

## БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

**А. Березин**, доктор медицинских наук, профессор  
Многопрофильная больница «ВитаЦентр», Запорожье, Украина  
Медицинский университет, Запорожье, Украина  
**E-mail:** dr\_berezin@mail.ru

*Сахарный диабет (СД) сохраняет значение как один из важнейших факторов кардиоваскулярного риска как в общей популяции, так и у пациентов с верифицированными кардиоваскулярными заболеваниями. Вместе с тем оценка индивидуального риска возникновения кардиоваскулярных событий при СД является предметом научной дискуссии. Рассматривается возможность стратификации пациентов с СД в группы риска неблагоприятного прогноза с использованием биологических маркеров.*

**Ключевые слова:** клиническая лабораторная диагностика, сахарный диабет, биологические маркеры, кардиоваскулярный риск, прогноз.

Сахарный диабет (СД) сохраняет свои позиции в качестве ведущего фактора риска смерти от всех причин, а также кардиоваскулярной смерти (КВС) [1]. К настоящему времени на земном шаре насчитывается >170 млн больных СД, причем, по прогнозам экспертов, к 2040 г. этот показатель, как минимум, удвоится и составит предположительно 342 млн [2]. Более 90% всех больных СД страдают СД типа 2 (СД2), при котором ожидаемая частота возникновения фатальных и нефатальных кардиоваскулярных событий вдвое превышает таковую у лиц без СД с установленным заболеванием сердечно-сосудистой системы и в 4 раза выше, чем у представителей общей популяции [3].

Предшествующие эпидемиологические, обсервационные клинические и проспективные исследования отчетливо продемонстрировали существование тесной взаимосвязи между микро- и макрососудистыми осложнениями СД, с одной стороны, и такими факторами патогенеза СД, как глюкозотоксичность, липидотоксичность, инсулинорезистентность (ИР) и низкая интенсивность провоспалительной активации – с другой [4]. Полагают, что дисфункция эндотелия, активация атеросклеротического поражения артерий, СД-зависимая нефропатия и дисфункция миокарда, являясь результатом прогрессирования микро- и макроангиопатий, во многом определяют отдаленный прогноз заболевания [5].

Несмотря на достаточно впечатляющие успехи в понимании тонких механизмов патогенеза СД, которые способствовали внедрению в рутинную клиническую практику новых подходов к диагностике, профилактике и лечению СД и его осложнений [6, 7], методы прогнозирования индивидуального кардиоваскулярного риска при этом заболевании не в полной мере разработаны и не отличаются достаточно высокой точностью [8, 9]. В связи с этим использование биологических маркеров, отражающих разные стороны патогенеза СД, могло бы быть полезным для выделения групп риска неблагоприятных клинических исходов с последующей коррекции

ей лечебных стратегий [10]. Далее мы обсудим перспективы внедрения биомаркеров с целью идентификации пациентов с СД высокого кардиоваскулярного риска.

**ЧТО ТАКОЕ БИОЛОГИЧЕСКИЙ МАРКЕР**

Первоначально биологическими маркерами считали непосредственно измеряемые показатели, которые могут служить индикаторами различных физиологических и патологических процессов, а также использоваться как критерии ответа на фармакологическое или терапевтическое вмешательство [11]. В настоящее время, говоря о биологическом маркере, имеют в виду потенциально детектируемый параметр, измерение которого отличается высокой точностью, надежностью и воспроизводимостью, что позволяет ему отражать состояние здоровья, напряженность физиологических процессов, величину риска или факт развития заболевания, его стадию (клиническая или доклиническая), а также прогрессирование или реверсию заболевания или его осложнений. Методологические подходы к номенклатуре биологических маркеров в соответствии с требованиями Biomarkers Definitions Working Group (2001) приведены на рис. 1.

Необходимо отметить, что многие из биологических маркеров, используемых в рутинной клинической/лабораторной практике в настоящее время, лишены исключительной принадлежности к каждой из указанных категорий, в связи с чем приведенный классификационный подход носит несколько упрощенный характер.

**БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ СД**

В настоящее время в соответствии с требованиями ведущих медицинских ассоциаций (The American Diabetes Association, International Diabetes Federation, the European Association for the Study of Diabetes) в рутинной клинической практике для мониторинга естественной эволюции СД, оценки риска возникновения его осложнений, контроля эффективности и безопасности лечения используются ряд биологических маркеров, не отличающихся достаточно высокой чувствительностью, специфичностью и позитивной предсказывающей ценностью в отношении кардиоваскулярных событий [12]. Действительно, уровни глюкозы в сыворотке крови натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c), высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), ХС

не-ЛПВП, триглицеридов (ТГ) в большей мере отражают эволюцию СД и риск связанных с ним поражений органов-мишеней (рис. 2).

