографии из апикальной четырехкамерной позиции. Определялась максимальная скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е) по отношению к максимальной скорости наполнения ЛЖ в систолу предсердия, также соотношения Е/А.

Согласно клиническим рекомендациями, пороговый интервал его значений находится между 0,8–2,0. Также для выявления ДД ЛЖ использовался более чувствительный метод – тканевая миокардальная доплерография (ТМД). По ТМД высчитывают скоростные показатели движения фиброзного кольца от латеральной (Emlat.) и септальной (Emsep.) Критериями ДД при анализе тканевых доплерограмм митрального кольца считали $EmSep < 7$, $EmLat < 10$ см/сек [145]. Также для расчета давления наполнения ЛЖ, определялось отношение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (пик Е) к средней скорости раннего диастолического смещения латерального и септального сегментов кольца митрального клапана по данным тканевой миокардальной доплерографии (Em). Нормальные значения соотношения Е/Em считалось менее 14.

Для вычисления систолического давления в легочной артерии (СДЛА) использовали данную формулу:

$$СДЛА = мГДсТК + рПП,$$

где мГДсТК – это максимальный систолический градиент на трикуспидальном клапане,

рПП – давление в правом предсердии.

Стоит указать, что давление в ПП определялось исходя из диаметра нижней полой вены и ее коллабирования на вдохе. Толщину ЭЖТ измеряли в -режиме в парастернальной позиции по длинной и короткой осям ЛЖ в конце систолы и в

конце диастолы по линии, перпендикулярной свободной стенке миокарда правого желудочка в течение трех сердечных циклов, за значение толщины ЭЖТ принимали среднее из трех последовательных величин.

Спекл-трекинг эхокардиография. Технология спекл-трекинг эхокардиография (СТЭ) относительно новый количественный метод для точной оценки функции миокарда. Путем анализа движения спеклов на двухмерном ультразвуковом изображении этот метод позволяет проводить объективный анализ деформации миокарда, не зависящий от доплеровского угла, с возможностью количественной оценки утолщения, укорочения и динамики вращения миокарда ЛЖ. Деформация определяется как процентное изменение длины мышечного волокна в течение сердечного цикла. Метод включает в себя анализ движения черных и белых пятен (speckle) на стандартных эхокардиографических изображениях в 2D режиме с помощью специализированного программного обеспечения. Следует подчеркнуть, что точное и оптимальное определение границ эндокарда требует хорошей визуализации и высокого качества двухмерных изображений.

Глобальная продольная деформация (GLS), усредненная из апикальных проекций, является наиболее надежным и воспроизводимым из всех параметров деформации ЛЖ и, как было показано, является мощным диагностическим и прогностическим инструментом. Использование GLS рекомендуется в самых последних рекомендациях для количественной оценки функции ЛЖ [146]. Из-за широкого диапазона нормальных пороговых значений (от -17,3% до -21,5%), в настоящее время не существует общепринятых нормативов для этого показателя. Однако, в ряде исследований предполагают, что средние значения для GLS у здорового человека человек должен быть примерно -20% [147]. Изучение деформационных характеристик миокарда ЛЖ в двумерном режиме осуществлялось из апикальной четырехкамерной, двухкамерной и трехкамерной проекций с задержкой дыхания на выдохе. Затем на рабочей станции EchoPac 32 PC (GE Healthcare, USA) с помощью программы 4D AutoLVQ проводился количественный анализ полученных изображений. Исследователь вручную

выравнивал границы эндокарда в конце диастолы и в конце систолы ЛЖ, после чего последовательно проводилось измерение КДО, КСО ЛЖ и ФВ ЛЖ. Далее для определения ММЛЖ проводилось контурирование стенок ЛЖ в конце диастолы и систолы. В последующем программное обеспечение автоматически генерировало топографическое отображение всех 17 сегментов ЛЖ в формате «бычьего глаза», включающие расчеты глобальной продольной, циркулярной, радиальной деформации и площади деформации (Рисунок 2).

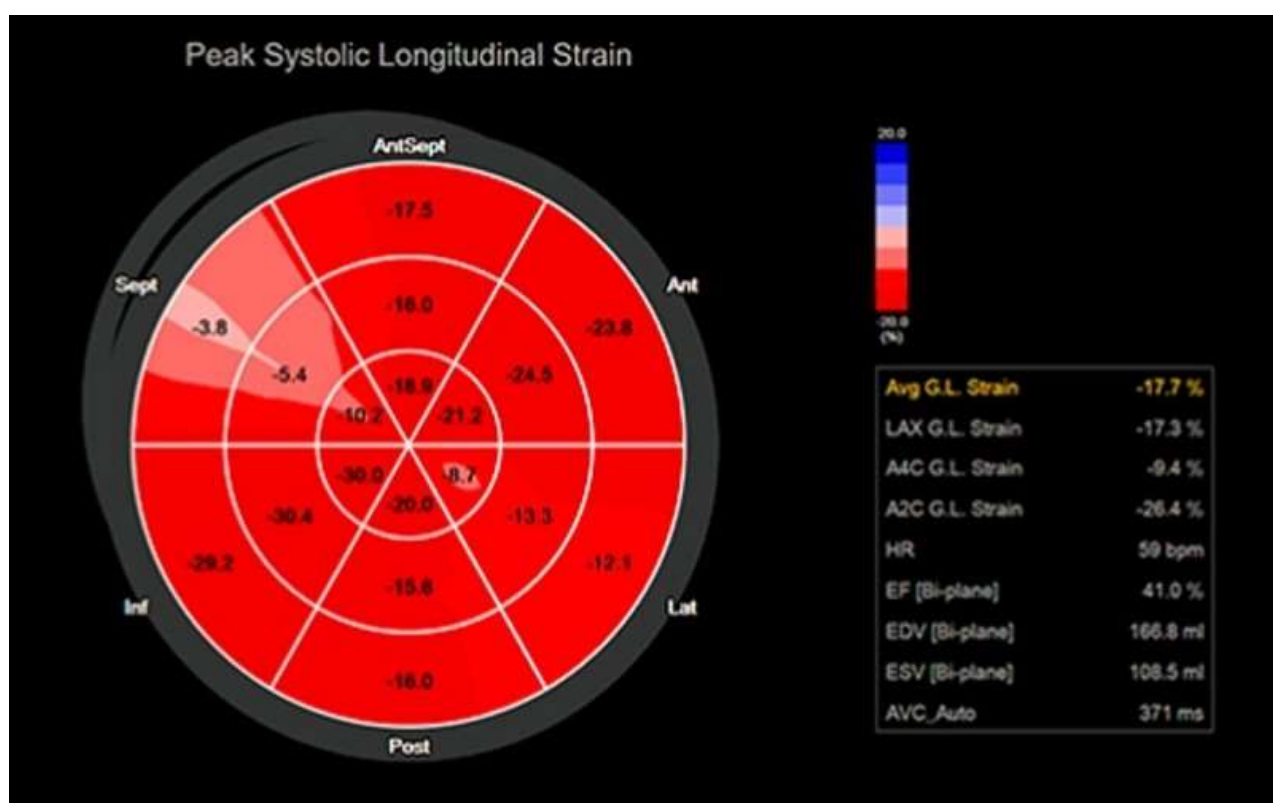


Рисунок 2 – Диаграмма «бычий глаз»

Самая важная роль GLS заключается в предоставлении качественной, объективной оценки систолической функции ЛЖ, которая может выявить тонкие изменения в функции миокарда ЛЖ. Из всех существующих параметров деформации именно GLS, по данным многочисленных исследований, обладает лучшей воспроизводимостью и более чувствителен к раннему повреждению миокарда.

2.2.4 Суточное мониторирование артериального давления

Измерение показателей суточного профиля артериального АД методом суточного мониторирования артериального давления (СМАД) проводилось с использованием не инвазивного портативного устройства «BPLab». Этот прибор автоматически фиксировал и сохранял данные об АД в течение 24–26 часов с периодическими замерами каждые 30 минут в дневное время в диапазоне с 7 до 23 часов, и каждые 60 минут в ночное время с 23 до 7 часов, продолжительность исследования составляло не менее 20 часов.

Измерение АД до и после лечения проводилось на одной и той же руке, с применением манжеты соответствующего размера. Если фиксировалась асимметрия АД свыше 5 мм рт. ст., замеры проводились на руке, где показатели были выше.

В суточном мониторировании АД оценивались средние значения систолического (САД) и диастолического (ДАД) давления, пульсового артериального давления (ПАД), индекс времени (ИВ), суточный индекс (СИ), а также вариабельность САД и ДАД (STD) в дневное и ночное время. ПАД определялось как разница между САД и ДАД. Нагрузку давлением в течение суток для САД и ДАД оценивали с помощью индекса времени (ИВ), который представлял собой процент времени, в течение которого показатели АД превышали критический порог (дневного времени более 140/90 мм рт. ст.; ночного более 120/80 мм рт. ст.). Суточный ритм АД анализировали по степени ночного снижения (СНС) или суточного индексу (СИ) САД и ДАД, определяемые как разница между средними значениями АД за день и ночь, деленная на средние дневные значения АД (%). Показатель вариабельности АД определяли, как среднеквадратичное отклонение (STD) от средних значений САД и ДАД отдельно для дневного и ночного времени.

2.3 Статистический анализ данных

Для анализа данных применяли статистические программы Statistica v.10.0. Для оценки достоверности различий между группами использовали непараметрический метод Манна-Уитни. Достоверность измерений показателей на фоне лечения определяли парным параметрическим методом (t-критерий Стьюдена) и непараметрическим методом Вилкоксона. Все непрерывные переменные проверяли на нормальность распределения. Для переменных с нормальным распределением приводились средние значения и стандартные отклонения. Переменные с ненормальным распределением представляют в виде медианы, интерквартильного размаха, максимальных и минимальных значений. Для таких переменных использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллеса. Линейную связь между непрерывными переменными оценивали при помощи непараметрического коэффициента корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для выявления взаимосвязей между клиническими, биохимическими прочими показателями применяли метод линейного корреляционного анализа Спирмена. Для численной оценки вклада предиктора в риск заболевания рассчитывали отношение шансов (с 95-ти % доверительным интервалом) для стандартизированных предикторов модели.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В итоговый анализ вошли данные 91 пациента (40,7 % женщин и 59,3 % мужчин) в возрасте 44–65 лет с СД2 (уровень гликированного гемоглобина более 6,5 %), артериальной гипертонией (достигшие целевого уровня АД при офисном измерении) и абдоминальным ожирением (ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин).

В ходе исследования были сформированы две группы: 1-ая группа, в которую вошли 46 пациентов и 2-ая группа – из 45 пациентов.

3.1 Подбор дозы и переносимость терапии

Пациентам первой группы была назначена терапия семаглутидом с начальной дозой 0,25 мг, через четыре недели доза увеличивалась до 0,5 мг, далее еще через четыре недели до 1,0 мг. Из 50 пациентов, включенных в первую группу, на этапе титрования дозы 27 пациентов пожаловались на желудочно-кишечные расстройства, в основном в виде умеренной тошноты, дискомфорта в эпигастральной области после еды, связанные с нерациональным режимом питания, в частности переизбытком. Из этих 27 пациентов, четыре пациента предъявляли жалобы на задержку стула, который нормализовался после коррекции диеты и водного баланса. Данные побочные эффекты не требовали дополнительного лечения и не препятствовали увеличению терапевтической дозы до 1,0 мг. При дальнейшем лечении переносимость терапии была удовлетворительной, побочные явления нивелировались.

Однако, у двух больных отмечалась диарея, еще у одного пациента – рвота, в последующем больные были исключены из исследования, после прекращения терапии расстройства со стороны желудочно-кишечного тракта регрессировали. Еще один пациент прекратил терапию по личным причинам, который также был исключен из исследования.

Во второй группе, также состоящей из 50 пациентов, назначалась терапия эмпаглифлозином с начальной дозой 10 мг. При недостаточном гипогликемическом эффекте доза увеличивалась до 25 мг. Терапия сопровождалась адекватной переносимостью и за время исследования не зарегистрировано ни одного случая побочных явлений. Из исследований исключено пять пациентов в связи низкой приверженностью к терапии.

3.2 Динамика и сравнительный анализ антропометрических параметров и показателей офисного артериального давления у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией на фоне 24 недель лечения семаглутидом и эмпаглифлозином

Из представленных в Таблице 1 клинических данных следует, что анализируемые группы исходно не различались по возрасту, полу, антропометрическим данным и были сопоставимы по основным факторам риска. Исходно все пациенты, включенные в исследование, страдали избыточной массой тела или ожирением разной степени: так у 8 пациентов имелась избыточная масса тела, у 46 пациентов ожирение 1-ой степени, у 30 ожирение 2-ой степени и наконец, у 7 пациентов – ожирение 3-й степени.

В Таблицах 3 и 4 показаны клинические характеристики групп до и после 24 недель лечения семаглутидом (1-ая группа) и эмпаглифлозином (2-ая группа).

Таблица 3 – Антропометрические параметры и показатели офисного АД до и на фоне 24 недель терапии семаглутидом (1-ая группа)

	1-ая группа до лечения	1-ая группа на фоне лечения	p-value
Количество	46	46	
Масса тела, кг	104,4 ± 16,8	96,8 ± 12,5	< 0,01
ИМТ, кг/м ²	34,9 ± 5,1	31,5 ± 3,6	< 0,01
ППТ, м ²	2,1 ± 0,2	2,2 ± 0,2	< 0,01

Продолжение Таблицы 3

	1-ая группа до лечения	1-ая группа на фоне лечения	p-value
ОТ, см	107,4 ± 13,7	102,1 ± 10,5	< 0,01
ОБ, см	108,4 ± 6,4	104,7 ± 4,1	< 0,01
САД клин, мм рт. ст.	131 ± 10,6	129,2 ± 10,8	< 0,05
ДАД клин, мм рт. ст.	82,2 ± 8,2	80,6 ± 9,8	< 0,05

p – значение для парного критерия Вилкоксона

Таблица 4 – Антропометрические параметры и показатели офисного АД до и на фоне недельной терапии эмпаглифлозином (2-ая группа)

	2-ая группа до лечения	2-ая группа на фоне лечения	p – value
Количество	45	45	
Масса тела, кг:	107,1 ± 16,8	106,7 ± 17,4	0,55
ИМТ, кг/м ²	35 ± 4,8	34,8 ± 5,0	0,57
ППТ, м ²	2,2 ± 0,2	2,2 ± 0,2	1,0
ОТ, см	109,8 ± 11,4	109,7 ± 11,2	0,62
ОБ, см	106,7 ± 5,4	106,1 ± 5,2	0,58
САД клин, мм рт. ст.	134,2 ± 9,1	130,4 ± 11,6	< 0,01
ДАД клин, мм рт. ст.	83,7 ± 9,4	79,5 ± 10,7	< 0,01

p – значение для парного критерия Вилкоксона

У больных на терапии семаглутидом отмечено достоверное снижение массы тела в среднем с $104,4 \pm 16,4$ до $97,8 \pm 12,5$ кг ($p < 0,01$); ИМТ с $34,9 \pm 5,1$ кг/м² до $31,5 \pm 3,6$ кг/м² ($p > 0,01$). Кроме того, статистически значимо уменьшился показатель абдоминального ожирения – ОТ с $107,4 \pm 13,7$ см до $102,1 \pm 10,5$ см ($p > 0,01$) и ОБ с $108,4 \pm 6,4$ см до $104,7 \pm 4,1$ см ($p > 0,01$). Тогда как во второй группе имела тенденция к снижению массы тела, ИМТ и ОТ, однако ни один из представленных антропометрических показателей не достиг статистической значимости. Вероятно, в связи с небольшим сроком наблюдения.

Таблица 5 – Сравнительный анализ динамики антропометрических данных и офисного АД у пациентов с СД 2-го типа, ожирением и АГ на фоне 24 недель терапии семаглутидом и эмпаглифлозином

	1-ая группа на фоне лечения семаглутидом	2-ая группа на фоне лечения эмпаглифлозином	p-value
Вес, кг:	-7,7 ± 5,1	-0,4 ± 1,2	< 0,01
ИМТ, кг/м ²	-3,43 ± 1,8	-0,2 ± 0,3	< 0,01
ОТ, см	-7,5 ± 4,9	-0,6 ± 1,8	< 0,01
ОБ, см	-3,4 ± 4	-0,1 ± 0,2	< 0,01
САД клин, мм рт. ст.	-1,8 ± 1,2	-3,8 ± 1,4	< 0,05
ДАД клин, мм рт. ст.	-1,6 ± 1,0	-4,2 ± 1,7	< 0,05

p – значение для парного критерия Вилкоксона

В обеих группах наблюдалось значительное снижение уровня офисного САД и ДАД. При терапии семаглутидом уровень САД уменьшился с $131 \pm 12,6$ мм рт. ст. до $129,2 \pm 10,8$ мм рт. ст. а ДАД снизился с $82,2 \pm 12,2$ мм рт. ст. до $80,6 \pm 9,8$ мм рт. ст. В группе, принимающей эмпаглифлозин, средний уровень САД снизился $134,2 \pm 13,1$ мм рт. ст. до $130,4 \pm 11,6$ мм рт. ст., а ДАД уменьшился с $83,7 \pm 12,3$ мм рт. ст. до $79,5 \pm 10,7$ мм рт. ст. При сравнении этих двух групп, было отмечено более значительное снижение САД на 3,8 мм рт. ст. и ДАД на 4,2 мм рт. ст. в группе эмпаглифлозина ($p \leq 0,05$) (Таблица 4, Рисунки 3–5).

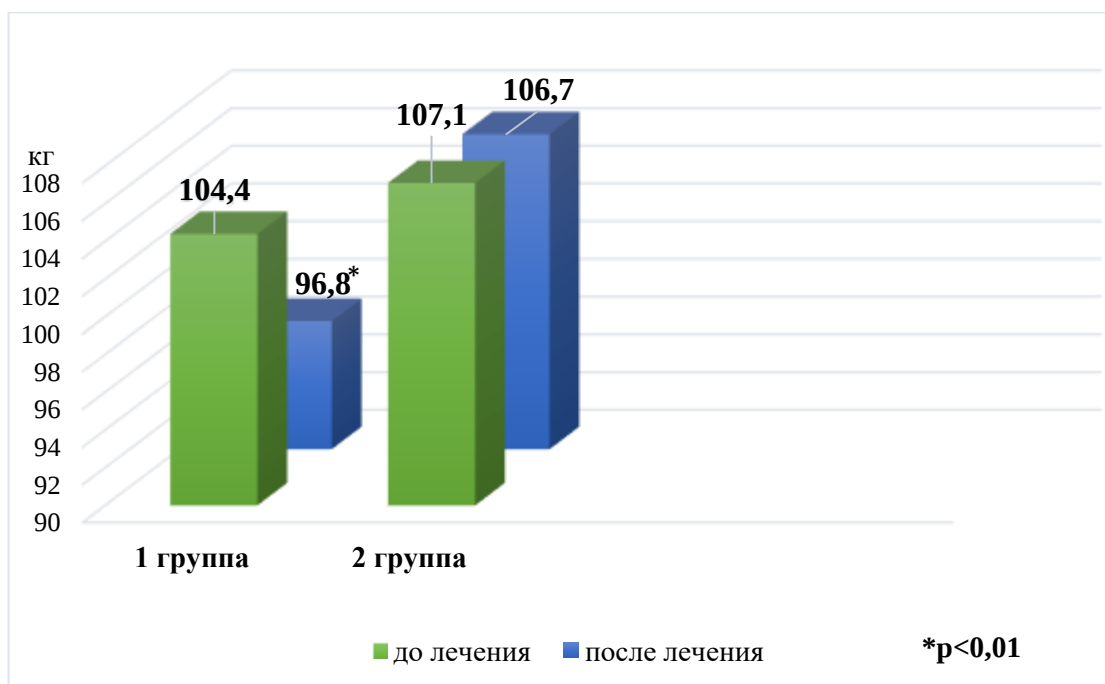


Рисунок 3 – Динамика массы тела на фоне терапии семаглютидом (1-ая группа) и эмпаглифлозином (2-ая группа)

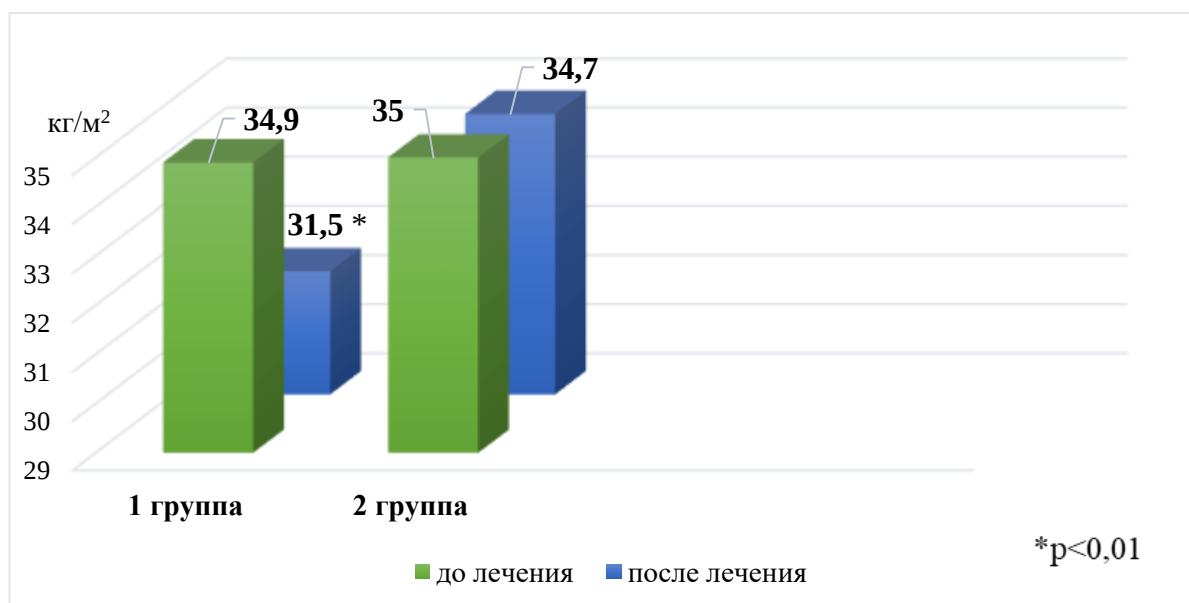


Рисунок 4 – Динамика индекса массы тела на фоне терапии семаглютидом (1-ая группа) и эмпаглифлозином (2-ая группа)

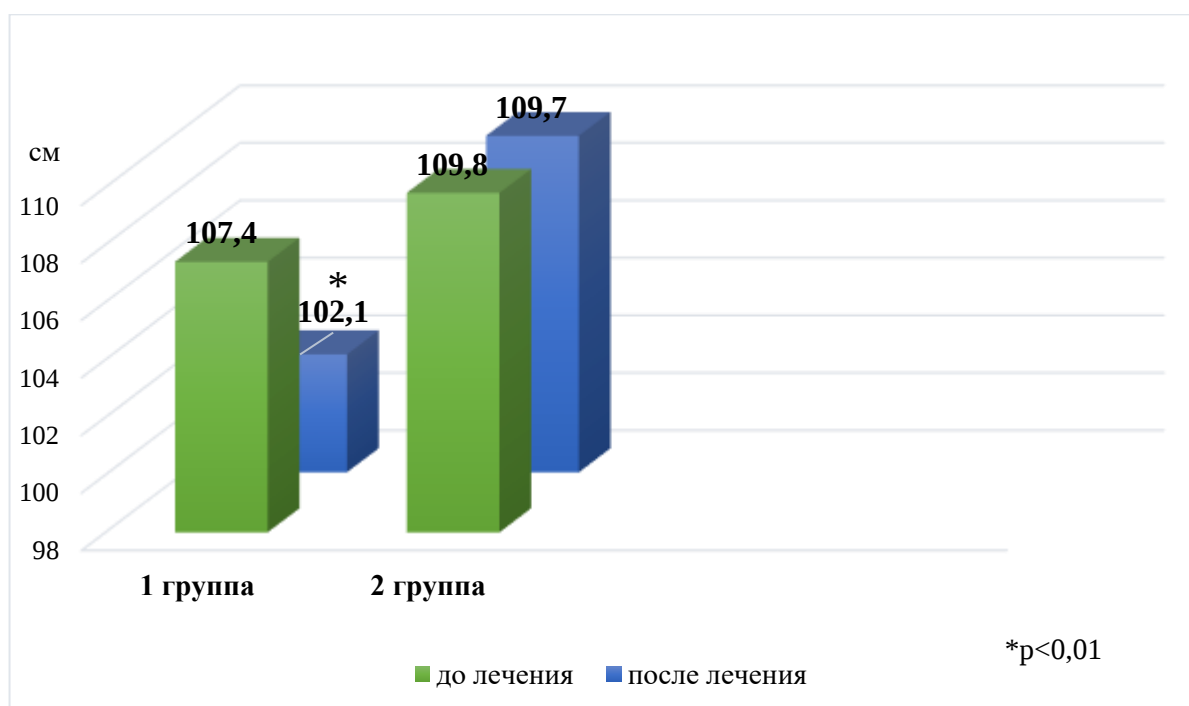


Рисунок 5 – Динамика окружности талии на фоне терапии семаглутидом (1-ая группа) и эмпаглифлозином (2-ая группа)

Сумирруя полученные данные, стоит отметить, что лечение семаглутидом благоприятно влияет на метаболический профиль пациентов с избыточной массой тела или ожирением за счет значимого снижения веса и всех параметров абдоминального ожирения.