В то же время существует высокая потребность в непосредственной оценке индивидуального кардиоваскулярного риска у больных СД. Предпринятые ранее в клинической практике попытки использования индекса ИР НОМА

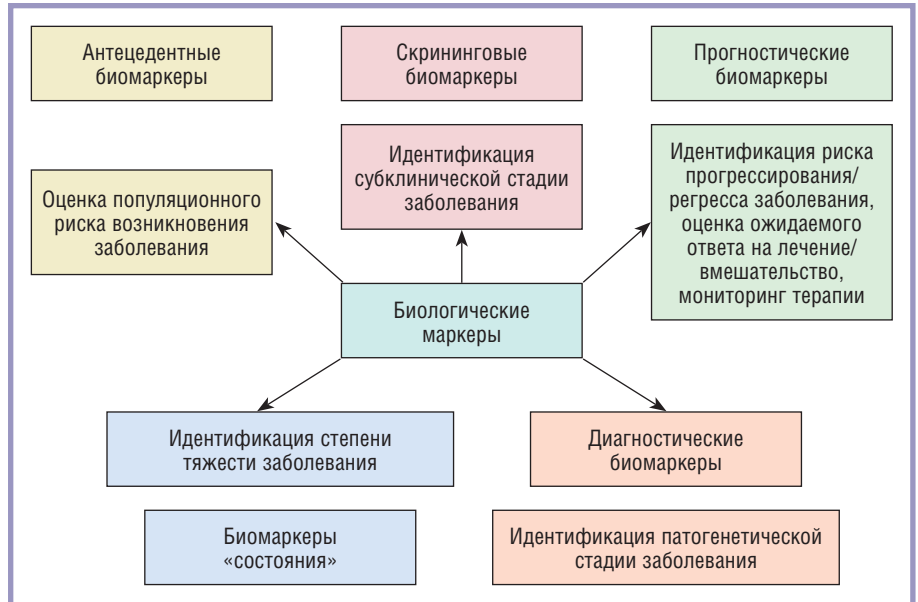


Рис. 1. Современная номенклатура и классификация биологических маркеров (в соответствии с Biomarkers Definitions Working Group, 2001)

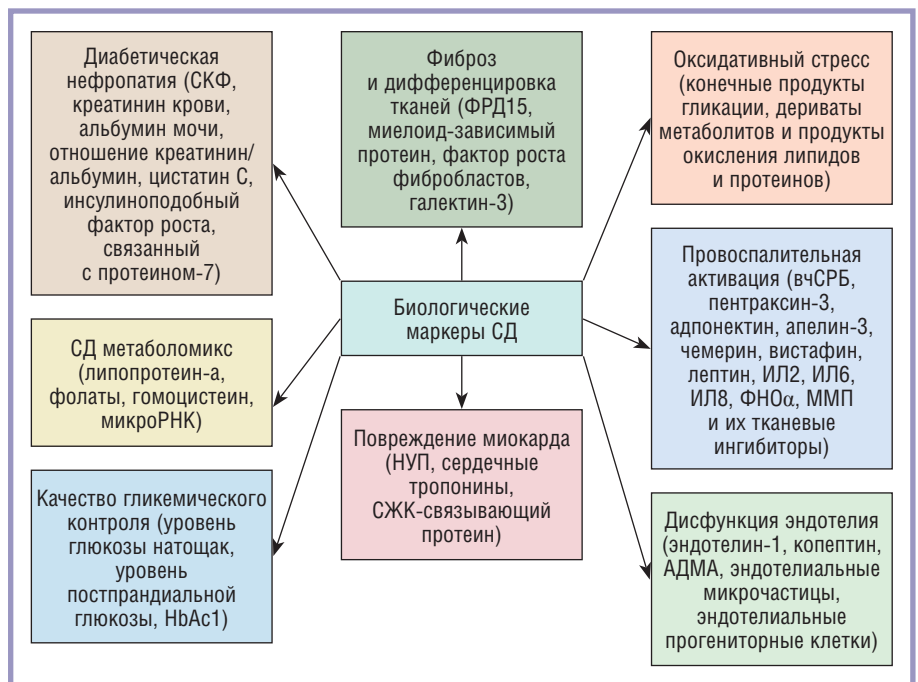


Рис. 2. Основные патофизиологические стадии развития СД и соответствующие им биологические маркеры; НУП – натрийуретические пептиды; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; СЖК – свободные жирные кислоты; АДМА – асимметричный диметиларгинин; ИЛ – интерлейкин; ФНОα – фактор некроза опухоли-α, РНК – рибонуклеиновая кислота; ФРД15 – фактор роста и дифференцировки-15; ММП – матриксные металлопротеиназы

(Homeostasis Model Assessment For Insulin Resistance), уровня апо-В-липопротеинов, включая фракции апо-В100, апо-В70, апо-В40 и их соотношение, а также непосредственное измерение концентрации мелких плотных частиц ЛПНП оказались наиболее успешными у пациентов с метаболическим синдромом и предиабетом с целью персонализации риска развития манифестного СД2 (табл. 1). С другой стороны, ряд биомаркеров поражения органов-мишеней, таких как плазменный уровень креатинина, СКФ, экскреция альбумина с мочой, соотношение альбумин мочи/креатинин крови, несмотря на высокую специфичность и позитивную прогностическую ценность в отношении впервые возникших сердечно-сосудистых событий и терминальной почечной дисфункции, отличаются крайне низкой чувствительностью, особенно на ранних стадиях развития СД. В связи с этим поиск новых биомаркеров, позволяющих более точно оценить индивидуальный сердечно-сосудистый риск в популяции пациентов с СД, остается весьма привлекательным [13].

### ПЕРСПЕКТИВНЫЕ БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ КАРДИОАСКУЛЯРНОГО РИСКА ПРИ СД2

К настоящему времени изучается огромное количество биологических маркеров, отражающих те или иные стадии развития СД, поражения органов-мишеней, субклинические признаки впервые выявленных сердечно-сосудистых заболеваний (КВЗ); табл. 2. Несмотря на обнадеживающие теоретические предпосылки и серьезную научную аргументацию, не все из них продемонстрировали способность повышать предикторную ценность уже существующих прогностических моделей, основанных на традиционных факторах сердечно-сосудистого риска, качестве гликемического контроля, наличии дислипидемии и идентификации поражения органов-мишеней. Тем не менее указанные в табл. 2 биологические маркеры оказались высокоэффективными в отношении оценки риска возникновения СД2 как в общей популяции, так и у пациентов с абдоминальным ожирением [14]. Более того, существуют доказательства их причастности к трансформации метаболически нейтрального ожирения

в метаболически активный фенотип абдоминального ожирения с высоким риском манифестации СД2. Установлено, что многие биомаркеры, особенно НУП, галектин-3, ФРД, а также биомаркеры эндотелиальной активации и дисфункции тесно ассоциируются с величиной сердечно-сосудистого риска и достаточно хорошо предсказывают первичное атеротромботическое событие или риск КВС у больных с ожирением и (или) СД2. С другой стороны, абсолютный прирост пиковой концентрации НУП у пациентов с абдоминальным ожирением и сердечной недостаточностью существенно ниже, чем у лиц без ожирения, что усложняет интерпретацию данных, полученных в ходе однократных или серийных измерений концентраций НУП [15].

Основным ограничением для имплементации новых биологических маркеров, отражающих интенсивность клеточного роста и дифференцировки тканей, васкулярное ремоделирование, неоангиогенез, в рутинную клиническую практику остается недоказанная их способность улучшать предикторную ценность традиционных сердечно-сосудистых факторов риска, включая курение, ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию.

Интересно, что концентрации таких широкоиспользуемых биомаркеров сердечно-сосудистого риска, как вЧСРБ, галектин-3 и копептин, у пациентов с СД2 существенно не зависят от наличия документированного КВЗ, хотя и сохраняют способность независимо предсказывать КВС и атеротромботические события, включая инфаркт миокарда [9].

Еще одним ограничением для интерпретации результатов измерения биологических маркеров в крови больных с СД2 являются сопутствующее снижение почечного клиренса и пожилой возраст. Действительно, концентрации многих биомаркеров (НУП, тропонины, ФРД15, галектин-3, ММП, копептин, асимметричный диметиларгинин, неоптерин и ряд других) зависят от СКФ и проявляют тенденцию к возрастанию по мере увеличения возраста пациентов [9, 14, 15]. Это может ограничивать их клиническое применение для идентификации некоторых КВЗ, таких как сердечная недостаточность. В то же время серийные изме-

Таблица 1

### Сопоставление прогностической ценности рутинно используемых биологических маркеров СД2

Патофизиологические ассоциированные состояния	Биомаркеры	Прогностическая ценность			
		поражение органов-мишеней	КВЗ	КВС	смерть от всех причин
Нарушения углеводного обмена	Уровень глюкозы в крови натощак	+++	+	+	±
	HbA1c	+++	++	++	±
	ППГ	+++	+	±	±
Нарушения липидного обмена	ХС общий	+	+	+	+
	ХС ЛПНП	+++	+++	+++	++
	ХС ЛПВП	++	+	++	+
	ТГ	?	±	±	-
Снижение почечного клиренса	СКФ	+++	++	+++	±
	Уровень креатинина в крови	+	±	+	±
Системная воспалительная реакция	вЧСРБ	++	++	+	±

**Примечание.** ППГ – постпрандиальная гликемия; +++ – высокая ценность; ++ – умеренная ценность; здесь и в табл. 2: + – низкая ценность; ± – данные противоречивы; - – данные отсутствуют.