3.3 Динамика и сравнительный анализ показателей суточного мониторингирования артериального давления у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией на фоне 24 недель терапии семаглутидом и эмпаглифлозином

3.3.1 Динамика показателей СМАД у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией на фоне 24 недель терапии семаглутидом

Изначально все пациенты, участвующие в исследовании, имели целевые уровни АД при ежедневном офисном измерении. При анализе исходных данных СМАД в группе семаглутида средние значения дневного САД составляли

127,6 ± 11,1 мм рт. ст., ДАД – 81,1 ± 8,6 мм рт. ст., ночью – 112,2 ± 11,7 мм рт. ст. и 69,9 ± 9,0 мм рт. ст. соответственно. Однако, наблюдались повышенные показатели нагрузки давлением по времени, по индексу времени (ИВ) САД и ДАД в дневные и ночные часы. Дневные показатели в среднем были ИВ САД – 24%, [6,0; 31,0], ИВ ДАД – 21% [7,0; 39,0], ночные: ИВ САД – 20,4% [14,5; 34,2], ИВ ДАД – 29% [15,3; 60,0]. Средняя вариабельность АД в группе была в пределах нормы. Средний пульсовое артериальное давление (ПАД) составило 47,0 ± 8,23 мм рт. ст. У более половины пациентов были выявлены нарушения суточного ритма АД по показателю уточного индекса (СИ). Недостаточное снижение АД в ночные часы (нондипперы) было зафиксировано у 18 пациентов (39%), устойчивое повышение АД в ночного АД (найтпикеры) – у шести пациентов (13%), нормальные значения СИ (дипперы) – у 22 пациентов (48%) (Рисунок 5). Исходные данные СМАД представлены в Таблицах 5 и 6.

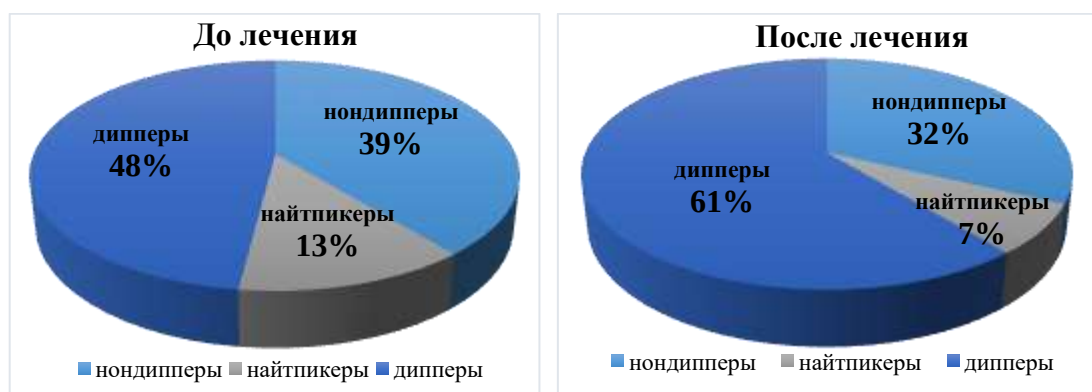


Рисунок 6 – Динамика долей пациентов с СД 2-го типа, ожирением и АГ по показателю суточного ритма АД на фоне 24 недель терапии семаглутидом

На фоне 24-х недельной терапии семаглутидом в дозе 1,0 мг по результатам СМАД отмечалось улучшение большинства показателей (Таблицы 5,6). Среднее значение САД и ДАД значительно снизилось как в дневные часы, так и ночные. Лечение семаглутидом привело к уменьшению нагрузки давлением САД и ДАД в оба периода суток: значительно снизился индекс вариабельности как САД, так и ДАД.

До инициации терапии семаглутидом половина пациентов в данной группе имели нарушение суточного ритма АД: у шести пациентов нормализовался суточный индекс, в группу «нондипперов» вошли 15 пациентов (32%), в группу «найтпикеров» – три пациента (7%) и в группу с нормальными значениями СИ – 28 пациентов (61%). Также достоверно снизился уровень суточного ПАД в этой группе с $47,0 \pm 8,23$ мм рт. ст. до $45,3 \pm 7,5$ мм рт. ст. ($p < 0,005$).

Таблица 6 – Динамика показателей СМАД в дневные часы у пациентов с СД 2-го типа, ожирением и АГ на фоне 24 недель терапии семаглутидом

Параметры СМАД	1-ая группа до лечения	1-ая группа после лечения	Δ	P
САДср, мм рт. ст.	$127,6 \pm 11,1$	$125,5 \pm 9,6$	$-2,07 \pm 2,2$	$< 0,05$
ДАДср, мм рт. ст.	$81,1 \pm 8,6$	$79,0 \pm 7,4$	$-2,2 \pm 2,0$	$< 0,05$
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	$47,0 \pm 8,23$	$45,3 \pm 7,5$	$-1,8 \pm 2,6$	$< 0,05$
Индекс времени САД, %	24,0 [6,0; 31,0]	21,0 [6,0; 28,0]	-3,0 [-5,0; 0]	$< 0,05$
Индекс времени ДАД, %	21,0 [7,0; 39,0]	17,0 [5,0; 30,0]	-3,0 [-10; 0]	$< 0,05$
STD САД (мм рт. ст.)	$11,0 \pm 3,4$	$10,6 \pm 2,7$	$-0,5 \pm 1,1$	0,05
STD ДАД (мм рт. ст.)	$8,7 \pm 2,6$	$8,5 \pm 2,4$	$-0,2 \pm 0,46$	0,08

p – значение для парного критерия Вилкоксона

Таблица 7 – Динамика показателей СМАД в ночные часы у пациентов с СД 2-го типа, ожирением и АГ на фоне 24 недель терапии семаглутидом

Параметры СМАД	1-ая группа до лечения	1-ая группа после лечения	Δ	p
САДср, мм рт. ст.	$112,2 \pm 11,7$	$109,7 \pm 10,3$	$-2,57 \pm 5,02$	0,01
ДАДср, мм рт. ст.	$69,9 \pm 9,0$	$67,1 \pm 8,0$	$-2,8 \pm 3,71$	0,01
Индекс времени САД, %	20,4 [14,5; 34,2]	18,0 [10,0; 25,5]	-2,4 [11,2; 0,0]	$< 0,05$
Индекс времени ДАД, %	29,0 [15,3; 60,0]	22 [15,5; 33,5]	-4,5 [-16,7; -1,1]	$< 0,01$
STD САД (мм рт. ст.)	$11,27 \pm 2,64$	$12,45 \pm 3,14$	$+1,18 \pm 0,8$	1,00
STD ДАД (мм рт. ст.)	$9,9 \pm 2,9$	$9,1 \pm 2,3$	$-0,8 \pm 0,96$	$< 0,05$
СИ САД, %	$12,9 \pm 6,9$	$13,6 \pm 6,2$	$+0,7 \pm 1,7$	$< 0,01$
СИ ДАД, %	$14,9 \pm 8,4$	$16,0 \pm 7,6$	$+1,1 \pm 2,1$	$< 0,05$

p – значение для парного критерия Вилкоксона

3.3.2 Динамика показателей СМАД у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией на фоне 24 недель терапии эмпаглифлозином

Исходные данные суточного профиля АД у группы, принимающей эмпаглифлозин: среднее САД составляло $128,8 \pm 10,0$ мм рт. ст., среднее ДАД – $81,4 \pm 7,5$ мм рт. ст. ночью средние показатели САД были $113,8 \pm 12,9$ мм рт. ст., а ДАД – $69,5 \pm 10,3$ мм рт. ст. Несмотря на соответствие средних уровней АД норме в дневные и ночные часы, во второй группе также зафиксированы повышенные значения индекса времени (ИВ) САД и ДАД в оба периода суток. Днем ИВ САД в среднем составил 28,0% [15,7; 46,2], ИВ ДАД – 41,6% [26,2; 69,4], ночью ИВ САД составил 18,4% [7,25; 34,2], а ИВ ДАД – 17,0% [6,3; 40,0]. Вариабельность АД в среднем по группе оставалась в пределах нормы. Средний ПАД был равен $45,5 \pm 9,03$ мм рт. ст. У 62% участников исследования были обнаружены нарушение суточного ритма АД по показателю суточного индекса (СИ). Недостаточное снижение ночного АД (нондипперы) было выявлено у 20 пациентов (44,4%), устойчивое повышение ночного АД (найтпикеры) – у восьми пациентов (17,7%), и у 17 (37,8%) были нормальные значения СИ (дипперы) (Рисунок 5). Исходные данные СМАД представлены в Таблицах 7 и 8.



Рисунок 7 – Динамика долей пациентов с СД 2-го типа, ожирением и АГ по показателю суточного ритма АД на фоне 24 недель терапии эмпаглифлозином

После 24 недель терапии эмпаглифлозином в дозировках 10 и 25 мг анализ СМАД показал дополнительное значительное снижение уровня САД и ДАД как днем, так и ночью ($p < 0,01$). Также наблюдалось значительное снижение показателей нагрузки давлением: днем – ИВ САД ($p < 0,05$), ИВ ДАД ($p < 0,01$); ночью – ИВ САД и ДАД ($p < 0,01$). Кроме того, уровень среднего суточного ПАД в данной группе снизился с $45,5 \pm 9,03$ до $42,6 \pm 6,6$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). На фоне терапии эмпаглифлозином произошли изменения в распределении пациентов по подгруппам в зависимости от значения СИ: в группу «нондипперов» вошли 14 пациентов (31,1%), в группу «найтпикеров» – шесть пациентов (13,3%), а с нормальными значениями СИ – 25 пациентов (55,5%). Во время терапии также было отмечено улучшение циркадного ритма САД: СИ увеличился с $12,2 \pm 6,9\%$ до $12,7 \pm 6,4\%$ ($p = 0,04$), а ДАД с $10,7 \pm 8,4\%$ до $15,0 \pm 7,6\%$ ($p < 0,01$).

Таблица 8 – Динамика показателей СМАД в дневные часы у пациентов с СД 2-го типа, ожирением и АГ на фоне 24 недель терапии эмпаглифлозином

Параметры СМАД	1-ая группа до лечения	1-ая группа после лечения	Δ	p
САДср, мм рт. ст.	$128,8 \pm 10,0$	$125,3 \pm 8,9$	$-3,4 \pm 3,6$	$< 0,01$
ДАДср, мм рт. ст.	$81,4 \pm 7,5$	$78,4 \pm 7,6$	$-3,0 \pm 2,8$	$< 0,01$
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	$45,5 \pm 9,03$	$42,6 \pm 6,6$	$-2,9 \pm 3,9$	$< 0,05$
Индекс времени САД, %	28,0 [15,7; 46,2]	22,5 [14,03; 39,5]	-4,50 [-13,9; 0]	$< 0,01$
Индекс времени ДАД, %	41,6 [26,2; 69,4]	33,8 [41,9; 17,4]	-7,8 [-9; 7,0]	$< 0,01$
STD САД (мм рт. ст.)	$11,3 \pm 2,6$	$12,5 \pm 3,1$	$+1,2 \pm 1,6$	1,00
STD ДАД (мм рт. ст.)	$8,9 \pm 3,2$	$8,0 \pm 2,4$	$-1,0 \pm 1,4$	$< 0,01$

p – значение для парного критерия Вилкоксона

Таблица 9 – Динамика показателей СМАД в ночные часы у пациентов с СД 2-го типа, ожирением и АГ на фоне 24 недель терапии эмпаглифлозином

Параметры СМАД	1-ая группа до лечения	1-ая группа после лечения	Δ	p
САДср, мм рт. ст.	113,8 ± 12,9	112,9 ± 12,2	-0,9 ± 1,2	< 0,05
ДАДср, мм рт. ст.	69,5 ± 10,3	67,4 ± 10,0	-2,0 ± 4,4	< 0,05
Индекс времени САД, %	18,4 [7,25; 34,2]	16,2 [7,0; 25,5]	-2,2 [-4,1; 0,0]	< 0,05
Индекс времени ДАД, %	17,0 [6,3; 40,0]	14,6 [6,0; 29,0]	-2,4 [3,1; 0]	< 0,05
STD САД (мм рт. ст.)	9,6 ± 3,1	9,3 ± 2,8	-0,2 ± 0,6	< 0,05
STD ДАД (мм рт. ст.)	8,2 ± 4,2	7,5 ± 3,4	-0,6 ± 2,1	< 0,05
СИ САД, %	12,2 ± 6,9	12,7 ± 6,4	+0,5 ± 1,6	< 0,05
СИ ДАД, %	10,7 ± 8,4	15,0 ± 7,6	+3,3 ± 1,9	< 0,05

p – значение для парного критерия Вилкоксона

Нами также был проведен сравнительный анализ показателей суточного мониторингирования АД в дневные часы между двумя группами после 24 недель терапии эмпаглифлодином и семаглутидом. Результаты исследования показали более выраженное снижение среднего САД и ДАД, индекса времени для ДАД, а также среднего пульсового давления в группе лечения эмпаглифлодином.

Таблица 10 – Сравнительный анализ динамики показателей СМАД в дневные часы у пациентов с СД 2-го типа, ожирением и АГ на фоне 24 недель терапии семаглутидом и эмпаглифлодином

Параметры СМАД	Δ 1-ая группа на фоне лечения семаглутидом	Δ 2-ая группа на фоне лечения эмпаглифлодином	p
САДср, мм рт. ст.	-2,07 ± 2,2	-3,4 ± 3,6	0,02
ДАДср, мм рт. ст.	-2,2 ± 2,0	-3,0 ± 2,8	0,04
Среднее пульсовое АД, мм рт. ст.	-1,8 ± 2,6	-2,9 ± 3,9	0,04
Индекс времени САД, %	-3,0 [-5,0; 0]	-4,50 [-13,9; 0]	0,05
Индекс времени ДАД, %	-3,0 [-10; 0]	-7,8 [-9,7; 0]	0,01
STD САД (мм рт. ст.)	-0,5 ± 1,1	+1,2 ± 1,6	0,01
STD ДАД (мм рт. ст.)	-0,2 ± 0,4	-1,0 ± 1,4	0,05

При сравнительном анализе параметров суточного профиля АД в ночные часы между двумя группами после 24 недель терапии эмпаглифлодином и семаглутидом наоборот более выраженное снижение САД зарегистрировано в группе эмпаглифлозина $-3,4 \pm 3,6$ мм рт.ст. в сравнении с семаглутидом $-2,07 \pm 2,2$ ($p=0,02$), и ДАД $-3,0 \pm 2,8$ и $-2,2 \pm 2,2$ ($p=0,04$) соответственно. Также при сравнительном анализе в обеих группах отмечено снижение индекса времени длч САД и ДАД, как в ночные, так и дневные часы, но более значимо в группе эмпаглифлозина.

Таблица 11 – Сравнительный анализ динамики показателей СМАД в ночные часы у пациентов с СД 2-го типа, ожирением и АГ на фоне 24 недель терапии семаглутидом и эмпаглифлозином

Параметры СМАД	Δ 1-ая группа на фоне лечения семаглутидом	Δ 2-ая группа на фоне лечения эмпаглифлозином	p
САД _{ср} , мм рт. ст.	$-2,57 \pm 5,02$	$-0,9 \pm 1,2$	0,01
ДАД _{ср} , мм рт. ст.	$-2,8 \pm 3,71$	$-2,0 \pm 4,4$	0,03
Индекс времени САД, %	$-1,00 [-11,2; 0,0]$	$-2,2 [-4,1; 0,0]$	0,04
Индекс времени ДАД, %	$-4,5 [-16,7; -1,1]$	$-2,4 [3,1; 0]$	0,034
STD САД (мм рт. ст.)	$+1,18 \pm 0,8$	$-0,2 \pm 0,6$	0,01
STD ДАД (мм рт. ст.)	$-0,8 \pm 0,96$	$-0,6 \pm 2,1$	0,03

p – значение для парного критерия Вилкоксона

Проанализировав полученные нами данные офисного АД и суточного профиля АД 24-недельной терапии как семаглутидом, так и эмпаглифлозином, результаты показали статистически значимую антигипертензивную эффективность, которая привела к дополнительному снижению АД, достоверному улучшению показателей суточного профиля АД.

3.4 Динамика и сравнительный анализ метаболических параметров у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией на фоне 24 недель терапии семаглутидом и эмпаглифлозином

3.4.1 Динамика показателей углеводного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением, и артериальной гипертензией на фоне терапии семаглутидом и эмпаглифлозином

По результатам терапии семаглутидом у пациентов с АГ, ожирением и СД 2-го типа, отмечалось существенное улучшение показателей углеводного обмена. Уровень глюкозы в крови натощак снизился в среднем с $7,6 \pm 0,81$ ммоль/л до $6,9 \pm 0,5$ ммоль/л ($p < 0,01$), так же статистически значимо снизился уровень гликированного гемоглобина с $7,7 \pm 0,9\%$ до $6,7 \pm 0,6\%$ ($p < 0,01$).

Положительные результаты были получены и на фоне лечения эмпаглифлозином: статистически значимо снизился уровень глюкозы натощак с $7,4 \pm 0,9$ ммоль/л до $6,7 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,01$), также уровень гликированного гемоглобина с $7,3 \pm 0,7\%$ до $6,6 \pm 0,6\%$ ($p < 0,01$).

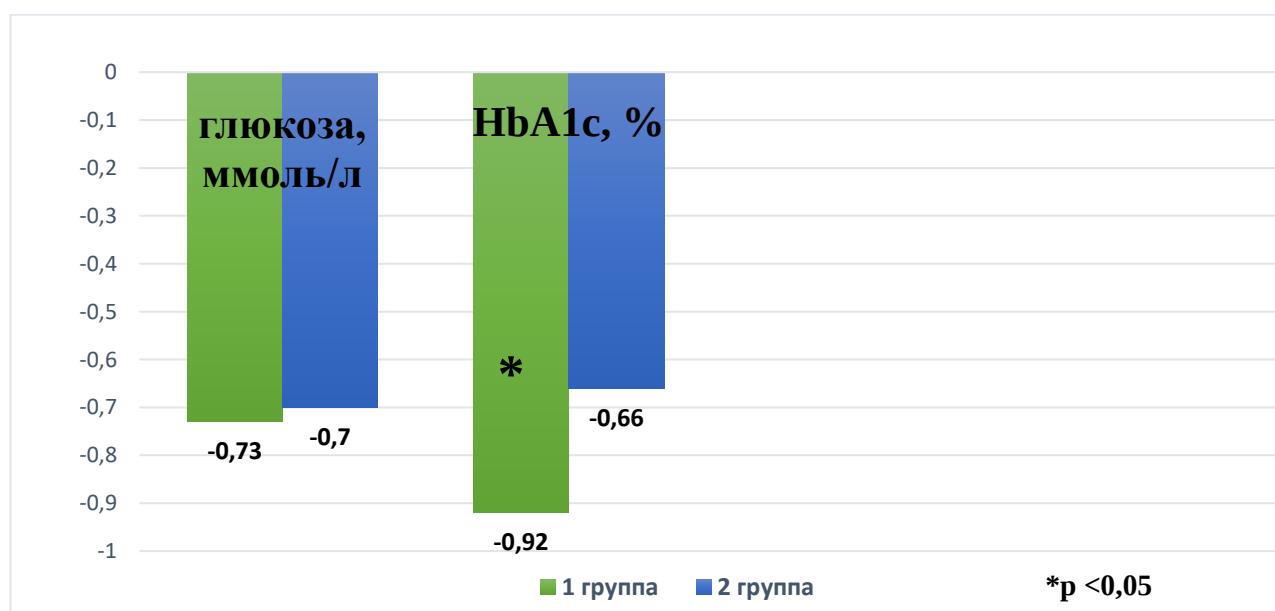


Рисунок 8 – Сравнительный анализ динамики показателей углеводного обмена на фоне 24 недель терапии семаглутидом (1-ая группа) и эмпаглифлозином (2-ая группа)

При сравнительном анализе двух групп между собой, на фоне терапии семаглутидом наблюдалось более выраженное снижение гликированного гемоглобина ($p = 0,05$) в сравнении с группой эмпаглифлозина, тогда как динамика уровня глюкозы плазмы натошак статистически значимо между групп не различалась (Рисунок 8).