Таблица 2

**Перспективные биологические маркеры для стратификации пациентов с СД в группу высокого риска возникновения кардиоваскулярных событий**

Патофизиологические ассоциированные состояния	Биомаркеры	Независимая предикторная ценность	
		КВС	КВЗ
Биомеханический миокардиальный стресс	НУП (NT-proMНУП, среднерегионарный ПНУП)	+	+
Миокардиальный фиброз	Галектин-3	+	+
Провоспалительная активация	Пентраксин-3, адипоцитокины (адипонектин, апелин-3, чемерин, вистафин, лептин), ИЛ6, ИЛ8, ФНО $\alpha$	$\pm$	+
Клеточный рост и дифференциация	ФРД15; миелоидзависимый протеин; фактор роста фибробластов; фактор, ингибирующий миграцию макрофагов; миоцитарный поддерживающий фактор	?	?
Васкулярная кальцификация/ремоделирование	Остеопонтин, остеопротегерин, остеоонектин, ММП1, ММП2	$\pm$	+
Атеросклероз	ММП1, ММП3, ММП9; растворимый CD40 лиганд; ТИММП1	$\pm$	$\pm$
Оксидативный стресс	Конечные продукты гликации; дериваты метаболитов и продукты окисления липидов и протеинов	-	$\pm$
Миокардиальное повреждение	Тропонины кардиоспецифические (Т/И), миокардиальный тип СЖК-связывающего протеина	+	+
Активация эндотелиоцитов	Молекулы межклеточной адгезии; Е-селектин; Р-селектин; тромбомодулин	?	?
Дисфункция эндотелия	Копептин; асимметричный диметиларгинин; эндотелиальные микрочастицы; эндотелиальные прогениторные клетки	$\pm$	$\pm$
Метаболиты	Липопротеин (а), фолаты, гомоцистеин	$\pm$	$\pm$
Неоангиогенез	ВЭФР, ММП2, ангиопоэтин-1, ангиопоэтин-2	?	?
Нефропатия	Цистатин С, инсулиноподобный фактор роста, связанный с протеином-7	+	$\pm$
Эпигенетический репрограмминг	Сигнатура микроРНК (мкРНК-1, мкРНК-15а, мкРНК-29b, мкРНК-133а, мкРНК-191, мкРНК-342, мкРНК-375)	$\pm$	$\pm$

**Примечание.** ВЭФР – васкулярный эндотелиальный фактор роста; ПНУП – предсердный натрийуретический пептид; МНУП – мозговой натрийуретический пептид; ММП – матриксная металлопротеиназа; ТИММП – тканевый ингибитор ММП.

рения циркулирующих НУП могут оказаться полезными для оценки качества лечения больных СД2 и стратификации этих пациентов в группу высокого риска краткосрочных кардиоваскулярных событий [12]. Проведенные недавно клинические исследования продемонстрировали тесную взаимосвязь между элевацией уровня НУП и способностью некоторых антидиабетических препаратов (метформин, агонисты глюкагон-подобного пептида-1) улучшать кардиоваскулярные исходы при СД2 [14]. Напротив, тиазолидиндионы, глифлозины и ингибиторы дипептидилпептидазы дают благоприятный эффект в отношении предотвращения неблагоприятных кардиоваскулярных событий у пациентов с СД2 без сопутствующей элевации НУП [15]. Возможно, эти данные откроют новую страницу в индивидуализации выбора стратегии лечения СД под контролем циркулирующих биомаркеров.

Умеренное повышение концентрации тропонинов Т/И у пациентов с СД2, не достигающее диагностического порога, характерного для инфаркта миокарда, является результатом так называемой «утечки» цитоплазматического пула тропонинов вследствие потери мембраной кардиомиоцитов селективной проницаемости, что чаще всего свидетельствует о формировании миокардиальной дисфункции (симптомной или асимптомной) диабетического или ишемического генеза [16]. В настоящее время доказана прямая взаимосвязь между кон-

центрацией высокочувствительных кардиальных тропонинов и показателем КВС в когорте больных СД2 [9].