3.4.2 Динамика показателей гормонального профиля и высокочувствительного С-реактивного белка у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией на фоне терапии семаглутидом и эмпаглифлозином

Практически у всех пациентов отмечалось исходное повышение уровня лептина, что, закономерно учитывая наличием у всех пациентов ожирения. Нормативные значения лептина у мужчин составляют в среднем – 11,1 нг/мл, у женщин – 13,8 нг/мл. На фоне 24 недель терапии семаглутидом уровень лептина статистически значимо снизился с $27,7 \pm 13,5$ до $20,6 \pm 9,5$ нг/мл ($p < 0,01$). В группе эмпаглифлозина на фоне лечения отмечалась тенденция к снижению уровня лептина, которая не достигла статистической значимости. Также при оценке метаболического профиля у большинства пациентов было выявлено исходное снижение уровня адипонектина, нормальные значения которого составляют у мужчин в среднем 6,8 нг/мл, у женщин – 10,2 нг/мл. У всех пациентов, получавших семаглутид, уровень адипонектина статистически значимо повысился с $5,1 \pm 1,6$ до $6,3 \pm 1,7$ нг/мл ($p < 0,01$). На фоне лечения эмпаглифлозином также отмечено повышение уровня адипонектина с $4,4 \pm 1,8$ нг/мл до $4,6 \pm 1,7$ нг/мл ($p < 0,05$). Уровень СРБ на фоне лечения семаглутидом статистически значимо снизился с $3,1 \pm 1,4$ до $2,4 \pm 1,0$ мг/л ($p < 0,01$), а на фоне лечения эмпаглифлозином снижение уровня в/ч СРБ зафиксировано не было ($p = 1,0$).

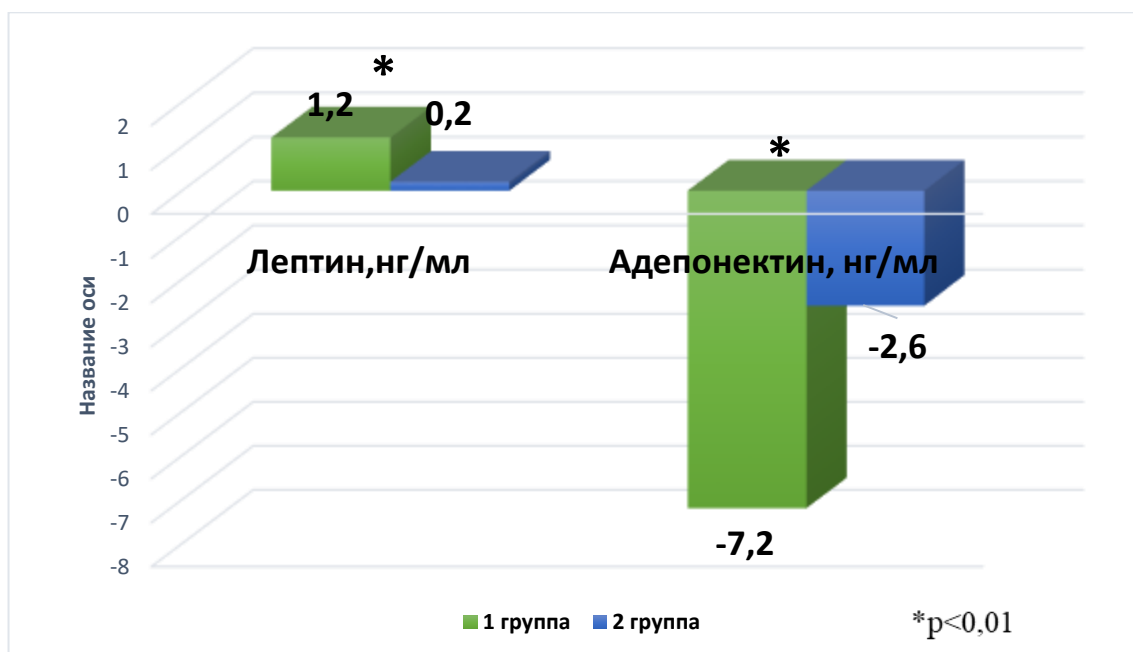


Рисунок 9 – Сравнительный анализ показателей гормонального профиля у пациентов с СД 2-го типа, ожирением и АГ на фоне 24 недель терапии семаглутидом и эмпаглифлозином

3.4.3 Динамика липидного и пуринового обменов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией на фоне 24 недель терапии семаглутидом и эмпаглифлозином

До начала терапии все пациенты находились на стандартной гиполипидемической терапии статинами (в ходе исследования терапию не меняли), однако большинство пациентов не достигали целевых уровней общего ХС и ХС ЛПНП, тогда как ТГ и ХС ЛПВП были на уровне целевых значений.

Лечение семаглутидом на протяжении 24 недель привело к улучшению всех параметров липидного обмена в среднем по группе. Уровень общего холестерина значительно снизился с $4,5 \pm 0,7$ ммоль/л до $4,1 \pm 0,5$ ммоль/л ($p < 0,01$), ХС ЛПНП с $2,8 \pm 0,6$ ммоль/л до $2,4 \pm 0,4$ ммоль/л ($p < 0,01$), ТГ с $1,7 \pm 0,8$ ммоль/л до $1,5 \pm 0,4$ ммоль/л ($p < 0,01$), кроме того статистически значительно повысился ХС ЛПВП с $1,1 \pm 0,3$ ммоль/л до $1,2 \pm 0,2$ ммоль/л ($p < 0,05$).

На фоне лечения эмпаглифлозином значимых изменений в показателях

липидного обмена не наблюдалось, хотя была отмечена тенденция к снижению уровня триглицеридов. Уровень мочевой кислоты достоверно снизился в первой группе (на фоне лечения семаглутидом) с 365 [291,5; 412,8] до 323,5 [241,2; 331,5] мкмоль/л, ($p < 0,01$), во второй группе (на фоне лечения эмпаглифлозином) с 384,0 [287,0; 439,0] до 350,0 [300,2; 400,7] ($p < 0,01$).

Таблица 12 – Динамика метаболических параметров у пациентов с СД 2-го типа, ожирением и АГ на фоне терапии семаглутидом

	1-ая группа до лечения	1-ая группа после лечения	p-value
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	$7,6 \pm 0,81$	$6,9 \pm 0,5$	$< 0,01$
Гликированный гемоглобин, %	$7,7 \pm 0,9$	$6,7 \pm 0,6$	$< 0,01$
Общий холестерин, ммоль/л	$4,4 \pm 0,7$	$4,1 \pm 0,5$	$< 0,01$
Триглицериды, ммоль/л	$1,7 \pm 0,8$	$1,5 \pm 0,4$	$< 0,01$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,1 \pm 0,3$	$1,1 \pm 0,2$	$< 0,05$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$2,8 \pm 0,6$	$2,4 \pm 0,44$	$< 0,01$
Мочевая кислота, мкмоль/л; min, max	365 [291,5; 412,8] 146,0; 554,0	323,5 [241,2; 331,5] 146,0; 489,0	$< 0,01$
Креатинин, мкмоль/л	$82,2 \pm 15,$	$80,4 \pm 14,2$	$< 0,05$
СКФ, мл/мин/1,73	$84,4 \pm 15,2$	$86,1 \pm 14,$	$< 0,05$
Адипонектин	$5,1 \pm 1,6$	$6,3 \pm 1,7$	$< 0,01$
Лептин	$27,7 \pm 13,5$	$20,6 \pm 9,5$	$< 0,01$
СРБ, мг/л	$3,1 \pm 1,4$	$2,4 \pm 1,0$	$< 0,01$

p – значение для парного критерия Вилкоксона

3.4.4 Динамика показателей фильтрационной функции почек у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией на фоне 24 недель терапии семаглутидом и эмпаглифлозином

На фоне лечения семаглутидом статистически значимо снизился уровень креатинина с $82,2 \pm 15,7$ до $80,4 \pm 14,2$ мкмоль/л ($p < 0,05$), что закономерно привело к повышению СКФ с $84,4 \pm 15,2$ до $86,1 \pm 14,7$ мл/мин/1,73 ($p < 0,05$). В группе эмпаглифлозина имелась тенденция к некоторому снижению уровня

креатинина и улучшению фильтрационной функции почек, однако показатели не достигли статистической значимости.

Таблица 13 – Динамика метаболических параметров у пациентов с СД 2-го типа, ожирением и АГ на фоне терапии эмпаглифлозином

	2-ая группа до лечения	2-ая группа после лечения	p-value
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	7,4 ± 0,9	6,7 ± 0,7	< 0,01
Гликированный гемоглобин, %	7,3 ± 0,7	6,6 ± 0,6	< 0,01
Общий холестерин, ммоль/л	4,7 ± 0,5	4,7 ± 0,6	1,0
Триглицериды, ммоль/л	1,6 ± 0,9	1,7 ± 0,4	0,02
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 ± 0,2	1,1 ± 0,1	0,03
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,9 ± 0,5	2,9 ± 0,7	1,0
Мочевая кислота, мкмоль/л; min,max	384,0 [287,0; 439,0] 172,0; 672,0	350,0 [300,2; 400,7] 172,7; 520,0	< 0,01
Креатинин, мкмоль/л	80,6 ± 14,9	80,2 ± 14,9	0,06
СКФ, мл/мин/1.73	89,1 ± 12,7	90 ± 12,2	0,02
Адипонектин	4,4 ± 1,8	4,6 ± 1,7	0,05
Лептин	29,3 ± 15,1	28,7 ± 14,8	0,06
СРБ, мг/л	3,2 ± 1,1	3,6±4,6	1,00

p – значение для парного критерия Вилкоксона

При сравнительном анализе стоит отметить, что 24-недельная терапия семаглутидом достоверно улучшала липидный и гормональный профиль у пациентов с ожирением, СД 2-го типа и АГ, в отличие от эмпаглифлозина. Тогда как положительное влияние на углеводный обмен отмечено в обеих группах.

Таблица 14 – Сравнительный анализ метаболических показателей у пациентов с СД 2-го типа, ожирением и АГ на фоне 24 недель терапии семаглутидом и эмпаглифлозином

	1-ая группа на фоне лечения	2-ая группа на фоне лечения	p-value
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	-0,73 ± 0,5	-0,7 ± 0,3	0,2
Гликированный гемоглобин, %	-0,92 ± 0,53	-0,66 ± 0,21	< 0,05
Общий холестерин, ммоль/л	-0,4 ± 0,3	0,0 ± 0,4	<0,01
Триглицериды, ммоль/л	-0,3 ± 0,6	-0,2 ± 0,6	0,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	0,01 ± 0,1	0,01 ± 0,1	0,65
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,4 ± 0,5	0,01 ± 0,2	< 0,05
Мочевая кислота, мкмоль/л; Min, max	-38,6 [79,7; 37,7]	-26,1 [-48; -3]	< 0,05
Креатинин, мкмоль/л	-1,8 ± 2,5	-0,4 ± 1,4	< 0,05
СКФ, мл/мин/1,73	+1,7 ± 4,7	+0,9 ± 2,5	< 0,05
Адипонектин	+1,2 ± 0,6	+0,2 ± 0,1	< 0,05
Лептин	-7,1 ± 4,8	-2,6 ± 2,5	< 0,01

p – значение для парного критерия Вилкоксона

3.5 Влияние 24-х недельной терапии семаглутидом на диастолическую функцию, параметры ремоделирования левого желудочка и толщину эпикардиальной жировой ткани семаглутидом и эмпаглифлозином

3.5.1 Динамика структурно-функционального состояния левых отделов сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией на фоне 24 недель терапии семаглутидом

В обеих группах проводилась оценка параметров структурно-функционального состояния левых отделов сердца и диастолической функции ЛЖ. Анализ данных ЭхоКГ указывает на сопоставимые по группам значения параметров ремоделирования ЛЖ и показателей диастолической функции ЛЖ (по данным трансмитрального потока и ТМД) исходно. Исходно в первой группе

у части обследованных пациентов (27,7%) при оценке ремоделирования ЛЖ выявлена гипертрофия ЛЖ. Средние значения ММЛЖ и ИММЛЖ составили 196,4 и 44,8 г/м^{2,7} соответственно.

В Таблицах 14 и 15 представлены результаты эхокардиографического исследования, полученные через 24 недели лечения семаглутидом. Анализ данных ЭхоКГ показал статистически значимое снижение ММЛЖ до 191,6 г ($p < 0,05$) и индексированной ММЛЖ до 43,2 г/м^{2,7} ($p < 0,05$) на фоне лечения семаглутидом. Гипертрофию ЛЖ диагностировали в случаи превышении верхней границы нормы ММЛЖ у женщин – 44 г/м^{2,7}, у мужчин – 48 г/м^{2,7}. Традиционная формула ИММЛЖ, рассчитываемая как отношение ММЛЖ (г) к ППТ (м²) не использовалась ввиду наличия у всех пациентов ожирения и колебания веса на фоне лечения, что привело бы к недостоверным результатам. Стоит отметить, что снижение ММЛЖ и ИММЛЖ были обусловлены уменьшением КДР ЛЖ, так как ТМЖП и ТЗЛЖ оставались низменными. Данные изменения привели к уменьшению количества пациентов с ГЛЖ, по окончании исследования их доля составила 21,6%. На фоне терапии семаглутидом отмечалась тенденция к уменьшению КДО и КСО ЛЖ, однако, результаты не достигли статистической значимости. Средние значения объема ЛП, индексированного к ППТ, составили $29,5 \pm 4,0$ мл/м² на фоне лечения семаглутидом. Как видно из данных Таблицы 15, средние значения индексированного объема ЛП до и на фоне лечения статистически значимо не различались, так как у подавляющего большинства обследованных пациентов эти показатели не превышали референсные значения (34 мл/м²).

Таблица 15 – Динамика показателей ремоделирования ЛЖ у пациентов с СД 2-го типа, ожирением и АГ до и на фоне 24-х недель лечения семаглутидом

Показатели	До лечения	На фоне лечения	p
КДР ЛЖ, см	5,1 [5,0; 5,35]	5,0 [4,9; 5,2]	< 0,05
КСР ЛЖ, см	3,2 [2,9; 3,6]	3,1 [2,9; 3,4]	0,052
КДО ЛЖ, мл	148 [128,5; 154,7]	146 [130,2; 152]	0,054
КСО ЛЖ, мл	68 [63,3; 72,3]	68 [63; 71,6]	0,056
ТМЖП, см	1,0 [1,0; 1,15]	1,0 [1,0; 1,15]	1,00
ТЗЛЖ, см	1,0 [1,0; 1,10]	1,0 [1,0; 1,10]	1,00
ОТС, см	0,41 [0,36; 0,42]	0,40 [0,37; 0,41]	< 0,05
ММЛЖ, г	196,4 [163,2; 224,6]	191,6 [172,5; 214,7]	< 0,05
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	44,8 [39,1; 47,4]	43,2 [38,3; 45,9]	< 0,05
Толщина ЭЖТ в систолу, см	0,76 [0,56; 0,8]	0,71 [0,5; 0,74]	< 0,01
Толщина ЭЖТ в диастолу, см	0,44 [0,35; 0,50]	0,42 [0,30; 0,40]	< 0,01
ФВ ЛЖ %	60 [55; 65]	60 [55; 65]	1,00
GLS, %	- 19,1 [-18,7; 20]	- 19,7 [-19,0; 20,4]	< 0,05

p – значение для парного критерия Вилкоксона

3.5.2 Динамика параметров диастолической функции левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией на фоне 24 недель терапии семаглутидом

Диастолическая дисфункция ЛЖ, оцениваемая с помощью метода импульсно-волновой и трансмитральной доплерографии была выявлена у всех исследуемых пациентов. Параметр соотношения скоростей раннего систолического наполнения ЛЖ и потока в систолу ЛП (Е/А) широко используется в отечественной и зарубежной практике как классический показатель ДД миокарда ЛЖ. Согласно рекомендациям, пороговый интервал его значений находится между 0,8 и 2,0. Таким образом, полученные средние величины демонстрируют снижение этого показателя ниже пороговых значений. Изучив параметры трансмитральной и

ТМД доплерографии на фоне лечения семаглутидом выявлено достоверное увеличение отношения максимальных скоростей кровотока раннего (пик Е) и позднего (пик А) диастолического наполнения ЛЖ с 0,7 [0,55; 1,0] до 0,8 [0,6; 1,1] ($p < 0,01$); также, отмечалось увеличение скоростных показателей движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу: Em lat с 7,5 см/с [7,0; 8,5] до 8,4 см/с [8,0; 9,2] ($p < 0,01$); Em sept с 7,1 см/с [5,5; 9,0] до 7,6 см/с [6,0; 9,5] ($p < 0,01$). Вследствие чего, достоверно уменьшилось давление наполнения ЛЖ (Е/Em) с $8,5 \pm [11,3; 6,8]$ до 8,0 [10,6; 6,0]. ($p < 0,01$). Таким образом, можно говорить об улучшении диастолической функции ЛЖ на фоне 24 недель терапии семаглутидом. При оценке глобальной деформации ЛЖ (GLS) с помощью технологии спекл-трекинга до лечения отклонений от нормы выявлено не было в среднем GLS составила -19,1%. Тем не менее, на фоне лечения показатель GLS достоверно улучшился до -19,7%. Кроме того, отмечено статистически значимое уменьшение выраженности эпикардальной жировой ткани (ЭЖТ), в систолу с 0,76 см [0,56; 0,8] до 0,71 см [0,5; 0,74] ($p < 0,01$).

Таблица 16 – Динамика показателей диастолической функции ЛЖ у пациентов с СД 2-го типа, ожирением и АГ до и на фоне 24-х недель терапии семаглутидом

Показатели	До лечения	На фоне лечения	p
Переднезадний размер ЛП, см	3,75 [3,1; 4,2]	3,7 [3,0; 4,1]	< 0,05
Объем ЛП, мл	66,5 [80,6; 45,2]	64,2 [74,3; 42,7]	< 0,05
Индекс объема ЛП, мл/м ²	29,5 [24,2; 34,5]	29,7 [24,5; 34,5]	1,0
Е, см/с	64,3 [54,6; 78,3]	60,5 [51,4; 73,2]	< 0,05
Е/а	0,7 [0,55; 1,0]	0,8 [0,6; 1,1]	< 0,01
Е/Em	8,5 [11,3; 6,8]	8,0 [10,6; 6,0]	< 0,05
Em/lat, см/с	7,5 [7,0; 8,5]	8,4 [8,0; 9,2]	< 0,05
Em/sept, см/с	7,1 [5,5; 9,0]	7,6 [6,0; 9,5]	< 0,01
СДЛА, мм рт. ст.	20 [28; 15]	20 [26,5; 15]	0,064

p – значение для парного критерия Вилкоксона

3.5.3 Динамика и сравнительный анализ структурно-функционального состояния левых отделов сердца у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией на фоне 24 недель терапии эмпаглифлозином

Во второй группе при оценке ремоделирования ЛЖ гипертрофия ЛЖ исходно выявлена у 29,4% больных. В Таблицах 16 и 17 представлены результаты динамики структурно-функционального состояния левых отделов сердца на фоне лечения эмпаглифлозином.

Анализ данных ЭхоКГ показал статистически значимое снижение ММЛЖ с 196,2 [162,9; 236,5] г до 189,4 [149,6; 244,2] г ($p < 0,05$) и индексированной ММЛЖ с 42,7 [37,4; 45,8] г/м^{2,7} до 41,4 ± 7,2 г/м^{2,7} ($p < 0,05$), что в свою очередь также привело к уменьшению количества пациентов с ГЛЖ (27,2%). Достоверно снизился КДО ЛЖ с 149,6 [160,7; 100] мл до 146,7 [148,4; 98,2] мл ($p < 0,01$) и КСО ЛЖ с 67,3 [74,5; 45,5] мл до 65 [70,7; 42,3] мл ($p < 0,05$), что привело к некоторому повышению ФВ ЛЖ, но не достигающему статистической значимости. Достоверно снизился индексированный объем ЛП с 30,2 [25,7; 36,3] мл/м² до 29,6 [23,8; 33,7] мл/м² ($p < 0,01$).

Таблица 17 – Динамика показателей ремоделирования ЛЖ у пациентов с СД 2-го типа, ожирением и АГ до и на фоне 24 недель лечения эмпаглифлозином

Показатели	До лечения	На фоне лечения	p
КДР ЛЖ, см	5,1 [4,6; 5,75]	4,9 [4,4; 5,6]	< 0,05
КСР ЛЖ, см	3,1 [2,9; 3,6]	3,0 [2,7; 3,5]	< 0,05
КДО ЛЖ, мл	149,6 [160,7; 100]	146,7 [148,4; 98,2]	< 0,01
КСО ЛЖ, мл	67,3 [74,5; 45,5]	65 [70,7; 42,3]	< 0,05
ТМЖП, см	1,0 [1,0; 1,10]	1,0 [1,0; -1,15]	1,00
ТЗЛЖ, см	1,0 [1,0; -1,15]	1,0 [1,0; -1,15]	1,00
ОТС, см	0,40 [0,36; 0,43]	0,38 [0,34; 0,40]	< 0,05
ММЛЖ, г	196,2 [162,9; 236,5]	189,4 [149,6; 244,2]	< 0,05
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	42,7 [37,4; 45,8]	41,4 [36,6; 44,3]	< 0,05

Продолжение таблицы 17

Показатели	До лечения	На фоне лечения	p
ИММЛЖ, г/м ^{2,7}	42,7 [37,4; 45,8]	41,4 [36,6; 44,3]	< 0,05
Толщина ЭЖТ в систолу, см	0,75 [0,6; 0,9]	0,73 [0,6; 0,8]	0,053
Толщина ЭЖТ в диастолу, см	0,4 [0,3; 0,52]	0,4 [0,3; 0,5]	0,08
ФВ ЛЖ %	60 [55; 65]	60 [55;65]	1,00
GLS, %	-18,8 [-17,7; 19,4]	-19,7 [-18; 20,8]	< 0,05

p – значение для парного критерия Вилкоксона

Во второй группе, на фоне 24 недельной терапии эмпаглифлозином статистически значимой динамики толщины ЭЖТ выявлено не было.

3.5.4 Динамика и сравнительный анализ параметров диастолической функции левого желудочка у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и с сахарным диабетом 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией на фоне 24 недель терапии эмпаглифлозином

При анализе параметров трансмитрального потока на фоне лечения было выявлено значимое повышение соотношения пиков E/a с 0,75 [0,6; 0,8] до 0,82 [0,65; 9] (p < 0,01). На фоне терапии по данным ТМД отмечалась существенная положительная динамика всех исследуемых показателей: Em sept. от кольца митрального клапана в области МЖП повысилась с 7,3 см/с [6,0; 7,5] до 7,7 см/с [6,3; 8,0] (p < 0,05), Em lat. от кольца митрального клапана в области боковой стенки ЛЖ изменилось с 8,1 см/с [7,4; 8,8] до 8,5 см/с [7,5; 9,2] (p < 0,05), зарегистрировано статистически значимое снижение давления наполнения ЛЖ E/Em с 8,4 [7,5; 11] до 7,5 [7,0; 9,5] (p < 0,01). Глобальная продольная деформация (GLS) во второй группе до лечения составила – 18,8 [-17,7; 19,4] % после лечение отмечено статистически значимое улучшение глобальной деформации ЛЖ до -19,7 [-18; 20,8] (p < 0,05).

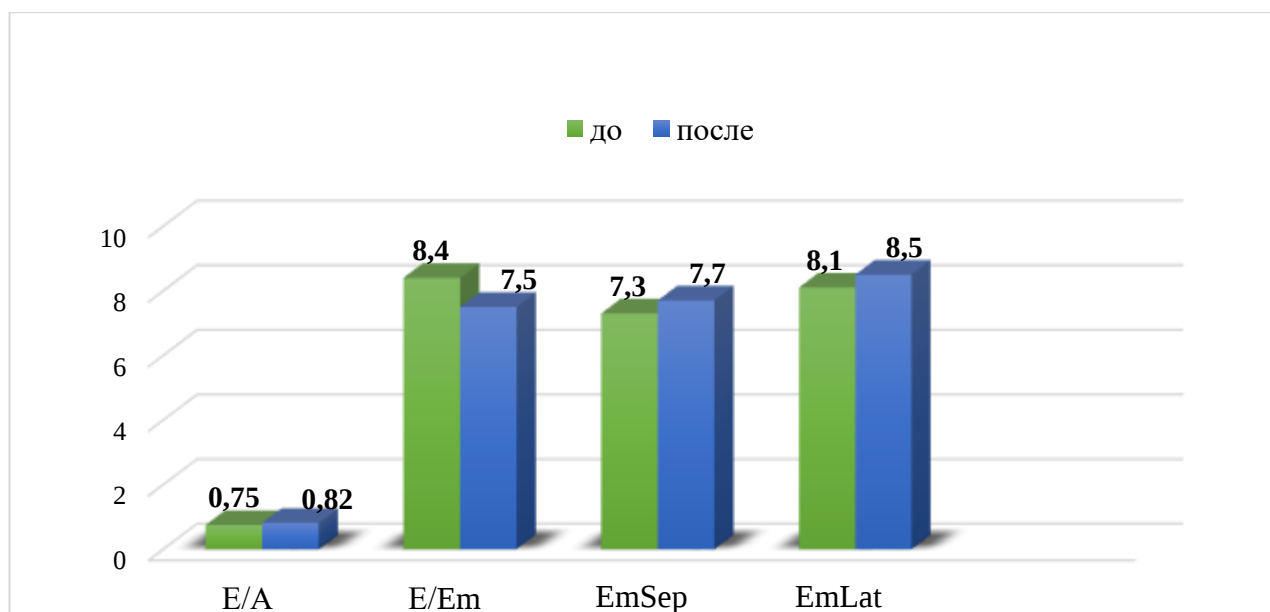
Таблица 18 – Динамика показателей диастолической функции ЛЖ у пациентов с СД 2-го типа, ожирением и АГ до и на фоне 24 недель терапии эмпаглифлозином

Показатели	До лечения	На фоне лечения	p
Переднезадний размер ЛП, см	3,8 [3,0; 4,1]	3,7 [2,9; 3,85]	< 0,05
Объем ЛП, мл	68,5 [84,2; 47,8]	65,2 [76,7; 40,5]	< 0,05
Индекс объема ЛП, мл/м ²	30,2 [25,7; 36,3]	29,6 [23,8; 33,7]	< 0,01
E, см/с	63,2 [55; 74]	59,5 [50,5; 70]	< 0,01
E/a,	0,75 [0,6; 0,8]	0,82 [0,65; 9]	< 0,01
E/Em	8,4 [7,5; 11]	7,5 [7,0; 9,5]	< 0,01
Em/lat, см/с	8,1 [7,4; 8,8]	8,5 [7,5; 9,2]	< 0,05
Em/sept, см/с	7,3 [6,0; 7,5]	7,7 [6,3; 8,0]	< 0,05
СДЛА, мм рт. ст.	23 [27; 15]	17 [22; 15]	0,02

p – значение для парного критерия Вилкоксона

При сравнительном анализе между двумя группами на фоне терапии семаглутидом и эмпаглифлозином у пациентов с АГ, ожирением и СД 2-го типа отмечено улучшением диастолической функции левого желудочка. На фоне лечения эмпаглифлозином происходит уменьшение объемов ЛЖ, значимое снижение давления наполнения ЛЖ, тогда как семаглутид преимущественно влияет на показатели скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана – Em (Рисунок 11).

1 группа



2 группа

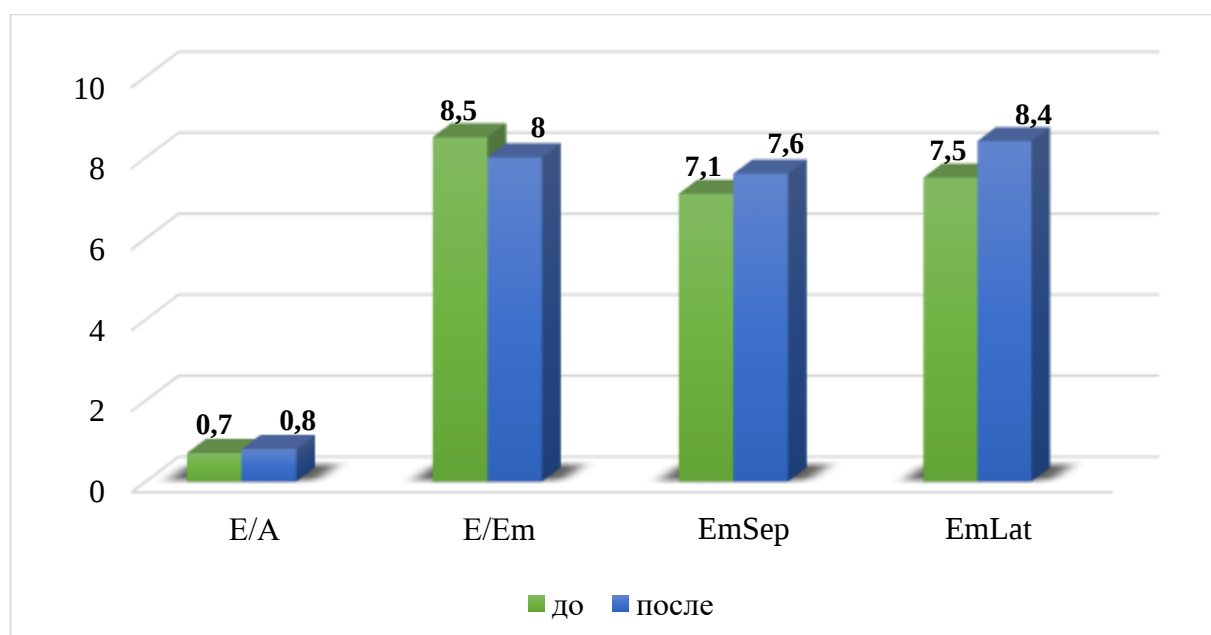


Рисунок 11 – Сравнительный анализ показателей диастолической функции ЛЖ у пациентов с СД 2-го типа, ожирением и АГ на фоне 24 недель лечения семаглутидом и эмпаглифлозином

Таблица 19 – Сравнительный анализ по дельте показателей диастолической функции ЛЖ пациентов с СД 2-го типа, ожирением и АГ на фоне 24 недель лечения семаглутидом и эмпаглифлозином

Показатели	1 группа на фоне лечения	2 группа на фоне лечения	p
Переднезадний размер ЛП, см	$-0,02 \pm 0,07$	$0,09 \pm 0,07$	0,1
Объем ЛП, мл	$-2,4 \pm 2,0$	$-3,2 \pm 2,3$	0,01
Индекс объема ЛП, мл/м ²	$+0,1 \pm 2,0$	$-1,2 \pm 1,4$	0,01
E, м/с	$-3,9 \pm 2,5$	$-3,4 \pm 2,3$	0,45
E/a,	$+0,04 \pm 0,03$	$+0,02 \pm 0,03$	0,02
E/Em	$-0,9 \pm 0,9$	$-1,4 \pm 1,0$	0,02
Em/lat, см/с	$+0,4 [0,4; 0,6]$	$+0,2 [0; 0,3]$	0,02
Em/sept, см/с	$+0,64 [0,5; 1,0]$	$+0,4 [0,2; 5,0]$	0,03

p – значение для парного критерия Вилкоксона

3.5.5 Корреляционные связи между эпикардальной жировой тканью, параметрами диастолической функции левого желудочка и глобальной деформацией левого желудочка

Учитывая данные литературы о взаимосвязи жировой ткани сердца и диастолической функции ЛЖ, нами был проведен корреляционный анализ между толщиной эпикардального жира и параметрами диастолической функции, а также глобальной деформацией ЛЖ у пациентов с СД 2-го типа, ожирением и артериальной гипертензией (n = 91).

ЭЖТ как в систолу, так и в диастолу статистически значимо коррелировала во всеми изучаемыми параметрами тканевой и трансмитральной доплерографии: выявлена прямая связь с отношением E/em (ЭЖТ в систолу $r = 0,62$; $p < 0,01$, ЭЖТ в диастолу $r = 0,56$; $p < 0,01$), обратная связь с Em/lat (ЭЖТ в систолу $r = -0,56$; $p < 0,01$, ЭЖТ в диастолу $r = -0,50$; $p < 0,01$); с Em/sept (ЭЖТ в систолу $r = -0,52$; $p < 0,01$, ЭЖТ в диастолу $r = -0,48$; $p < 0,01$); с E/A (ЭЖТ в систолу $r = -0,65$; $p < 0,01$, ЭЖТ в диастолу $r = -0,62$; $p < 0,01$). Кроме того, отмечена прямая связь

толщины ЭЖТ в систолу и диастолу с объемом и индексированным объемом ЛП (ЭКЖ в систолу $r = 0,54$, $p < 0,01$, ЭКЖ в диастолу $r = 0,48$, $p < 0,01$) и с индексом объема ЛП (ЭКЖ в систолу $r = 0,33$, $p < 0,01$, ЭКЖ в диастолу $r = 0,28$, $p < 0,01$).

При оценке глобальной деформации ЛЖ также выявлена обратная корреляционная связь между GLS и ЭКЖ в систолу $r = -0,50$, $p < 0,01$, ЭКЖ в диастолу $r = -0,43$, $p < 0,01$).

Таблица 20 – корреляционные связи между ЭЖТ, параметрами диастолической функции ЛЖ и глобальной деформацией ЛЖ

Параметры	ЭЖТ в систолу, см	ЭЖТ в диастолу, см
Объем ЛП, мл	$r = 0,54^* (p < 0,01)$	$r = 0,48^* (p < 0,01)$
Индекс объема ЛП	$r = 0,33^* (p < 0,05)$	$r = 0,28^* (p < 0,05)$
E/A	$r = -0,65^* (p < 0,01)$	$r = -0,62^* (p < 0,01)$
E/Em	$r = 0,62^* (p < 0,01)$	$r = 0,56^* (p < 0,01)$
Em lat	$r = -0,56^* (p < 0,01)$	$r = -0,50^* (p < 0,01)$
Em sept	$r = -0,52^* (p < 0,01)$	$r = -0,48^* (p < 0,01)$
GLS, %	$r = -0,50^* (p < 0,01)$	$r = -0,43^* (p < 0,01)$

p – значения приведены для коэффициента корреляции Спирмена

* – отмечены статистически значимые коэффициенты корреляции

Клинический случай

Пациентка 55 лет с АГ, ожирением 3-й степени, СД 2-го типа находилась на стационарном лечении в отделении гипертонии ФГБУ «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России.

Поступила с жалобами на одышку при минимальной физической активности, снижение толерантности к физическим нагрузкам, повышение АД до 160/100 мм рт. ст., сопровождающееся головной болью.

Из анамнеза известно, что АГ пациентка страдает более 15 лет с максимальным повышением АД до 210/100 мм рт. ст. При обследовании данных в пользу наличия вторичных форм АГ не получено. При поступлении находилась

на многокомпонентной антигипертензивной терапии (азилсартана медоксомил 40 мг, хлорталидон 12,5 мг, лерканидипин 10 мг, бисопролол 5 мг), АД в пределах 150–160/90–100 мм рт. ст. СД 2-го типа диагностирован в 2010 г. со стартовой терапией метформином в дозе 500 мг. В качестве антидиабетической терапии пациентка принимала метформин в дозе 2000 мг/сут. и эмпаглифлозин 25 мг/сут., на этом фоне уровень гликемии – 12–16 ммоль/л. В 2015 г. по данным биохимического анализа крови у больной выявлена дислипидемия, при дуплексном сканировании экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий – максимальные стенозы обеих внутренних сонных артерий до 25–30%. Назначена гиполипидемическая терапия аторвастатином в дозе 20 мг. Из анамнеза жизни известно, что вредных привычек нет. Отягощена наследственность со стороны матери по ожирению и АГ. Менопауза в 53 года.

Объективный статус при поступлении. Рост 158 см, вес 100 кг. Площадь поверхности тела 2,09. Индекс МТ (ИМТ) 40 кг/м², окружность талии (ОТ) 110 см, окружность бедер 105 см. Ожирение 3-й степени по абдоминальному типу. При объективном осмотре: кожные покровы обычной окраски, подкожно-жировой слой развит чрезмерно. Ритм правильный с частотой сердечных сокращений 80 уд/мин. АД на правой руке – 140/94 мм рт. ст., на левой – 146/94 мм рт. ст. Пульсация периферических сосудов хорошая.

За время госпитализации пациентке проведено комплексное обследование. По данным лабораторных анализов крови выявлено повышение уровня HbA1c до 12% (при целевом уровне до 7,5%), что свидетельствует о неудовлетворительном гликемическом контроле на фоне текущей сахароснижающей терапии. Для оценки суточного профиля гликемии проведен забор крови: натощак в 08:00 – 10,0 ммоль/л; после еды в 12:00 – 16,2 ммоль/л; в 16:00 – 11,4 ммоль/л и в 20:00 – 13,6 ммоль/л. При определении липидного профиля выявлена дислипидемия: общий ХС – 5,9 ммоль/л, ЛПНП – 3,2 ммоль/л, ЛПВП – 0,9 ммоль/л, ТГ – 5,6 ммоль/л. При оценке функции почек в биохимическом анализе мочи выявлена микроальбуминурия – 10 мг/л. СКФ по СКД-ЕРІ, составила 79 мл/мин/1,73 м², что свидетельствует о II-й стадии хронической болезни почек.

При суточном мониторингировании АД: среднее АД в дневное время – 148/94 мм рт. ст., среднее АД в ночные часы – 137/88 мм рт. ст., среднее АД за сутки – 142/92 мм рт. ст. Индекс времени в дневные часы для САД – 57%, для ДАД – 63%, индекс времени в ночные часы для САД – 48%, для ДАД – 67%. Максимальное АД – 161/96 мм рт. ст., минимальное – 127/97 мм рт. ст.

По данным ЭхоКГ структурной патологии сердца не выявлено. Камеры сердца не дилатированы. Глобальная сократимость ЛЖ удовлетворительная. Признаков легочной гипертензии нет. Незначительная гипертрофия ЛЖ. Нарушена диастолическая функция (ДФ) ЛЖ 1-й степени: $E=84$ м/с, $E/A=0,68$ м/с; $E_{ml}=7$ м/с, $E_{ms}=6$ м/с, $E/E_m=11,2$. Толщина ЭЖТ в систолу составила 0,87 см, в диастолу – 0,4 см.

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий позволило определить наличие атеросклеротических бляшек с максимальным стенозом 35–40% в устье левой и правой внутренних сонных артерий.

Заключительный диагноз: Гипертоническая болезнь III-й стадии, АГ 2-й степени. Риск сердечно-сосудистых осложнений – 4 (очень высокий).

Сопутствующие заболевания:

1. дислипидемия;
2. гиперурикемия;
3. СД 2-го типа, стадия декомпенсации;
4. ожирение 3-й степени;
5. атеросклероз аорты, экстракраниального отдела брахиоцефальных артерий.

Заключение: По итогам обследования скорректирована терапия: в связи с недостижением целевых уровней АД увеличена доза азилсартана до 80 мг/сут., в связи с высокими значениями ХС ЛПНП увеличена доза аторвастатина до 40 мг. Антигипергликемическая терапия усилена аГПП-1 семаглутидом для подкожного введения один раз в семь дней, в начальной дозировке 0,25 мг (4 нед). Семаглутид введен, как и планировалось, поэтапно: 0,25 мг в 1 нед в течение 4 нед., затем доза была увеличена до 0,5 мг в 1 нед. и еще через 4 нед. – до 1,0 мг. В фазе титрования

пациентка сообщала о желудочно-кишечных расстройствах, в основном умеренной тошноте, не потребовавшее лечения и не препятствующей увеличению терапевтической дозы до 1,0 мг. При дальнейшем лечении переносимость терапии была удовлетворительной, побочные явления нивелировались.

Через 24 нед. на фоне назначенной терапии семаглутидом больной проведено повторное обследование. Динамика антропометрических показателей на фоне терапии отмечено снижение массы тела с 98 кг до 86 кг и, соответственно, снижение ИМТ с 39,2 кг/м² до 34 кг/м². На фоне лечения отмечается снижение выраженности абдоминального ожирения в виде уменьшения ОТ со 110 см до 101 см.

По данным лабораторных показателей: существенное снижение уровня HbA1c до 7,9%, показателей суточной гликемии (Таблицы 2, 3). Кроме того, отмечено улучшение липидного профиля в виде снижения общего ХС до 4,2 ммоль/л, ЛПНП – до 2,4 ммоль/л, ТГ – до 1,8 ммоль/л, мочевой кислоты – до 452 мкмоль/л.

Таблица 21 – Динамика лабораторных показателей на фоне терапии

Показатели	До начала терапии	После 24 недель
Глюкоза, ммоль/л	16,7	8,0
Гликированный гемоглобин, %	12	7,8
Общий ХС, ммоль/л	5,9	4,2
ЛПНП, ммоль/л	3,2	2,4
ЛПВП, ммоль/л	0,9	1,0
ТГ, ммоль/л	5,6	1,8
Мочевая кислота, мкмоль/л	658	390
Креатинин, ммоль/л	95	84

По данным повторного СМАД отмечено достижение целевых значений всех среднесуточных показателей АД (Таблица 22).

Таблица 22 – Данные СМАД на фоне терапии

Показатели	До начала терапии	После 24 недель Терапии
СрАД в дневное время, мм рт. ст.	148/94	127/83
СрАД в ночное время, мм рт. ст.	137/88	116/79
Максимальное АД, мм рт. ст.	161/96	140/88
Минимальное АД, мм рт. ст.	127/79	106/64

По результатам ЭхоКГ: при трансмитральной доплерографии отмечено увеличение максимальной скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ (Е) по отношению максимальной скорости наполнения ЛЖ в систолу предсердия (А), что говорит об улучшении релаксационных свойств миокарда. Кроме того, по данным тканевой миокардиальной доплерографии, являющейся наиболее чувствительным методом диагностики ранней ДД, отмечено улучшение показателей ДФЛЖ – увеличение скоростных показателей движения фиброзного кольца от латеральной (EmI) и септальной (EmS) стенок ЛЖ, что, в свою очередь, привело к снижению давления наполнения ЛЖ в виде уменьшения показателя Е/Em (Таблица 23, Рисунки 12,13).

Таблица 23 – Данные эхокардиографии на фоне терапии

Показатели	До начала терапии	После 24 недель
КДР ЛЖ, см	5,0	4,9
КСР ЛЖ, см	2,8	2,8
ПЗР ЛП, см	4,0	3,8
Объем левого предсердия, мл	75	68
ТМЖП, см	1,1	1,1
ТЗЛЖ, см	1,0	1,0
ОТС, см	0,42	0,42
Е/а, м/с	0,68	0,9
Е/lat, м/с	7	8
Е/sept, м/с	6	8
Толщина ЭЖТ в систолу, см	8,7	7

Продолжение таблицы 23

Показатели	До начала терапии	После 24 недель
Толщина ЭЖТ в диастолу, см	4	3
СДЛА, мм рт. ст.	26	22

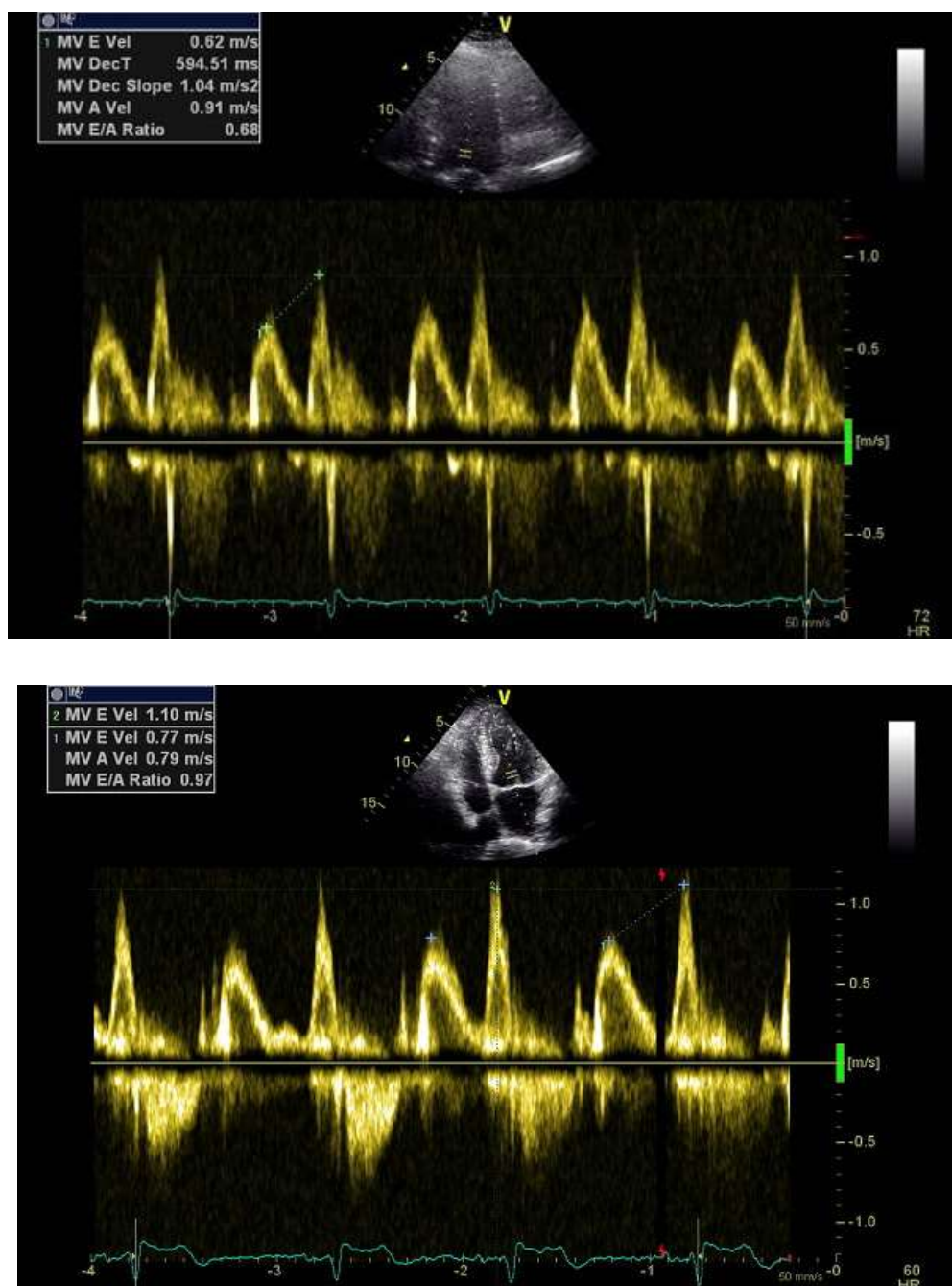


Рисунок 12 – Диастолическая функция ЛЖ по данным трансмитральной доплерографии до и после лечения

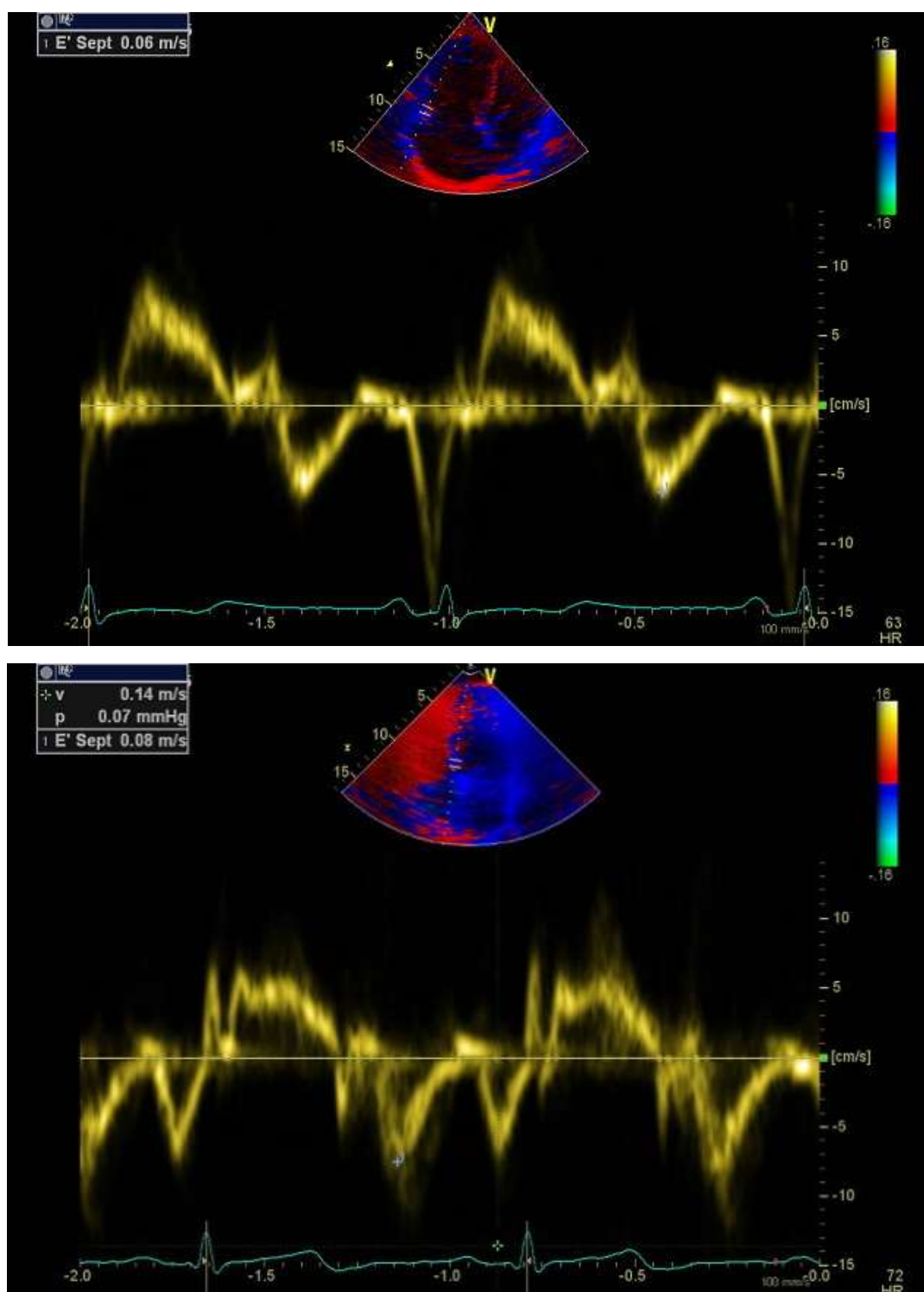


Рисунок 13 – Диастолическая функция ЛЖ по данным тканевого миокардиального доплера до и после лечения

Также важно отметить уменьшение толщины ЭЖТ как в систолу (до 7 мм), так и в диастолу (до 3 мм).

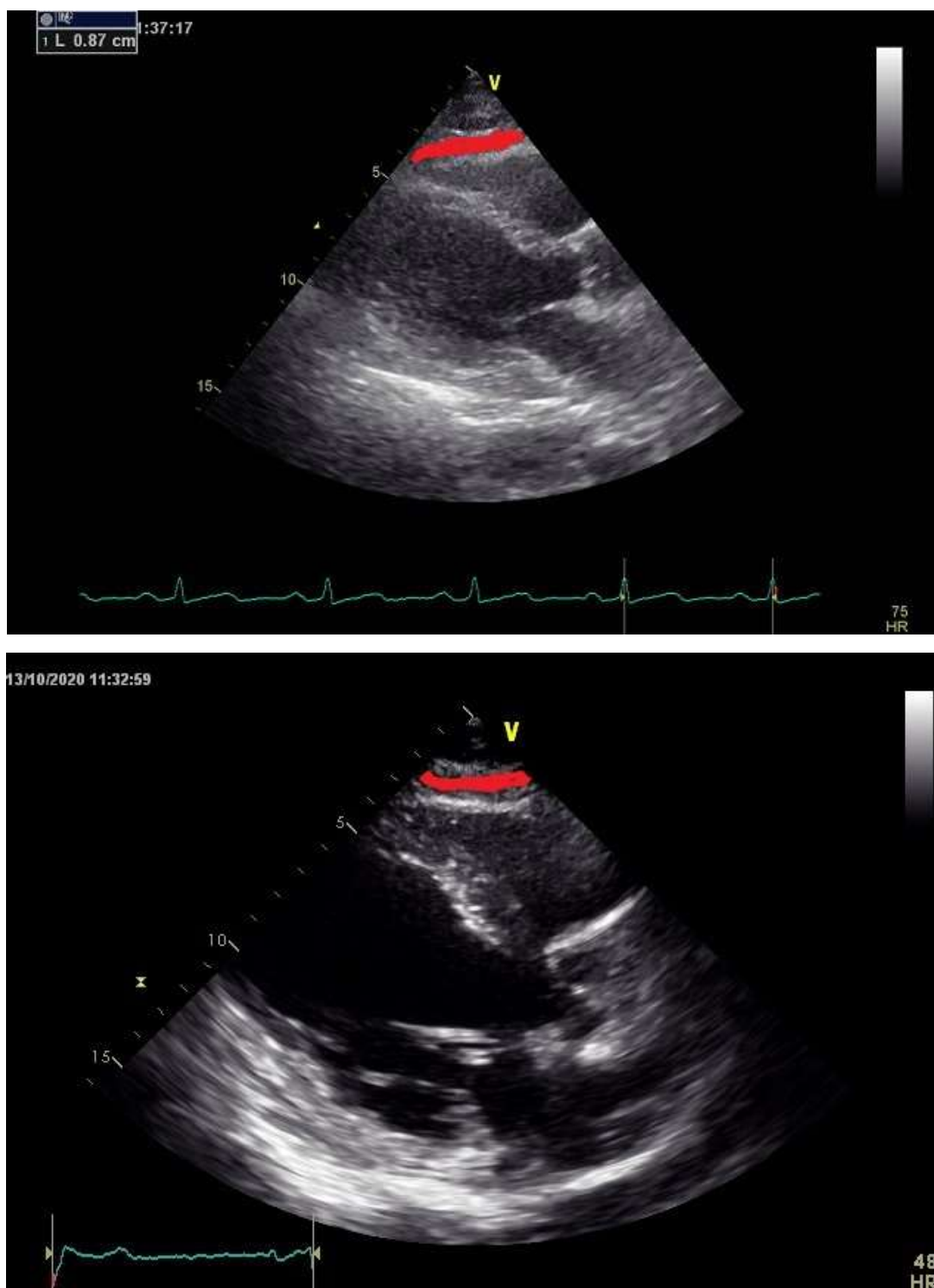


Рисунок 14 – Толщина эпикардальной жировой ткани в систолу
ЛЖ до и после лечения

Заключение: Таким образом, у пациентки 55 лет с СД 2-го типа и отягощенным сердечно-сосудистым анамнезом с декомпенсацией углеводного обмена, проявляющаяся как гипергликемией, так и большим диапазоном значений

гликемии в течение суток, что в сочетании с такими факторами риска как отягощенный семейный анамнез по ССЗ, АГ, ожирение, дислипидемия, нарушение диастолической функции служит риском развития не только неблагоприятных коронарных событий, но и хронической сердечной недостаточности сохранной ФВ, было показано позитивное влияние не только в лучшем контроле глюкозного и липидного профиля, уровня АД, а также улучшение диастолической функции ЛЖ [148].

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Доказано, что у пациентов с ССЗ и сопутствующим СД 2-го типа, как минимум в два раза выше риск ССО, чем у пациентов без диабета. Результаты многочисленных работ, показали, что контроль модифицируемых факторов риска ССЗ, таких как АГ, ожирения, липидов, гипергликемии снижает риск ССЗ у людей с СД 2-го типа. Однако, исследования демонстрируют, что даже одновременного контроля нескольких кардиометаболических факторов риска у данной категории пациентов бывает недостаточно для снижения риска сердечно-сосудистых событий в долгосрочной перспективе [149, 150]. В связи с чем, ведется активный поиск новых методов лечения, в том числе и их комбинации, для значимого снижения риска сердечно-сосудистых осложнений. Одобренные для лечения СД 2-го типа новые классы лекарств, включая ингибиторы НГЛТ2, а также агонисты рГПП-1 вызывают большой интерес с учетом полученных позитивных результатов в отношении сердечно-сосудистых исходов. Учитывая актуальность данной темы, в нашей работе мы изучили влияние семаглутида и эмпаглифлозина в отношении метаболических параметров, гликемического профиля, уровня АД структурно-функциональное состояние левых отделов сердца у пациентов с АГ, СД и ожирением.

При оценке динамики веса на фоне терапии семаглутидом было отмечено достоверное снижение ИМТ, статистически значимое уменьшение окружности талии и бедер. Масса тела в среднем снизилась на 7,2 кг ($p > 0,01$). Практические руководства рекомендуют использовать арГПП1 для лечения пациентов с СД 2-го типа, однако, помимо эффективного контроля гликемии, данная группа препаратов показала хорошие результаты в отношении снижения массы тела. Это было подтверждено рандомизированными клиническими исследованиями и рядом мета-анализов, которые продемонстрировали значительную потерю веса при использовании арГПП1 [151]. Из доступных арГПП1 основными препаратами, демонстрирующими хорошую эффективность для снижения веса, признанными Американской диабетической ассоциацией и Европейской ассоциацией по

изучению диабета, являются семаглутид, лираглутид и дулаглутид [152]. Систематический обзор, оценивающий потенциал семаглутида для перорального приема в снижении веса в рамках программы PIONEER из восьми исследований, выявил дозозависимые изменения массы тела в диапазоне от -1 до -4,7 кг. Потеря веса при пероральном приеме семаглутида была больше по сравнению с эмпаглифлозином в дозе 25 мг в сутки, лираглутидом в дозе 1,8 мг в сутки и ситаглиптином в дозе 100 мг в сутки [153]. Кроме того, через 52 недели у пациентов, получавших пероральный семаглутид, наблюдалась значительно более высокая потеря массы тела на 5% или более по сравнению с плацебо (пероральный семаглутид: 39,4% при 14 мг/день; 28,1% при 7 мг/день и 17,2% при приеме плацебо; $p < 0,01$) [154]. Ежедневное подкожное введение семаглутида пациентам с ожирением и СД 2-го типа оценивали в постфактум-анализе РКИ III фазы в рамках программы SUSTAIN. Было обнаружено, что потеря веса является постоянной во всех подгруппах со снижением веса на 2,5–5,7 кг при приеме семаглутида в дозе 0,5 мг в неделю и на 2,0–7,9 кг при приеме семаглутида в дозе 1 мг в неделю. В исследовании Sustain 10, в котором сравнивали эффективность и безопасность семаглутида в дозе 1 мг в неделю с лираглутидом в дозе 1,2 мг в день у пациентов с ожирением и СД 2-го типа, разница в лечении составила – 3,83 кг ($p < 0,001$) в пользу семаглутида, после 30 недель лечения [155]. Такие же положительные результаты были представлены и в других исследованиях, так Wadden T.A. и соавторы показали, что у пациентов с ожирением подкожное введение семаглутида один раз в неделю по сравнению с плацебо, используемое в качестве дополнения к интенсивной модификации образа жизни и низкокалорийной диете, привело к значительно большей потере веса (5–10%) в течение 68 недель [156]. Во второй фазе исследования STEP ежедневная инъекция семаглутида 0,4 мг в течение 52 недель привело к снижению веса от исходного уровня на -13,8% по сравнению с -7,8% для лираглутида 3,0 мг и -2,3% для плацебо. Текущие испытания фазы 3 изучают семаглутид как новый аналог агПП-1 для лечения ожирения, поскольку семаглутид показал более высокий показатель, чем лираглутид [157].

В группе эмпаглифлозина также имелась тенденция к снижению веса, в среднем на -0,8 кг, однако не достигла статистической значимости, что возможно связано коротким сроком приема препарата. Вероятные механизмы уменьшения веса во второй группе обусловлены гемодинамическими эффектами эмпаглифлозина, такие как усиление диуреза и натрийуреза, снижение объема внеклеточной жидкости (на 5–10%) [158].

В мета-анализе, проведенном Cai и соавторами было изучено 51 исследование для описания изменений веса по сравнению с исходным уровнем на фоне лечения различными ингибиторами НШЛТ2 [159]. Мета-анализ показал, что в целом лечение препаратами группы иНГЛТ2 привело к общему снижению веса до 2 кг ($p < 0,001$). Кроме того, потеря веса не зависела от использования терапии иНГЛТ2 в качестве монотерапии или в дополнение к другим антигипергликемическим средствам. Дапаглифлозин продемонстрировал самый низкий показатель – 1,92 кг, в то время как канаглифлозин продемонстрировал наибольшее снижение веса по сравнению с исходным значением – 2,3 кг ($p < 0,001$). При оценке эмпаглифлозина в качестве монотерапии у пациентов с СД 2-го типа было показано изменение массы тела от -1,8 до -2,3 и от -2,0 до -2,6 кг при приеме эмпаглифлозина в дозах 10 и 25 мг в сутки соответственно по сравнению с приемом ситаглиптина или плацебо [160].

Известно, что ожирение является независимым фактором риска ССЗ, особенно у лиц с СД [161]. Доказано, что даже небольшое снижение массы тела (5–10%) улучшает липидный и гликемический профиль, позитивно влияя и на другие ФР, тем самым снижая риски ССО [87].

Однако большинство сахароснижающих препаратов, таких как инсулин, препараты сульфонилмочевины, глиниды и тиазолидиндионы, вызывают увеличение массы тела, что затрудняет ведение пациентов с СД 2-го типа с избыточной массой тела/ожирением [162, 163]. В крупных рандомизированных исследованиях лечение данными препаратами связано с увеличением веса в диапазоне от 3,6 кг (в 3 года) до 4,8 кг (в 5 лет) [164, 165]. Несколько мета-анализов, изучающих влияние секретогенов на массу тела, показали, что их

добавление к метформину связано со значительным увеличением веса у пациентов с СД 2-го типа (диапазон от 1 до 5 кг) [166, 167]. С другой стороны, метформин, ингибиторы α -глюкозидазы и ингибиторы ДПП-4 оказывают нейтральное влияние на массу тела [168]. И наконец, арГГП1 и НГЛТ2 являются сахароснижающими препаратами, которые, как было показано, снижают массу тела и висцеральное ожирение и, следовательно, являются препаратами выбора у данной категории пациентов.

В нашем исследовании в обеих группах наблюдалась положительная динамика на фоне лечения в отношении АД. Мы провели тщательную оценку изменений АД с использованием как СМАД, так и офисного измерения АД, оценивая данные, полученные на стабильной антигипертензивной терапии. Мы оценили 24-часовое амбулаторное АД как ключевой показатель эффективности, поскольку СМАД позволяет избежать эффекта «белого халата», наблюдаемого при измерении офисного АД, более тесно коррелирует с маркерами повреждения органов мишеней и является наиболее чувствительным предиктором сердечно-сосудистых исходов [32,33].

Лечение эмпаглифлозином и семаглутидом в течение 24 недель приводило к статистически значимому улучшению 24-часового САД и ДАД, что подтверждалось снижением дневного и ночного АД, пульсового АД и офисного АД. При анализе данных СМАДа стоит отметить, что на фоне проводимой терапии не только эффективно снижался уровень АД, но также наблюдалось улучшение большинства параметров суточного профиля АД. При сопоставлении данных суточного индекса АД и ДАД до и после лечения, как в группе лечения эмпаглифлозином, так и в группе семаглутида отмечалось увеличение процента пациентов с оптимальной степенью ночного снижения АД и уменьшение доли пациентов с недостаточной степенью снижения АД в ночные часы, а также с устойчивым повышением ночного АД. При сравнительном анализе двух групп, после лечения эмпаглифлозином зафиксировано более значимое снижение как офисного АД, так и всех показателей СМАД ($p > 0,01$). Антигипертензивный эффект препаратов группы иНГЛТ2 подтверждают многочисленные исследования.

Мета-анализ 24 РКИ с участием почти 13000 пациентов показал, что иНГЛТ2 могут снижать систолическое АД на -3,9 мм рт. ст. и диастолическое на -1,6 мм рт. ст.

Более того, каждый представитель класса иНГЛТ2 значительно снижал как систолическое, так и диастолическое АД при индивидуальном анализе [169]. В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании SACRA изучали антигипертензивный эффект при добавлении эмпаглифлозина к проводимой антигипертензивной терапии у 132 пожилых пациентов с СД 2-го типа без ожирения, с неконтролируемой ночной АГ. Снижение дневного, 24-х часового, и клинического систолического АД на 12-й неделе лечения эмпаглифлозином было достоверно больше, чем при применении плацебо (-9,5; -7,7; -7,5 и -8,6 мм рт. ст. соответственно; все $p \leq 0,002$). Кроме того, эмпаглифлозин, в отличие от плацебо, значительно снижал ночное систолическое АД по сравнению с исходным уровнем (-6,3 мм рт. ст.; $p = 0,004$) [170]. Как известно, нарушение суточного ритма с недостаточным снижением АД в ночные часы чаще встречается у пациентов с ожирением, диабетом и явными сердечно-сосудистыми или почечными заболеваниями и связано с более высоким ССР [171]. Стоит отметить, что эмпаглифлозин поддерживает циркадный ритм АД с более высоким снижением дневного АД по сравнению с ночным. Большее снижение АД наблюдалось у пациентов с АД $\geq 130/80$ мм рт. ст. по сравнению с пациентами с исходным уровнем $<130/80$ мм рт. ст. [172], что говорит о низком риске артериальной гипотонии у пациентов с нормальным АД, получающих эмпаглифлозин.

Механизм, с помощью которого эмпаглифлозин снижает АД, связан с улучшением контроля уровня глюкозы, потерей веса, сокращением объема ОЦК из-за осмотического диуреза и снижением жесткости артерий.

Возможность иНГЛТ 2 активно выводить натрий и глюкозу, за счет влияния на проксимальные каналы нефрона делает их уникальными диуретиками, обладающими некоторыми преимуществами перед традиционными мочегонными средствами. Различные исследования выявили значимые отличия между иНГЛТ2 и диуретиками. Например, сравнительное исследование между дапаглифлозином и гидрохлортиазидом показало, что первый препарат снижает объем плазмы,

одновременно увеличивая количество эритроцитов в течение 12 недель терапии [173]. Математические модели показали, что иНГЛТ2 могут приводить к выведению интерстициальной жидкости без изменения внутрисосудистого объема за счет осмотического диуреза [174].

Вероятно, способность иНГЛТ2 выборочно регулировать объем интерстициальной жидкости, при этом без значимого влияния на внутрисосудистый объем наделяет их исключительными диуретическими свойствами. Важно вспомнить, что у пациентов с застойной сердечной недостаточностью нередко происходит секторальное распределение воды в организме со снижением внутрисосудистого объема и привычные нам диуретические препараты могут усугубить данный процесс, приводя к рефлекторной активации РАСС и других нейрогуморальных систем.

Механизмы, способствующие снижению АД с помощью инкретинов показаны на различных животных моделях, так, например, инфузия рекомбинантного ГПП1 крысам Даля, чувствительным к соли, вызывал снижение АД с сопутствующим ослаблением развития гипертрофии сердечной мышцы [175]. Исследования влияния аГПП1 на АД также проводились на людях. Данные, полученные в шести исследованиях с участием пациентов с СД 2-го типа [176], показали, что шестимесячный курс лечения эксенатидом значительно снижает САД. Okerson и соавторы также предположили, что антигипертензивный эффект эксенатида связан не только с его метаболическим действием, но и со снижением веса. Точно также лираглутид в сочетании с другими противодиабетическими препаратами, такими как метформин [177], продемонстрировал способность снижать САД у пациентов с СД и АГ. В исследовании LEAD-3 лечение лираглутидом по сравнению с глимепиридом значительно снижало АД [178]. Аналогичным образом, в исследовании LEAD-3 лечение лираглутидом значительно снижало вес, тогда как глимепирид к этому не приводил. Однако в другом исследовании снижение АД наблюдалось до снижения массы тела [179]. Эти эффекты, по-видимому, не являются единственными механизмами, участвующими в снижении АД, поскольку Crajoinas и соавторы недавно

предположили, что активация сигнального пути цАМФ инкретинами препятствует нормальному транспорту натрия в проксимальных канальцах, что снижает реабсорбцию натрия и воды, таким образом подтверждая роль натрийуретического эффекта в снижении АД через инкретины [180].

Несмотря на представленные выше данные, способность инкретинов снижать АД все еще не ясна. Необходимо провести дальнейшие исследования, чтобы выяснить реальную эффективность аналогов ГПП-1 при АГ.

В нашем исследовании мы также изучили влияние семаглутида и эмпаглифлозина на гликемический и метаболический профили у пациентов с АГ, ожирением и СД 2-го типа. Обе группы были сопоставимы, как по уровню глюкозы и гликированного гемоглобина, а также по уровню общего холестерина, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, мочевой кислоты, креатинина. После 24 недель терапии эмпаглифлозином и семаглутидом было отмечено достоверное снижение уровня тощаковой глюкозы и гликированного гемоглобина ($p < 0,01$). При сравнительном анализе двух групп более выраженное снижение гликированного гемоглобина наблюдалось после лечения семаглутидом: -0,92% против -0,66 % соответственно ($p < 0,05$).

Результаты, полученные нами, подтверждают крупные, рандомизированные исследования, так, например, в исследовании PIONEER, где сравнивали эффективность и безопасность эмпаглифлозина и семаглутида у пациентов с СД 2-го типа находящихся на терапии метформином, через 26 недель лечения показано значимое снижение уровня гликированного гемоглобина в сравнении с эмпаглифлозином: -1,4% против -0,9%, $p < 0,001$ [181].

Контроль уровня глюкозы крови становится все более сложной задачей у пациентов с ожирением и СД 2-го типа при неэффективности монотерапии метформином. Попытки достичь целевых уровней глюкозы натощак и уровня HbA1c с помощью других методов лечения (инсулинотерапия) могут привести к более высокому риску гипогликемии, увеличению веса или тому и другому, что может ухудшить общий прогноз. Терапия на основе инкретинов и иНГЛТ2 предлагает некоторые преимущества с точки зрения как изменения веса, так и

риска гипогликемии. Стоит отметить, что в обеих группах целевого уровня HbA1c достичь не удалось, в связи с чем необходимо разработать дополнительные новые стратегии лечения с комбинацией данных препаратов, чтобы лучше контролировать уровень глюкозы и изучить дополнительное снижение других факторы сердечно-сосудистого риска.

После 24 недель лечения семаглутидом наблюдалось достоверное снижение общего ХС, ХС ЛПНП, ТГ. В систематическом обзоре, включающем 35 РКИ лечение аГПП1 в течение восьми недель значительно снижало уровень холестерина ЛПНП для всех аГПП1 по сравнению с плацебо (от -0,08 до -0,16 ммоль/л), также регистрировалось значительное снижение уровня триглицеридов при приеме лираглутида 1,8 мг один раз в сутки по сравнению с плацебо: -0,30 ммоль/л [182].

В крупном исследовании SUSTAIN-1 после 30 недель лечения семаглутидом в дозе 1,0 мг отмечено значительное снижение общего ХС и ХС ЛПНП [183]. Ahrén В. и соавторы представили результаты долгосрочных исследований, так лечение семаглутидом от одного до двух лет улучшало различные параметры липидов у пациентов с СД 2-го типа по сравнению с плацебо или лечением ситаглиптином [184]. В настоящее время активно изучаются механизмы влияния аГПП1 на липидный обмен. Очевидным механизмом косвенного воздействия семаглутида на липидные параметры вероятно, является снижение массы тела.

На фоне терапии эмпаглифлозином достоверного улучшения показателей липидного обмена отмечено не было, хотя имелась тенденция к снижению уровня триглицеридов. Так в исследовании EMPA-REG наблюдалось некоторое повышение ЛПНП, ЛПВП, с незначительным снижением уровня ТГ [117]. Механизм влияния иНГЛТ2 на липидный обмен недостаточно ясен на текущий момент, предполагается их прямое влияние на метаболизм липопротеиновых частиц, кроме того изменения могут быть обусловлены гемоконцентрацией за счет диуретического эффекта эмпаглифлозина.

Позитивные результаты в нашем исследовании мы получили в отношении пуринового обмена. На фоне 24 недель терапии как семаглутидом, так и эмпаглифлозином статистически значимо снизился уровень мочевой кислоты

(<0,01). Известно, что глюкозурия, возникающая в результате ингибирования НГЛТ2, приводит к выведению мочевой кислоты с мочой [185]. Недавний мета-анализ включающий более 60000 пациентов показал, что у пациентов, получающих иНГЛТ2, уровень мочевой кислоты в сыворотке крови был на 37 мкмоль/л ниже, чем у тех, кто получал плацебо или препараты сравнения [186].

Снижение уровня мочевой кислоты было показано в мета-анализе, проведенном Sara Najafi и соавторами, где авторы продемонстрировали, что введение аГПП-1 приводит к значительному снижению уровня мочевой кислоты в сыворотке, хотя это снижение было менее выраженным, чем при применении других классов противодиабетических средств [187].

Мы предполагаем, что снижение мочевой кислоты на фоне лечения семаглутидом объясняется уменьшением количества еды, соблюдением более строгой диеты. В литературе также описан другой механизм выведения мочевой кислоты на фоне натрийуреза, учитывая ингибирование активности Na/H-обмена в проксимальных канальцах [188].

В нашем исследовании одной из главных задач стояла оценка ремоделирования левых отделов сердца, диастолической функции ЛЖ и выраженности эпикардальной ЖТ у больных с АГ, ожирением и СД 2-го типа на фоне проводимой терапии.

По данным ЭхоКГ в обеих группах было отмечено достоверное снижение ММЛЖ и ИММЛЖ. Положительное воздействие семаглутида на регресс гипертрофии сердечной мышцы в большей степени обусловлен снижением постнагрузки на миокард ЛЖ и уменьшением КДР ЛЖ, реализуемый через непосредственное вазодилатирующее действие препарата [189]. В группе эмпаглифлозина снижение ММЛЖ и ИММЛЖ обусловлены, вероятнее всего, снижением преднагрузки на ЛЖ, что подтверждается достоверным уменьшением КДО с 149,6 до 146,7 ($p > 0,01$) и КСО ЛЖ с 67,3 до 65 мл (<0,01). В небольшом наблюдательном исследовании данные МРТ сердца 25 пациентов с СД 2-го типа продемонстрировали, что лечение эмпаглифлозином в течение шести месяцев (10

мг один раз в день) уменьшает КДО ЛЖ по сравнению с контрольными (средняя разница -15,4 мл) [190].

На фоне лечения отмечено улучшение диастолической функции ЛЖ в обеих группах, в виде достоверного повышения соотношения пиков E/A , увеличение скоростных показателей движения фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу, как от латеральной, так и септальной стенок – E_m , уменьшение давления наполнения ЛЖ – E/E_m [191].

Потеря массы тела улучшает процессы релаксации ЛЖ, отражающиеся в увеличении соотношения E/A , вероятно, в результате снижения, в том числе, массы миокарда ЛЖ [192], что объясняет улучшение данного показателя в первой группе. Также, в группе семаглутида по данным ТМД отмечена более выраженная динамика увеличения E_{mlat} . ($p < 0,01$), в сравнении с эмпаглифлозином ($p > 0,05$). Ранее рядом исследований было показано положительное влияние агПП1 на диастолическую функцию ЛЖ. Так введение лираглутида оказывало благоприятное влияние на BNP и диастолическую функцию ЛЖ, но не ФВ ЛЖ, в клиническом исследовании с небольшой выборкой у пациентов с СД 2-го типа и СНсФВ, проведенном Yagi и соавторами [193]. Оценка регрессии диастолической дисфункции с помощью MPT сердца в исследовании MAGNA VICTORIA представляла собой одноцентровое исследование с участием 49 пациентов с СД 2-го типа без ССЗ, рандомизированных для лечения лираглутидом (1,8 мг один раз в день) или плацебо [194]. Лечение лираглутидом в течение шести месяцев улучшало диастолическую функцию, что проявлялось в улучшении процессов релаксации и податливости ЛЖ – увеличение E_m . Аналогичным образом, в небольшом наблюдательном исследовании у 37 пациентов с СД 2-го типа без острого коронарного заболевания в анамнезе лечение лираглутидом в течение шести месяцев (1,8 мг один раз в день) улучшало диастолическую функцию, о чем свидетельствовало увеличение E_m и соотношения E_m/A_m , а также уменьшение соотношения E/E_m . Улучшение диастолической функции ЛЖ происходило независимо от изменений параметров систолической функции [195].

Ретроспективный анализ ЭхоКГ у 10 пациентов в итоговом испытании EMPA-REG показал снижение на 15% ИММЛЖ, а также увеличение скорости раннего диастолического движения (E_m) у пациентов, получавших эмпаглифлозин в течение ~ 3 месяцев [117]. У 37 пациентов с СД 2-го типа, 32% из которых имели ССЗ, 3-месячное лечение канаглифлозином (100 мг один раз в день) уменьшило как E/e' (12%), так и ИММЛЖ (6%) [196], также лечение дапаглифлозином в течение шести месяцев у 57 пациентов с СД 2-го типа и СНсФВ уменьшало, как E/e' (9%), так и ИММЛЖ (11%) [197]. Аналогично, в нашей работе в группе эмпаглифлозина отмечено более значимое снижение E/E_m -9 мм рт. ст. Снижение E/E_m ЛЖ является многообещающей перспективой с учетом того, что повышенное давление наполнения независимо предсказывает прогрессирование СНсФВ у пациентов с СД 2-го типа [198].

Другой важный сердечно-сосудистый эффект, полученный в группе семаглутида достоверное уменьшение ЭЖТ. ЭЖТ служит модифицируемой терапевтической мишенью для препаратов, модулирующих жировую ткань, таких как агонисты ГПП1 [199]. Iacobellis G и соавторы продемонстрировали, что через 12 недель лечения толщина ЭЖТ значительно уменьшалась (20%) как в группе семаглутида, так и в группе дулаглутида ($p < 0,01$). При этом уменьшение толщины ЭЖТ было значительно больше при более высоких дозах семаглутида (1 мг) и дулаглутида (1,5 мг) [200]. Схожие результаты были получены в более поздних исследованиях, так дополнительная терапия лираглутидом один раз в сутки значительно уменьшала толщину ЭЖТ почти на 30% через 12 недель у пациентов с СД 2-го типа [201]. Примечательно, что ЭЖТ человека экспрессирует ген и белок рецептора ГПП1, это позволяет предположить, что снижение ЭЖТ может быть опосредовано прямым эффектом и активацией рецептора ГПП1 [202]. Так в соответствии с исследованием SUSTAIN-7 [203], пациенты теряли вес как на семаглутиде, так и на дулаглутиде. Однако степень потери массы тела была меньше по сравнению со снижением толщины ЭЖТ (примерно 5% против 20%), что свидетельствует о возможном независимом эффекте препаратов. Кроме того, в многочисленных исследованиях с использованием пошагового регрессионного

анализа показано, что ЭЖТ является независимым предиктором развития диастолической дисфункции и фиброза миокарда [203, 204]. В исследованиях Азимовой М.О. и соавторов было показано, что толщина ЭЖТ статистически значимо коррелирует с параметрами диастолической дисфункции: прямая связь с отношением E/E_m (ЭЖТ в систолу $r = 0,62$, $p < 0,05$, ЭЖТ в диастолу $r = 0,56$, $p < 0,05$), обратная связь с E_m/lat (ЭЖТ в систолу $r = -0,62$, $p < 0,05$, ЭЖТ в диастолу $r = -0,52$, $p < 0,05$), с $E_m/sept$ (ЭЖТ в систолу $r = -0,65$, $p < 0,05$, ЭЖТ в диастолу $r = -0,60$, $p < 0,05$). Также были выявлены статистически значимые различия по толщине и объему ЭЖТ между пациентами с сохранной и нарушенной ДФ ЛЖ по данным ТМД ($p < 0,01$) [205]. Соответственно, мы предполагаем, что в улучшение ДФ ЛЖ в группе семаглутида дополнительный вклад вносит снижение толщины ЭЖТ.

В группе эмпаглифлозина достоверного уменьшения ЭЖТ получено не было. Стоит отметить, что определение толщины ЭЖТ методом ТТЭхоКГ является более доступным, быстрым и не уступает МСКТ [206],

Исследования подтвердили, что у больных АГ нарушена механика ЛЖ, в первую очередь продольная деформация [207], кроме того сопутствующие заболевания, такие как ожирение, СД и метаболический синдром, влияли на деформацию ЛЖ более выраженно, чем у больных с изолированной АГ, СД или ожирением [208]. В большинстве исследований подчеркивалось влияние АГ, ожирения и СД на продольную деформацию ЛЖ, а нарушение циркулярной и радиальной деформации ЛЖ, если оно выявлялось, не учитывалось по ряду причин. Деформация ЛЖ, к сожалению, все еще зависит от исследователя и визуализации, с последней столкнулись, и мы в нашем исследовании, так как все пациенты были с ожирением и у большей части исследуемых имелось плохое ультразвуковое окно, что ограничивало нас в получении адекватных эхокардиографических проекций для оценки циркулярной и радиальной деформации. Однако, у всех пациентов была оценена глобальная деформация ЛЖ (GLP), так в группе семаглутида составила в среднем $-19,1\%$, в группе эмпаглифлозина $-18,8\%$, что укладывается в нормативные значения и указывало на сохранную систолическую функцию ЛЖ. Тем не менее,

на фоне 24-х недельной терапии наблюдалась положительная динамика в виде повышения показателя GLS в группе семаглутида на -19,7% и -19,2% в группе эмпаглифлозина соответственно.

Таким образом, можно предполагать положительное влияние как арГПП, так и иНГЛТ 2 на систолическую функцию ЛЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая полученные результаты, в настоящем исследовании продемонстрировано положительное влияние как семаглутида, так и эмпаглифлозина на уровень артериального давления, метаболический профиль и наконец, структурно-функциональное состояние левых отделов сердца, проявляющееся в уменьшении массы миокарда ЛЖ, объемов левого предсердия и желудочка, улучшение показателей диастолической функции ЛЖ, снижение выраженности эпикардальной жировой ткани. Проведенный сравнительный анализ выявил статистически значимые различия между иНГЛТ2 и арГПП-1 в терапевтических эффектах, влиянии на гемодинамические параметры и выраженность эктопических жировых депо. Полученные результаты позволяют рассматривать данные препараты как перспективную терапию для персонализированного подхода к лечению пациентов с АГ, ожирением и СД 2 типа с учетом выявленных фармакологических и терапевтических эффектов.

Выводы

1. У пациентов с АГ, ожирением и СД 2-го типа 24 - недельная терапия ингибитором НГЛТ-2 эмпаглифлозином и агонистом рецепторов ГПП-1 семаглутидом статистически значимо снижает уровень клинического АД и улучшает суточный профиль АД по данным СМАД (срСАД, срДАД, ИВ САД, ИВ ДАД, СИ). При сравнительном анализе более значимое снижение клинического АД и улучшение суточного профиля АД наблюдалось на фоне лечения эмпаглифлозином ($p < 0,01$).

2. У пациентов с АГ, ожирением и СД 2-типа на фоне 24 - недельной терапии агонистом рецептора ГПП-1 семаглутидом в сравнительном анализе с ингибитором НГЛТ-2 эмпаглифлозином выявлено статистически значимое снижение уровня гликированного гемоглобина. У всех пациентов лечение семаглутидом ассоциировано со снижением общего ХС, ХС ЛПНП, без значимого влияния на ХС ЛПВП. Терапия как эмпаглифлозином, так и семаглутидом связана со значимым снижением уровня мочевой кислоты.

3. У пациентов с АГ, ожирением и СД 2-го типа 24 - недельная терапия семаглутидом значимо снижает массу тела ($p < 0,01$) и выраженность абдоминального ожирения по данным окружности талии ($p < 0,01$) в отличие от эмпаглифлозина. Терапия семаглутидом ассоциирована со значимым улучшением метаболического профиля (повышение уровня адипонектина и уменьшение лептина) и снижением высокочувствительного СРБ, в отличие от эмпаглифлозина.

4. У пациентов с АГ, ожирением и СД 2-го типа 24-недельная терапия семаглутидом или эмпаглифлозином ассоциировано с достоверным улучшением диастолической функции левого желудочка, но с различными механизмами реализации. Терапия эмпаглифлозином приводит к уменьшению объема ЛЖ, и снижению давления наполнения ЛЖ (E/e , $p < 0,01$), что свидетельствует о положительном влиянии на гемодинамическую нагрузку. Семаглутид преимущественно влияет на показатели ранней диастолической релаксации, что

подтверждается увеличением скорости раннего диастолического движения фиброзного кольца митрального клапана (Em) при тканевой доплерографии.

5. На фоне 24-недельной терапии семаглутидом наблюдается статистически значимое уменьшение толщины эпикардальной жировой ткани у лиц с АГ, ожирением и СД 2-го типа, в отличие от эмпаглифлозина. Толщина эпикардальной жировой ткани статистически значимо коррелирует с параметрами ремоделирования левых отделов сердца и диастолической функцией ЛЖ по результатам ЭхоКГ и глобальной деформации ЛЖ по данным спекл-трекинг ЭхоКГ.

Практические рекомендации

1. У пациентов с АГ, ожирением и СД 2-го типа комплексная оценка ремоделирования левых отделов сердца, выраженности эпикардальной жировой ткани и диастолической функции ЛЖ, требует проведение не только стандартного протокола ЭхоКГ, но и применения технологии спекл-трекинг ЭхоКГ для детального анализа миокардиальной деформации.

2. У пациентов с АГ, ожирением и СД 2-го типа для дополнительного снижения выраженности факторов сердечно-сосудистого риска, антиатерогенного, противовоспалительного эффектов, уменьшения выраженности эктопических жировых депо рекомендовано рассмотреть назначение эмпаглифлозина или семаглутида, несмотря на достигнутый целевой уровень гликемии, АД и липидов.

3. У лиц с АГ, ожирением и СД 2-го типа высокого и очень высокого риска с субклинической диастолической дисфункцией ЛЖ может быть рекомендована терапия иНГЛТ-2 эмпаглифлозином или ар ГПП-1 семаглутидом с целью улучшения диастолической функции ЛЖ и обратного ремоделирования левых отделов сердца, реализуемая посредством влияния на различные патогенетические механизмы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– Артериальная гипертензия
АД	– Артериальное давление
АО	– Абдоминальное ожирение
АК	– Антагонисты кальция
АМР	– Агонисты минералокортикоидных рецепторов
арГГП1	– Агонист рецептора глюкагон подобного пептида
АСБ	– Атеросклеротическая бляшка
АТФ	– Аденозинотрифосфат
БАБ	– Бета-адреноблокаторы
БАВ	– Биологические активные вещества
БРА	– Блокаторы рецепторов ангиотензина II
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ВЖТ	– Висцеральная жировая ткань
ГЛЖ	– Гипертрофия левого желудочка
ДАД	– Диастолическое артериальное давление
ДД	– Диастолическая дисфункция
ДФ	– Диастолическая функция
ИАПФ	– Ингибиторы ангиотензин-превращающегося фермента
ИБС	– Ишемическая болезнь сердца
ИЛ	– Интерлейкин
ИМ	– Инфаркт миокарда
ИМТ	– Индекс массы тела
ИММЛЖ	– Индекс массы миокарда левого желудочка
ИОЛП	– Индекс объема левого предсердия
ИР	– Инсулинорезистентность
КДО	– Конечный диастолический объем
КДР	– Конечный диастолический размер
КСО	– Конечный систолический объем

КСР – Конечный систолический размер

ЛА – Легочная артерия

ЛЖ – Левый желудочек

ЛП – Левое предсердие

ЛПВП – Липопротеиды высокой плотности

ЛПНП – Липопротеиды низкой плотности

МАУ – Микроальбуминурия

ММЛЖ – Масса миокарда левого желудочка

МСР-1 – Моноцитарный хемотаксичный белок-1

МНП – Мозговой натрийуретический пептид

МРТ – Магнитно-резонансная томография

МС – Метаболический синдром

НГЛТ2 – Ингибитор натрий-зависимого переносчика глюкозы 2-го типа

НТГ – Нарушение толерантности к глюкозе

ОБ – Объем бедер

ОТ – Окружность талии

ОТС – Относительная толщина стенок

ПЖТ – Подкожная жировая ткань

ППТ – Площадь поверхности тела

РААС – Ренин-ангитензин-альдостероновая система

САД – Систолическое артериальное давление

СВ – Сердечный выброс

СД – Сахарный диабет

СДЛА – Систолическое давление легочной артерии

СКФ – Скорость клубочковой фильтрации

СМАД – Суточное мониторирование артериального давления

СОАС – Синдром обструктивного апноэ сна

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – Сердечно-сосудистые заболевания

ССР – Сердечно-сосудистый риск

ССО – Сердечно-сосудистые осложнения
СТЭ – Спекл-трекинг эхокардиография
ТГ – Триглицериды
ТЗЛЖ – Толщина задней стенки левого желудочка
ТМД – Тканевая миокардиальная доплерография
ТМЖП – Толщина межжелудочковой перегородки
ТТЭХОКГ – Трансторакальная эхокардиография
ФВ – Фракция выброса
ФНО – Фактор некроза опухоли
ФР – Факторы риска
ХБП – Хроническая болезнь почек
ХПН – Хроническая почечная недостаточность
ХСН – Хроническая сердечная недостаточность
ХС – Холестерин
ЭЖТ – Эпикардиальная жировая ткань
ЭПЖ – Эпикардиальный жир
ЭТ-1 – Эндотелин-1
GLS – Глобальная продольная деформация
HbA1c – Гликированный гемоглобин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. Obesity and overweight. Report of a WHO Consultation on Obesity. WHO Technical report Series, 2022. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 11.03.2025).
2. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement from the American Heart Association / T. M. Powell-Wiley, P. Poirier, L. E. Burke [et al.] // *Circulation*. – 2021. – Vol. 143/ – No. 21. – P. 984–1010.
3. Бойцов, С. А. Исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации). Десять лет спустя / С. А. Бойцов, О. М. Драпкина, Е. В. Шляхто [и др.] // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2021. – Т. 20. – № 5. – С. 143–152.
4. Association between epicardial adipose tissue and cardiac dysfunction in subjects with severe obesity / J. F. Chin, Y. S. Aga, S. A. Kamar [et al.] // *European journal of heart failure*. – 2023. – Vol. 25. – No. 11. – P. 1939–1943.
5. Diastolic dysfunction in asymptomatic type 2 diabetes mellitus with normal systolic function / V. C. Patil, H. V. Patil, K. B. Shah, J. D. Vasani, P. Shetty // *Journal of cardiovascular disease research*. – 2011. – Vol. 2. – No. 4. – P. 213–222.
6. Cardiac remodeling and subclinical left ventricular dysfunction in adults with uncomplicated obesity: a cardiovascular magnetic resonance study / J. Liu, J. Li, Huaxia Pu [et al.] // *Quantitative imagine in medicine and surgery*. – 2022. – Vol. 12. – No. 3 – P. 2035–2050.
7. Association of Impaired Relaxation Mitral Inflow Pattern (Grade 1 Diastolic Function) With Long-Term Noncardiovascular and Cardiovascular Mortality / K. A. Young, R. J. Rodeheffer, J. G. Bird [et al.] // *Journal of the American Society of Echocardiography*. – 2025. – Vol. 38. – No. 5. – P. 367–377.
8. Mitral ratio of peak early to late diastolic filling velocity as a predictor of mortality in middle-aged and elderly adults: the Strong Heart Study / J.N. Bella,

V. Palmieri, M.J. Roman [et al.] // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – No. (16). – P. 1928–1933.

9. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis / T. Yingchoncharoen, S. Agarwal, Z. B. Popović, T. H. Marwick // *Journal of the American Society of Echocardiography: official publication of the American Society of Echocardiography*. – 2013. – Vol. 26. – No. 2. – P. 185–191.

10. Importance of heart failure with preserved systolic function in patients ≥ 65 years of age / D.W. Kitzman, J.M. Gardin, J.S. Gottdiener [et al.] // *The American journal of cardiology*. – 2001. – Vol. 87 (4). – P. 413–419.

11. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2015. URL: <https://diabetesatlas.org/atlas/seventh-edition/> (дата обращения: 11.05.2025).

12. Trends in diabetes incidence: the Framingham heart study / T.M. Abraham, K.M. Pencina, M.J. Pencina, C.S. Fox // *Diab Care*. – 2015. – No. 38. – P. 482–487.

13. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова [и др.] // *Сахарный диабет / Diabetes Mellitus*. – 2021. – № 24 (3). – С. 204–221.

14. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction / S.M. Haffner, S. Lehto, T. Rönnemaa [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 1998. – Vol. 339 (4). – P. 229–234.

15. Lifetime risk of cardiovascular disease among individuals with and without diabetes stratified by obesity status in the Framingham heart study / C.S. Fox, M.J. Pencina, P.W. Wilson [et al.] // *Diab Care*. – 2008. – No. 31. – P. 1582–1584.

16. The lipid profile and mortality risk in elderly type 2 diabetic patients: a 10-year follow-up study (ZODIAC-13) / K.J. Van Hateren, G.W. Landman, N. Kleefstra [et al.] // *PLoS ONE*. – 2009. – No 4. – P. 1–6.

17. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort

study / G.L. Booth, M.K. Kapral, K. Fung, J.V. Tu // *Lancet*. – 2006. – Vol. 368 (9529). – P. 29–36.

18. Huxley, R. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies / R. Huxley, F. Barzi, M. Woodward // *BMJ (Clinical research ed.)*. – 2006. – Vol. 332 (7533). – P. 73–78.

19. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus: a meta-analysis and systematic review / A. Pan, Y. Wang, M. Talaei, F.B. Hu // *Circulation*. – 2015. – Vol. 132. – No. 19. – P. 1795–1804.

20. Oktaya, A.A. Diabetes mellitus and hypertension: a dual threat / A.A. Oktaya, H.K. Akturk, E. Jahangir // *Current Opinion in Cardiology*. – 2016. – No. 31. – P. 402–440.

21. The crosstalk between insulin and renin-angiotensin-aldosterone signaling systems and its effect on glucose metabolism and diabetes prevention / G. Muscogiuri, A.O. Chavez, A. Gastaldelli [et al.] // *Current Vascular Pharmacology*. – 2008. – Vol. 6 (4). – P. 301–312.

22. Song, J. Regulation of blood pressure, the epithelial sodium channel (ENaC), and other key renal sodium transporters by chronic insulin infusion in rats / J. Song, X. Hu, S. Riazi // *American journal of physiology. Renal Physiology*. – 2006. – Vol. 290 (5). – P. 1055–1064.

23. Hsueh, W.A. Renin-angiotensin-aldosterone system in diabetes and hypertension / W.A. Hsueh, K. Wyne // *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*. – 2011. – No. 13. – P. 224–237.

24. Williams, J.S. 50th anniversary of aldosterone / J.S. Williams, G.H. Williams // *The journal of clinical endocrinology and metabolism* – 2003. – No. 88. – P. 2364–2372.

25. Caprio, M. Pivotal role of the mineralocorticoid receptor in corticosteroid-induced adipogenesis / M. Caprio, B. Fève, A. Claes // *FASEB Journal*. – 2007. – Vol. 21 (9). – P. 2185–2194.

26. Cardiovascular outcomes in Framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure / G. Chen, F.A. McAlister, R.L. Walker [et al.] // *Hypertension*. – 2011. – Vol. 57. – P. 891–897.
27. de Boer, I.H. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association / I.H. de Boer, S. Bangalore, A. Benetos // *Diabetes Care*. – 2017. – Vol. 40. – P. 1273–1284.
28. Diabetes Mellitus and Heart Failure / D. Tousoulis, E. Oikonomou, G. Siasos, C. Stefanadis // *European Cardiology*. – 2014. – Vol. 9. – P. 37–42.
29. Oktay, A.A. Diabetes mellitus and hypertension: a dual threat / A.A. Oktay, H.K. Akturk, E. Jahangir // *Current opinion in cardiology*. – 2016. – Vol. (4). – P. 402–409.
30. Lea, J.P. Diabetes mellitus and hypertension: key risk factors for kidney disease / J.P. Lea, S.B. Nicholas // *Journal of the national medical Association*. – 2002. – Vol. 94 (8 Suppl). – P. 7–15.
31. Knowler, W.C. Increased incidence of retinopathy in diabetics with elevated blood pressure. A 6-year follow-up study in Pima Indians / W.C. Knowler, P.H. Bennett, E.J. Ballintine // *The New England journal of medicine*. – 1980. – Vol. 302 (12). – P. 645–650.
32. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial / B. Dahlof, P.S. Sever, N.R. Poulter [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366 (9489). – P. 895–906.
33. Effect of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial / A. Patel, S. MacMahon, J. Chalmers [et al.] // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 829–840.
34. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis / C.A. Emdin, K. Rahimi, B. Neal [et al.] // *JAMA*. – 2015. – Vol. 313 (6). – P. 603–615.

35. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients / G. Reboldi, G. Gentile, F. Angeli [et al.] // *Journal of Hypertension*. – 2011. – Vol. 29 (7). – P. 1253–1269.
36. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering [et al.] // *European heart journal* – 2018. – Vol. 39 (33). – P. 3021–3104.
37. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes and cardiovascular disease developed in collaboration with the EASD / F. Cosentino, P.J. Grant, V. Aboyans [et al.] // *European heart journal* – 2019. – Vol. 41 (10). – P. 1–69.
38. Diabetes, other risk factors, and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial / J. Stamler, O. Vaccaro, J.D. Neaton, D. Wentworth // *Diabetes Care*. – 1993. – Vol. 16. – No. 2. – P. 434–444.
39. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis / Cholesterol Treatment Trialists (CTT), Collaborators; P. M. Kearney, L. Blackwell, R. Collins [et al.] // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371 (9607). – P. 117–125.
40. Impact of diabetes on cardiovascular disease risk and all-cause mortality in older men: influence of age at onset, diabetes duration, and established and novel risk factors / S.G. Wannamethee, A.G. Shaper, P.H. Whincup [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 2011. – Vol. 171 (5). – P. 404–410.
41. Risk of non-fatal cardiovascular diseases in early-onset versus late-onset type 2 diabetes in China: a cross-sectional study / X. Huo, L. Gao, L. Guo [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2016. – Vol. 4. – No. 2. – P. 115–124.
42. Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs. younger individuals: the HUNT II study / S. Hallan, B. Astor, S. Romundstad [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 2007. – Vol. 167 (22). – P. 2490–2496.
43. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-

analysis / Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium; K. Matsushita, M. van der Velde, B. C. Astor [et al.] // *Lancet*. – 2010. – Vol. 375 (9731). – P. 2073–2081.

44. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM / M. B. Mattock, N. J. Morrish, G. Viberti [et al.] // *Diabetes*. – 1992. – Vol. 41(6). – P. 736–741.

45. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals / H. C. Gerstein, J. F. Mann, Q. Yi [et al.] // *JAMA*. – 2001. – Vol. 286. – No. 4. – P. 421–426.

46. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / C. M. Alexander, P. B. Landsman, S. M. Teutsch, S. M. Haffner // *Diabetes*. – 2003. – Vol. 52 (5). – P. 1210–1214.

47. Severe hypoglycemia and cardiovascular or all-cause mortality in patients with type 2 diabetes / S.A. Cha, J.S. Yun, T.S. Lim [et al.] // *Diabetes & metabolism journal*. – 2016. – Vol. 40 (3). – P. 202–210.

48. Severe hypoglycemia identifies vulnerable patients with type 2 diabetes at risk for premature death and all-site cancer: the Hong Kong diabetes registry / A.P. Kong, X. Yang, A. Luk [et al.] // *Diabetes Care*. – 2014. – Vol. 37 (4). – P. 1024–1031.

49. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events / P.M. Ridker, N. Rifai, L. Rose, J.E. Buring, N.R. Cook // *New England journal of medicine*. – 2002. – Vol. 347 (20). – P. 1557–1565.

50. Association of C-reactive protein with cardiovascular disease mortality according to diabetes status: pooled analyses of 25,979 participants from four U.K. prospective cohort studies / A.P. Kengne, G.D. Batty, M. Hamer, E. Stamatakis, S. Czernichow // *Diabetes Care*. – 2012. – Vol. 35 (2). – P. 396–403.

51. C-reactive protein as a predictor of cardiovascular risk in a population with a high prevalence of diabetes: the strong heart study / L.G. Best, Y. Zhang, E.T. Lee [et al.] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 112 (9). – P. 1289–1295.

52. C-reactive protein concentration predicts mortality in type 2 diabetes: the diabetes heart study / A. J. Cox, S. Agarwal, D. Herrington [et al.] // Diabetic medicine a journal of the British Diabetic Association. – 2012. – Vol. 29 (6). – P. 767–770.
53. Global Health Observatory Data Repository. Report World Health Organization issuing body / Geneva, Switzerland. World Health Organization, 2013. URL: <https://www.who.int/data/gho> (дата обращения 02.03.2025).
54. 10 Facts on obesity. World Health Organization (WHO). URL: <https://www.who.int/features/factfiles/obesity/en/> (дата обращения: 01.03.2025).
55. Body-mass index and all-cause mortality: Individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents / E. Di Angelantonio, S.N. Bhupathiraju, D. Wormser [et al.] // Lancet. – 2016. – Vol. 388. – P. 776–786.
56. Body mass index and risk of obesity-related conditions in a cohort of 2.9 million people: Evidence from a UK primary care database / C. L. Haase, K. T. Eriksen, S. Lopes [et al.] // Obesity science and practice. – 2020. – Vol. 7. – No. 2. – P. 137–147.
57. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ / Ю.В. Жернакова, Е.А. Железнова, И.Е. Чазова [и др.] // Терапевтический архив. – 2018. – №10. – С. 14–22.
58. Dynamic Relation of Changes in Weight and Indices of Fat Distribution With Cardiac Structure and Function: The Dallas Heart Study / B. Wilner, S. Garg, C. R. Ayers [et al.] // Journal of American Heart Association. – 2017. – Vol. 6. – No. 7. – P. e005897.
59. Ahima, R. S. Adipose tissue as an endocrine organ / R. S. Ahima, J. S. Flier // Trends in endocrinology and metababolism. – 2000. – Vol. 11. – P. 327–332.
60. Integrative physiology of human adipose tissue / K.N. Frayn, F. Karpe, B.A. Fielding [et al] // International journal of obesity and related metabolic disorders. – 2003. – Vol. 27 (8). – P. 875–888.
61. Leptin and renal disease / W. Gunter, C. Sheldon, D.C. Han [et al] // American journal of kidney diseases. – 2002. – Vol. (1). – P. 1–11.

62. Poetsch, M.S. Role of Leptin in Cardiovascular Diseases / M.S. Poetsch, A. Strano, K. Guan // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2020. – Vol. 11. – P. 354.
63. Relationships between circulating adiponectin levels and fat distribution in obese subjects / K. Kishida, K.K. Kim, T. Funahashi [et al] // *Journal of Atherosclerosis and thrombosis*. – 2011. – Vol. 18. – P. 592–595.
64. Lower expression of adiponectin mRNA in visceral adipose tissue in lean and obese subjects / A.S. Lihn, J.M. Bruun, G. He [et al] // *Molecular and Cellular endocrinology*. – 2004. – Vol. 219. – P. 9–15.
65. Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue / J.Y. Kim, E. van de Wall, M. Laplante [et al] // *The journal of clinical investigation*. – 2007. – Vol. 117. – P. 2621–2637.
66. Fang, H. Adiponectin regulation and function / H. Fang, R.L. Judd // *Comprehensive physiology*. – 2018. – Vol. 8. – P. 1031–1063.
67. Adiponectin-mediated antilipotoxic effects in regenerating pancreatic islets / R. Ye, M. Wang, Q.A. Wang, P.E. Scherer // *Endocrinology*. – 2015. – Vol. 156. – P. 2019–2028.
68. Transition from metabolic healthy to unhealthy phenotypes and association with cardiovascular disease risk across BMI categories in 90,257 women (the Nurses' Health Study): 30 year follow-up from a prospective cohort study / N. Eckel, Y. Li. O. Kuxhaus [et al] // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2018. – Vol. 6 (9). – P. 714–724.
69. Стародубова, А. В. Ожирение как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор литературы / А. В. Стародубова, О. А. Кисляк // *Фарматека*. – 2015. – № 17 (310). – С. 28–35.
70. Relation of body mass index and insulin resistance to cardiovascular risk factors, inflammatory factors, and oxidative stress during adolescence / A.R. Sinaiko, J. Steinberger, A. Moran [et al] // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – P. 1985–1991.
71. Body mass index ≥ 23 is a risk factor for insulin resistance and diabetes in Japanese people: A brief report / T. Okura, R. Nakamura, Y. Fujioka [et al] // *PLoS ONE*. – 2018. – Vol. 13.

72. Association between body mass index (BMI) and hypertension in south Asian population: Evidence from nationally-representative surveys / F.B. Hossain, G. Adhikary, A.B. Chowdhury, M.S.R. Shawon // Clin Hypertens – 2019. – Vol. 25. – P. 1–9.
73. Obesity-related hypertension: Pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment: a position paper of The Obesity Society and the American Society of Hypertension / Landsberg L., et al. // Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.). – 2013. – Vol. 15. – P. 14–33.
74. Obesity and heart failure: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management / M.A. Alpert, C.J. Lavie, H. Agrawal [et al] // Transl Res. – 2014. – Vol. 164. – P. 345–356.
75. Management of cardiovascular diseases in patients with obesity / C.J. Lavie, R. Arena, M.A. Alpert [et al] // Nature reviews. Cardiology. – 2018. – Vol. 15. – P. 45–56.
76. Current perspectives on left ventricular geometry in systemic hypertension / A.A. Oktay, C.J. Lavie., R.V. Milani [et al] // Progress in Cardiovascular Diseases. – 2016. – Vol. 59 (3) – P. 235–246.
77. Iacobellis, G. Epicardial adipose tissue: anatomic, biomolecular and clinical relationships with the heart / G. Iacobellis, D. Corradi, A.M. Sharma // Nature clinical practice. Cardiovascular Medicine. – 2005. – Vol. 2. – P. 536–543.
78. Iacobellis, G. Epicardial fat: from the biomolecular aspects to the clinical practice / G. Iacobellis, A.E. Malavazos, M.M. Corsi // The international journal of Biochemistry & Cell Biology. – 2011. – Vol. 43. – No. 12 – P. 1651–1654.
79. Human epicardial adipose tissue is a source of inflammatory mediators / T. Mazurek, L. Zhang, A. Zalewski [et al] // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 2460–2466.
80. Lopaschuk, G.D. Cardiac energy metabolism in obesity / G.D. Lopaschuk, C.D. Folmes, W.C. Stanley // Circulation research. – 2007. – Vol. 101. – No. 4. – P. 335–347.

81. Echocardiographic association of epicardial fat with carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes / S. Yafei, F. Elsewy, E. Youssef [et al] // *Diabetes & vascular disease research*. – 2019. – Vol. 16. – No. 4. – P. 378–384.
82. Rabkin, S.W. The relationship between epicardial fat and indices of obesity and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis / S.W. Rabkin // *Metabolic syndrome and related disorders*. – 2014. – Vol. 12. – No. 1. – P. 31–42.
83. Epicardial adipose tissue is related to arterial stiffness and inflammation in patients with cardiovascular disease and type 2 diabetes / S. Al-Talabany, I. Mordi, J. Graeme Houston [et al] // *BMC Cardiovascular disorders* – 2018. – Vol. 18. – No. 1. – P. 31.
84. Prevalence of diastolic dysfunction in normotensive, asymptomatic patients with well-controlled type 2 diabetes mellitus / M. Zabalgoitia, M. F. Ismaeil, L. Anderson, F. A. Maklady // *American Journal of Cardiology*. – 2001. – Vol. 87. – No. 3. – P. 320–323.
85. 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 / P. Ponikowski, A.A. Voors, S.D. Anker [et al.] // *European heart journal*. – 2016. – Vol. 37. – No. 27. – P. 2129–2200.
86. Epicardial fat from echocardiography: a new method for visceral adipose tissue prediction / G. Iacobellis, F. Assael, M.C. Ribaudo [et al.] // *Obesity research*. – 2003. – Vol. 11. – No. 2. – P. 304–310.
87. A randomized trial of lifestyle modification and taranabant for maintaining weight loss achieved with a low-calorie diet / T.A. Wadden, K. Fujioka, S. Toubro [et al.] // *Obesity*. – 2010. – Vol. 18. – P. 2301–2310.
88. Karwi, Q. G. The Contribution of Cardiac Fatty Acid Oxidation to Diabetic Cardiomyopathy Severity / Q. G. Karwi, Q. Sun, G. D. Lopaschuk // *Cells*. – 2021. – Vol. 10. – No. 11. – P. 3259.

89. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease / G D. Lopaschuk, J. R. Ussher, C. D. Folmes [et al.] // *Physiological Reviews*. – 2010. – Vol. 90. – No. 1. – P. 207–258.
90. Hyperglycemia-induced apoptosis in mouse myocardium: mitochondrial cytochrome C-mediated caspase-3 activation pathway / L. Cai, W. Li, G.Wang [et al.] // *Diabetes*. – 2002. – Vol. 51. – P. 1938–1948.
91. Lipids in the heart: a source of fuel and a source of toxins / T.S. Park, H. Yamashita, W.S., Blaner, I.J. Goldberg // *Current opinion in lipidology*. – 2007. – Vol. 18. – P. 277–282.
92. Unger, R.H. Lipotoxic diseases / R.H. Unger // *Annual review of medicine*. – 2002. – Vol. 53. – P. 319–336.
93. Kenny, H.C. Heart failure in type 2 diabetes mellitus / H.C. Kenny, E.D. Abel // *Circulation research*. – 2019. – Vol. 124. – No. 1 – P. 121–141.
94. Holscher, M.E. Diabetic cardiomyopathy: does the type of diabetes matter? / M.E. Holscher, C. Bode, H. Bugger // *International journal of molecular sciences*. – 2016. – Vol. 17. – No. 12. – P. 2136.
95. Diabetes-induced cardiomyocyte passive stiffening is caused by impaired insulin-dependent titin modification and can be modulated by neuregulin-1 / A.-E. Hopf 1, A. Christian, K. Sebastian [et al.] // *Circulation research*. – 2018. – Vol. 123. – No. 3 – P. 342–355.
96. Pierce, G.N. Regulation of intracellular Ca²⁺ in the heart during diabetes / G.N. Pierce, J.S. Russell // *Cardiovascular research*. – 1997. – Vol. 34. – No. 1. – P. 41–47.
97. A critical role for PPARalpha-mediated lipotoxicity in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy: modulation by dietary fat content / B.N. Finck, X. Han, M. Courtois [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. – 2003. – Vol. 100. – P. 1226–1231.
98. Myocardial microvascular inflammatory endothelial activation in heart failure with preserved ejection fraction / C. Franssen, S. Chen, A. Unger [et al.] // *JACC Heart Failure*. – 2016. – Vol. 4. – P. 312–324.

99. Multiple common comorbidities produce left ventricular diastolic dysfunction associated with coronary microvascular dysfunction, oxidative stress, and myocardial stiffening / O. Sorop, I. Heinonen, M. van Kranenburget [et al.] // Cardiovascular research. – 2018. – Vol. 114. – P. 954–964.
100. Molecular and metabolic mechanisms of cardiac dysfunction in diabetes / C. Mandavia, A. Aroor, V. DeMarco, J. Sowers // Life Sciences. – 2013. – Vol. 92. – P. 601–608.
101. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD / L. Rydén, P. Grant, S. Anker [et al.] // Russian Journal of Cardiology. – 2014. – Vol. 3. – No. 107. – P. 7–61.
102. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications / H.J. Heerspink, B.A. Perkins, D.H. Fitchett [et al.] // Circulation. – 2016. – Vol. 134. – P. 752–772.
103. Comparisons of weight changes between sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors treatment and glucagon-like peptide-1 analogs treatment in type 2 diabetes patients: meta-analysis / X. Cai, L. Ji, Y. Chen [et al.] // Journal of diabetes Investigation. – 2017. – Vol. 8. – P. 510–517.
104. Effect of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors on blood pressure in people with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of 43 randomized control trials with 22 528 patients / M. Mazidi, P. Rezaie, H.K. Gao [et al.] // Journal of the American Heart Association. – 2017. – Vol. 6. – No. 6.
105. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Zhao, L. Xu, D. Tian [et al.] // Diabetes, obesity & metabolism. – 2018. – Vol. 20. – P. 458–462.
106. Quantitative PCR tissue expression profiling of the human SGLT2 gene and related family members / J. Chen, S. Williams, S. Ho [et al.] // Diabetes therapy : research, treatment and education of diabetes and related disorders, – 2010. – Vol 1. – No. 2 – P. 57–92.

107. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes / B. Zinman, C. Wanner, J.M. Lachin [et al.] // The New England journal of medicine. – 2015. – Vol. 373. – No. 22. – P. 2117–2128.
108. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes / B. Nea, V. Perkovic, K.W. Mahaffey [et al.] // The New England journal of medicine. – 2017. – Vol. 377. – P. 644–657.
109. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials / T.A. Zelniker, S.D. Wiviott, I. Raz [et al.] // Lancet. – 2019. – Vol. 393. – P. 31–39.
110. Vallon, V. Effects of SGLT2 Inhibitors on Kidney and Cardiovascular Function / V. Vallon, S. Verma // Annual review of physiology. – 2021. – Vol. 83. – P. 503–528.
111. Effect of dapagliflozin on heart failure and mortality in type 2 diabetes mellitus / E.T. Kato, M.G. Silverman, O. Mosenzon [et al.] // Circulation. – 2019. – Vol. 139. – P. 2528–2536.
112. Packer, M. SGLT2 inhibitors produce cardiorenal benefits by promoting adaptive cellular reprogramming to induce a state of fasting mimicry: a paradigm shift in understanding their mechanism of action / M. Packer // Diabetes Care. – 2020. – Vol. 43. – No. 3. – P. 508–511.
113. Campbell, J. E. Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action / J. E. Campbell, D. J. Drucker // Cell Metabolism. – 2013. – Vol. 17. – No. 6. – P. 819–837.
114. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes / S.P. Marso, G. Daniels, K. Brown-Frandsen [et al.] // The New England journal of medicine. – 2016. – Vol. 375. – No. 4. – P. 311–322.
115. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes / S.P. Marso, S.C. Bain, A. Consoli [et al.] // The New England journal of medicine. – 2016. – Vol. 375. – No. 19. – P. 1834–1844.

116. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction / J. Onborg, N. Vejlstrup, H. Kelbæk [et al.] // European heart journal. – 2012. – Vol. 33. – No. 12. – P. 1491–1499.

117. Effect of empagliflozin on left ventricular mass and diastolic function in individuals with diabetes: an important clue to the EMPA-REG OUTCOME trial / S. Verma, A. Garg, A. T. Yan [et al.] // Diabetes Care. – 2016. – Vol. 39. – P. 212–213.

118. Effects of empagliflozin treatment on cardiac function and structure in patients with type 2 diabetes: a cardiac magnetic resonance study / N. D. Cohen, S. J. Gutman, E. M. Briganti, A. J. Taylor // Internal medicine journal. – 2019. – Vol. 49. – No. 8. – P. 1006–1010.

119. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure / S. Pabel, S. Wagner, H. Bollenberg [et al.] // European journal of heart failure. – 2018. – Vol. 20. – No. 12. – P. 1690–1700.

120. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes / D. Matsutani, M. Sakamoto, Y. Kayama [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2018. – Vol. 17. – No. 1. – P. 73.

121. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetes mellitus with chronic heart failure / F. Soga, H. Tanaka, K. Tatsumi [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2018. – Vol. 17. – No. 1. – P. 132.

122. Positive effect of dapagliflozin on left ventricular longitudinal function for type 2 diabetes mellitus patients with chronic heart failure / H. Tanaka, F. Soga, K. Tatsumi [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2020. – Vol. 19. – No. 1. – P. 6.

123. Effect of tofogliflozin on systolic and diastolic cardiac function in type 2 diabetic patients / M. Otagaki, K. Matsumura, H. Kin [et al.] // Cardiovascular drugs and therapy. – 2019. – Vol. 33. – P. 435–442.

124. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes / J. Habibi, A. R. Aroor, J. R. Sowers [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2017. – Vol. 16. – No. 1. – P. 9.

125. Empagliflozin directly improves diastolic function in human heart failure / S. Pabel, S. Wagner, H. Bollenberg [et al.] // *European journal of heart failure* – 2018. – Vol. 20. – No. 12. – P. 1690–1700.
126. Empagliflozin prevents cardiomyopathy via sGC-cGMP-PKG pathway in type 2 diabetes mice / M. Xue, T. Li, Y. Wang [et al.] // *Clinical science (London, England : 1979)*. – 2019. – Vol. 133. – No. 15. – P. 1705–1720.
127. Empagliflozin blunts worsening cardiac dysfunction associated with reduced NLRP3 (nucleotide-binding domain-like receptor protein 3) inflammasome activation in heart failure / N.J. Byrne, N. Matsumura, Z.H. Maayah [et al.] // *Circulation. Heart failure*. – 2020. – Vol. 13. – No. 1.
128. Lopaschuk, G.D. Empagliflozin's fuel hypothesis: not so soon / G.D. Lopaschuk, S. Verma // *Cell metabolism*. – 2016. – Vol. 24. – No. 2. – P. 200–202.
129. SGLT-2 inhibition with dapagliflozin reduces the activation of the Nlrp3/ASC inflammasome and attenuates the development of diabetic cardiomyopathy in mice with type 2 diabetes. Further augmentation of the effects with saxagliptin, a DPP4 inhibitor / Y. Ye, M. Bajaj, H.C. Yang, J.R. Perez-Polo, Y. Birnbaum // *Cardiovascular, drugs and therapy*. – 2017. – Vol. 31. – No. 2. – P. 119–132.
130. Jia, G. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity / G. Jia, M. A. Hill, J. R. Sowers // *Circulation research*. – 2018. – Vol. 122. – No. 4. – P. 624–638.
131. Ritchie, R. H. Basic mechanisms of diabetic heart disease / R. H. Ritchie, E. D. Abel // *Circulation research*. – 2020. – Vol. 126. – No.11. – P. 1501–1525.
132. Low myocardial protein kinase G activity in heart failure with preserved ejection fraction / L. Van Heerebeek, N. Hamdani, I. Falcao-Pires [et al.] // *Circulation*. – 2012. – Vol. 126. – P. 830–839.
133. Cardiac microvascular endothelial enhancement of cardiomyocyte function is impaired by inflammation and restored by empagliflozin / R. P. Juni, D.W.D. Kuster, M. Goebel [et al.] // *JACC. Basic to translational Science*. – 2019. – Vol. 4. – P. 575–591.

134. Effect of liraglutide on cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus: randomized placebo-controlled trial / M.B. Bizino, I.M. Jazet, J.J.M. Westenberg [et al.] // Cardiovascular Diabetology. – 2019. – Vol. 18. – No. 1. – P. 55.
135. Improved diastolic function in type 2 diabetes after a six month liraglutide treatment / F. Saponaro, A. Sonaglioni, A. Rossi [et al.] // Diabetes research and clinical practice. – 2016. – Vol. 118. – P. 21–28.
136. Exenatide improves diastolic function and attenuates arterial stiffness but does not alter exercise capacity in individuals with type 2 diabetes / R.L. Scalzo, K. L. Moreau, C. Ozemek [et al.] // Journal of diabetes and its complications. – 2017. – Vol. 31. – P. 449–455.
137. A randomized, open-label, active comparator trial assessing the effects of 26 weeks of liraglutide or sitagliptin on cardiovascular function in young obese adults with type 2 diabetes / D.R. Webb, Z.Z. Htike, D.J. Swarbrick [et al.] // Diabetes, obesity & metabolism. – 2020. – Vol. 22. – P. 1187–1196.
138. Ussher, J.R. Cardiovascular actions of incretin-based therapies / J. R. Ussher, D. J. Drucker // Circulation research. – 2014. – Vol. 114. – P. 1788–1803.
139. Drucker, D.J. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1 / D. J. Drucker // Cell Metabolism. – 2016. – Vol. 24. – P.15–30.
140. The GLP-1R agonist liraglutide increases myocardial glucose oxidation rates via indirect mechanisms and mitigates experimental diabetic cardiomyopathy / M. Almutairi, K. Gopal, A. A. Greenwell [et al.] // The Canadian journal of Cardiology. – 2021. – Vol. 37. – No. 1. – P. 140–150.
141. Glucagon-like peptide-1 ameliorates cardiac lipotoxicity in diabetic cardiomyopathy via the PPARalpha pathway / L. Wu, K. Wang, W. Wang [et al.] // Aging Cell. – 2018. – Vol. 17. – No. 4.
142. Comparative study of the effects of GLP1 analog and SGLT2 inhibitor against diabetic cardiomyopathy in type 2 diabetic rats: possible underlying mechanisms / A.M. Hussein, E.A. Eid, M. Taha [et al.] // Biomedicines. – 2020. – Vol. 8. – No. 3. – P. 43.

143. Exenatide protects against cardiac dysfunction by attenuating oxidative stress in the diabetic mouse heart / Ding W., Chang W.G., Guo X.C., Liu Y., Xiao D.D., Ding D., et al. // *Frontiers in endocrinology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 202.

144. A glucagon-like peptide-1 analog reverses the molecular pathology and cardiac dysfunction of a mouse model of obesity / M.H. Noyan-Ashraf, E.A. Shikatani, I. Schuiki [et al.] // *Circulation*. – 2013. – Vol. 127. – P. 74–85.

145. 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 / S.F. Nagueh, O.A. Smiset, C.P. Appleton [et al.] // *Journal of American Society of Echocardiography*. – 2016. – Vol. 29. – No. 4. – P. 277–314.

146. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging / R.M. Lang, L.P. Badano, V. Mor-Avi [et al.] // *Journal of the American Society of echocardiography*. – 2015. – Vol. 28 (1). – P. 1–39.

147. Speckle tracking echocardiography: A new approach to myocardial function / Sitia S, Tomasoni L, Turiel M. // *World journal of cardiology*. – 2010. – Vol. 2. – No. 1. – P. 1–5.

148. Азимова, М. Р. Возможности нового представителя агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 семаглутида в улучшении диастолической функции левого желудочка у пациентки с артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2-го типа / М. Р. Азимова, Ю.В. Жернакова // *Системные гипертензии*. – 2021. – № 18 (4). – С. 186–192.

149. Effect of an intensified multifactorial intervention on cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes (J-DOIT3): an open-label, randomised controlled trial / K. Ueki, T. Sasako, Y. Okazaki [et al.] // *The Lancet. Diabetes & endocrinology*. – 2017. – Vol. 5. – No. 12. – P. 951–964.

150. Cowart, K. Oral Semaglutide: first-in-class oral GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus / K. Cowart // *The annals of pharmacotherapy*. – 2020. – Vol. 54. – No. 5. – P. 478–485.

151. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / M. J. Davies, D. A. D'Alessio, J. Fradkin [et al.] // *Diabetes Care*. – 2018. – Vol. 41. – No. 12. – P. 2669–2701.

152. Efficacy, safety, and tolerability of oral Semaglutide versus placebo added to insulin with or without metformin in patients with type 2 diabetes: the PIONEER 8 trial / B. Zinman, V. R. Aroda, J. B. Buse [et al.] // *Diabetes Care*. – 2019. – Vol. 42. – No. 12. – P. 2262–2271.

153. Semaglutide induces weight loss in subjects with type 2 diabetes regardless of baseline BMI or gastrointestinal adverse events in the SUSTAIN 1 to 5 trials / B. Ahrén, S. L. Atkin, G. Charpentier [et al.] // *Diabetes, obesity & metabolism*. – 2018. – Vol. 20. – No. 9. – P. 2210–2219.

154. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10) / M. S. Capehorn, A. M. Catarig, J. K. Furberg [et al.] // *Diabetes and metabolism*. – 2020. – Vol. 46. – No. 2. – P. 100–109.

155. Weight change with liraglutide and comparator therapies: an analysis of seven phase 3 trials from the liraglutide diabetes development programme / K. Niswender, X. Pi-Sunyer, J. Buse [et al.] // *Diabetes, obesity and metabolism*. – 2013. – Vol. 15 (1). – P. 42–54.

156. STEP 3 Investigators. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial / T. A. Wadden, T. S. Bailey, L. K. Billings [et al.] // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325. – No. 14. – P. 1403–1413.

157. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial / P. M. O'Neil, A. L. Birkenfeld, B. McGowan [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 392. – P. 637–649.

158. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical

applications / H. J. Heerspink, B. A. Perkins, D. H. Fitchett [et al.] // *Circulation*. – 2016. – Vol. 134. – P. 752–772.

159. Comparisons of weight changes between sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors treatment and glucagon-like peptide-1 analogs treatment in type 2 diabetes patients: a meta-analysis / X. Cai, L. Ji, Y. Chen [et al.] // *Journal of diabetes Investigation*. – 2017. – Vol. 8. – No. 4. – P. 510–517.

160. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus / I. J. Neeland, D. K. McGuire, R. Chilton [et al.] // *Diabetes and vascular disease Research*. – 2016. – Vol. 13. – No. 2. – P. 119–126.

161. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience / P.W.F. Wilson, R. B. D'Agostino, L. Sullivan [et al.] // *Archives of internal medicine*. – 2002. – Vol. 162. – P. 1867–1872.

162. Repaglinide versus nateglinide monotherapy: a randomized, multicenter study / J. Rosenstock, D. R. Hassman, R. D. Madder [et al.] // *Diabetes Care*. – 2004. – Vol. 27. – P. 1265–1270.

163. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients / G. Schernthaner, A. Grimaldi, U. Di Mario [et al.] // *European journal of clinical investigation*. – 2004. – Vol. 34. – P. 535–542.

164. PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomized controlled trial / J.A. Dormandy, B. Charbonnel, D.J. Eckland [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 366. – P. 1279–1289.

165. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy / S. E. Kahn, S. M. Haffner, M. A. Heise [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2006. – Vol. 355. – No. 23. – P. 2427–2443.

166. Systematic review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus / S. Bolen, L. Feldman, J. Vassy [et al.] // *Annals of internal medicine*. – 2007. – Vol. 147. – No. 6. – P. 386–399.

167. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes / O.J. Phung, J.M. Scholle, M. Talwar, C.I. Coleman // JAMA. – 2010. – Vol. 303. – P. 1410–1418.
168. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis / T. Karagiannis, P. Paschos, K. Paletas, D. R. Matthews, A. Tsapas // BMJ. – 2012. – Vol. 344. – P. 1369.
169. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors on blood pressure: a systematic review and meta-analysis / W. L. Baker, L. R. Smyth, D. M. Riche [et al.] // Journal of the American Society of hypertension. – 2014. – Vol. 8. – No. 4. – P. 262–275.
170. 24-Hour Blood Pressure-Lowering Effect of an SGLT-2 Inhibitor in Patients with Diabetes and Uncontrolled Nocturnal Hypertension: Results from the Randomized, Placebo-Controlled SACRA Study / K. Kario, K. Okada, M. Kato [et al.] // Circulation. – 2018. – Vol. 139. – No. 18. – P. 2089–2097.
171. Spanish Society of Hypertension Ambulatory Blood Pressure Monitoring Registry Investigators. Prevalence and factors associated with circadian blood pressure patterns in hypertensive patients / A. de la Sierra, J. Redon, J.R. Banegas [et al.] // Hypertension. – 2009. – Vol. 53. – P. 466–472.
172. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure / A. V. Chobanian, G. L. Bakris, H. R. Black [et al.] // Hypertension. – 2003. – Vol. 42. – P. 1206–1252.
173. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes / H. J. Lambers, D. Heerspink de Zeeuw [et al.] // Diabetes, obesity and metabolism. – 2013. – Vol. 15. – P. 853–862.
174. Verma, S. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: A state-of-the-art review / S. Verma, J.J.V. McMurray // Diabetologia. – 2018. – Vol. 61. – P. 2108–2117.

175. Antihypertensive effect of glucagon-like peptide 1 in Dahl salt-sensitive rats / M. Yu, C. Moreno, K.M. Hoagland [et al.] // *Hypertens.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1125–1135.
176. Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes / T. Okerson, P. Yan, A. Stonehouse, R. Brodows // *American journal of hypertension.* – 2010. – Vol. 23. – P. 334–339.
177. Reductions in systolic blood pressure with liraglutide in patients with type 2 diabetes: insights from a patient-level pooled analysis of six randomized clinical trials / V. A. Fonseca, J. H. Devries, R. R. Henry [et al.] // *Journal of Diabetes and its Complications.* – 2014. – Vol. 28. – P. 399–405.
178. Blonde, L. The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1-5 studies / L. Blonde, D. Russell-Jones // *Diabetes, obesity and metabolism.* – 2009. – Vol. 11 (Suppl 3). – P. 26–34.
179. Lovshin, J. A. Blood pressure-lowering effects of incretin-based diabetes therapies / J. A. Lovshin, B. Zinman // *Canadian journal of diabetes.* – 2014. – Vol. 38. – P. 364–371.
180. Mechanisms mediating the diuretic and natriuretic actions of the incretin hormone glucagon-like peptide-1 / R. O. Crajoinas, F. T. Oricchio, T. D. Pessoa [et al.] // *American journal of physiology. Renal Physiology.* – 2011. – Vol. 301. – No. 2. – P. 355–363.
181. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial / H. W. Rodbard, J. Rosenstock, L. H. Canani [et al.] // *Diabetes Care.* – 2019. – Vol. 42. – No. 12. – P. 2272–2281.
182. Effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on lipid profiles among type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis / F. Sun, S. Wu, J. Wang [et al.] // *Clinical Therapeutics.* – 2015. – Vol. 37 (1). – P. 225–241.
183. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial / C. Sorli, S.I.

Harashima, G.M. Tsoukas [et al.] // The Lancet. Diabetes & Endocrinology. – 2017. – Vol. 5. – P. 251–260.

184. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial / B. Ahrén, L. Masmiqel, H. Kumar [et al.] // The Lancet. Diabetes & Endocrinology. – 2017. – Vol. 5. – P. 341–354.

185. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria / Y. Chino, Y. Samukawa, S. Sakai [et al.] // Biopharmaceutics & drug disposition. – 2014. – Vol. 35. – No. 7 – P. 391–404.

186. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: a meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Zhao, L. Xu, D. Tian [et al.] // Diabetes, obesity and metabolism. – 2018. – Vol. 20. – P. 458–462.

187. The effect of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on serum uric acid concentration: A systematic review and meta-analysis / S. Najafi, M. Bahrami, A.E. Butler, A. Sahebkar // British journal of clinical pharmacology. – 2022. – Vol. 88. – No. 8. – P. 3627–3637.

188. Human renal organic anion transporter 4 operates as an asymmetric urate transporter / Y. Hagos, D. Stein, B. Ugele, G. Burckhardt, A. Bahn // Journal of the American Society of Nephrology. – 2007. – Vol. 18. – P. 430–439.

189. Exenatide protects against glucose- and lipid-induced endothelial dysfunction: evidence for direct vasodilation effect of GLP-1 receptor agonists in humans / J. Koska, M. Sands, C. Burciu [et al.] // Diabetes. – 2015. – Vol. 64. – P. 2624–2635.

190. Effects of empagliflozin treatment on cardiac function and structure in patients with type 2 diabetes: a cardiac magnetic resonance study / N.D. Cohen, S.J. Gutman, E.M. Briganti, A.J. Taylor // Internal medicine journal. – 2019. – Vol. 49. – P. 1006–1010.

191. Сравнительная оценка влияния агониста рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 типа семаглутида и ингибитора натрий зависимого

ко-транспортера глюкозы эмпаглифлозина на диастолическую функцию левого желудочка у пациентов с артериальной гипертонией, ожирением и сахарным диабетом 2 типа / М.Р. Азимова, Ю.В. Жернакова, М.А. Саидова, И.Е. Чазова // Системные гипертензии. – 2022. – № 19 (1). – С. 39–48.

192. Prolonged caloric restriction in obese patients with type 2 diabetes mellitus decreases myocardial triglyceride content and improves myocardial function / S. Hammer, M. Snel, H. J. Lamb [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. – 2008. – Vol. 52. – No. 12. – P. 1006–1012.

193. Diastolic cardiac function improvement by liraglutide is mainly body weight reduction dependent but independently contributes to B-type natriuretic peptide reduction in patients with type 2 diabetes with preserved ejection fraction / K. Yagi, T. Imamura, H. Tada [et al.] // Journal of diabetes research. ECollection. – 2021.

194. Effect of liraglutide on cardiac function in patients with type 2 diabetes mellitus: randomized placebo-controlled trial / M. B. Bizino, I. M. Jazet, J. J. M. Westenberg [et al.] // Cardiovascular Diabetology. – 2019. – Vol. 18. – No. 1. – P. 55.

195. Improved diastolic function in type 2 diabetes after a six month liraglutide treatment / F. Saponaro, A. Sonaglioni, A. Rossi [et al.] // Diabetes research and clinical practice. – 2016. – Vol. 118. – P. 21–28.

196. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes / D. Matsutani, M. Sakamoto, Y. Kayama [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2018. – Vol. 17 (1). – P. 73.

197. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetes mellitus with chronic heart failure / F. Soga, H. Tanaka, K. Tatsumi [et al.] // Cardiovasc Diabetol. – 2018. – Vol. 17. – P. 132.

198. Changes in diastolic dysfunction in diabetes mellitus over time / A. M. From, C. G. Scott, H. H. Chen // The American journal of cardiology. – 2009. – Vol. 103. – P. 1463–1466.

199. Epicardial fat: a new cardiovascular therapeutic target / Iacobellis G. // Current opinion in pharmacology. – 2016. – Vol. 27. – P. 13–18.

200. Iacobellis, G. Effects of semaglutide versus dulaglutide on epicardial fat thickness in subjects with type 2 diabetes and obesity / G. Iacobellis, A.C. Villasante Fricke // *Journal of the Endocrine Society*. – 2020. – Vol. 4. – No. 4. – P. 42.
201. Liraglutide causes large and rapid epicardial fat reduction / G. Iacobellis, M. Mohseni, S. D. Bianco, P. K. Banga // *Obesity (Silver Spring)*. – 2017. – Vol. 25. – No. 2. – P. 311–316.
202. Human epicardial fat expresses glucagon-like peptide 1 and 2 receptors gene / G. Iacobellis, V. Camarena, D.W. Sant, G. Wang // *Hormone and metabolic research*. – 2017. – Vol. 49. – No. 8. – P. 625–630.
203. SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomized, open-label, phase 3b trial / R. E. Pratley, V. R. Aroda, I. Lingvay [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2018. – Vol. 6. – No. 4. – P. 275–286.
204. Effect of epicardial adipose tissue on diastolic functions and left atrial dimension in untreated hypertensive patients with normal systolic function / M. Çetin, S. A. Kocaman, M. E. Durakoğlugil [et al.] // *Echocardiography*. – 2013. – Vol. 30. – No. 5. – P. 536–543.
205. Sacks, H.S. Human epicardial adipose tissue: a review / H. S. Sacks, J. N. Fain // *American heart journal*. – 2007. – Vol. 153. – P. 907–917.
206. Эпикардальный жир: новый маркер кардиометаболического риска – новая терапевтическая цель у пациентов с ожирением / Н. В. Блинова, Ю. В. Жернакова, М. Р. Азимова [и др.] // *Системные гипертензии*. – 2018. – № 15 (4). – С. 66–69.
207. Оценка эпикардальной жировой ткани методом эхокардиографии в стратификации риска у лиц молодого возраста с абдоминальным ожирением / Н. В. Блинова, М. О. Азимова, Ю. В. Жернакова [и др.] // *Системные гипертензии*. – 2020. – № 17 (4). – С. 74–79.
208. Correlates of global area strain in native hypertensive patients: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study / M. Galderisi, R. Esposito,

V. Schiano-Lomoriello [et al.] // European heart journal. Cardiovascular Imaging. – 2012. – № 13. – No. 9. – P. 730–738.

209. The interaction between blood pressure variability, obesity, and left ventricular mechanics: findings from the hypertensive population / M. Tadic, C. Cuspidi, B. Pencic [et al.] // Journal of hypertension. – 2016. – Vol. 34 (4). – P. 772–780.