Чтобы минимизировать ограничения, присущие каждому из биомаркеров, были предприняты попытки использовать комбинации  $\geq 2$  индикаторов (НУП + тропонин Т/И, НУП + ФРД, НУП + тропонин Т/И + ФРД, НУП + тропонин Т/И + галектин-3) кардиоваскулярного риска. Оказалось, что комбинация НУП + тропонин Т/И позволяет существенно повысить чувствительность и специфичность оценки риска манифестации КВЗ у пациентов с СД2 независимо от возраста, гендерной принадлежности, индекса массы тела, СКФ и традиционных факторов кардиоваскулярного риска [17]. Вместе с тем роль подобного подхода в когорте пациентов с ожирением без документированного КВЗ оказалась противоречивой. Даже существование высокого риска возникновения СД2 у пациентов с метаболически активным ожирением не способствовало реализации прогностического потенциала НУП и сердечных тропонинов.

Заметный прогресс стал очевиден после того, как в систему оценки риска КВС и общей смерти при СД2 был инкорпорирован ФРД15. Его уровень хорошо ассоциировался с риском манифестации КВЗ, субклиническим поражением органов-мишеней и ИР [18, 19]. ФРД15 принадлежит к суперсемейству трансформирующих факторов роста- $\beta$ , широко представлен на поверхности клеток различных органов и

тканей, участвует в регуляции клеточного роста, дифференцировки, воспаления, апоптоза и иммунного ответа [19].

Предполагалось, что элевация ФРД15 в плазме крови больных СД2 позволит идентифицировать «угрожаемую» субпопуляцию пациентов независимо от сосуществующих кардиоваскулярных факторов риска. В действительности у больных СД2 не было обнаружено прямой и тесной взаимосвязи между концентрацией ФРД15, скорректированной по количеству традиционных факторов риска, и КВС, диабетической нефропатией и содержанием НУП [20]. Напротив, в популяции пациентов без СД2 с документированным атеросклерозом коронарных артерий уровень ФРД15 в плазме крови достоверно предсказывал риск КВС и 10-летний риск общей смерти. При этом позитивная предсказуемая ценность этого биомаркера заметно превышала таковые у НУП, галектина-3, кардиальных тропонинов и вч-СРБ. Теоретически комбинация этих биомаркеров могла быть более прогностически значимой, чем каждый из этих индикаторов отдельно.

Это предположение проверено в специально спланированном исследовании, проведенном у пациентов с документированным СД2 [20]. Оказалось, что новая модель, основанная на комбинации 3 биомаркеров (ФРД15, тропонин Т и NT-про МНУП), позволяет достоверно лучше, чем ранее использованные модели, прогнозировать риск КВС и общей смерти у больных СД2. Это может иметь серьезное клиническое значение как для стратификации больных, так и для оценки эффективности лечения. Однако необходимы дополнительные исследования на существенно больших выборках.

С другой стороны, высокая индивидуальная вариабельность концентраций многих биомаркеров, особенно НУП, не позволяет использовать для их оценки сравнительно дешевые аналитические системы предыдущих поколений, что, вероятно, негативно отразится на общей стоимости подобного стратификационного подхода и может стать одним из серьезных ограничений для его внедрения в рутинную клиническую практику.

В заключение необходимо отметить, что биологические маркеры КВЗ могли бы занять свою нишу в подходах к индивидуальной оценке кардиоваскулярного риска у больных СД2. Так, НУП, высокочувствительные сердечные тропонины и ФРД15 выглядят более многообещающими, чем иные биологические маркеры кардиоваскулярного риска. Однако в связи с ограниченностью данных о мультимаркерных системах скрининга и результатах анализа их предикторной ценности необходимо продолжение исследований в этом направлении, поскольку привлекательность такого подхода очевидна.

## Литература

1. da Rocha Fernandes J., Ogurtsova K., Linnenkamp U. et al. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2016; 117: 48–54.
2. Padwal R., Majumdar S., Johnson J. et al. A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2005; 28: 736–44.

3. Ingelfinger J., Rosen C. Cardiac and Renal Complications in Type 2 Diabetes – Is There Hope? // *N. Engl. J. Med.* – 2016 [Epub. ahead of print].

4. Berezin A. Metabolic memory phenomenon in diabetes mellitus: Achieving and perspectives // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2016; 10 (2 Suppl. 1): 176–83.

5. Scherthaner G., Jarvis S., Lotan C. et al. Advances in the management of cardiovascular risk for patients with type 2 diabetes: perspectives from the Academy for Cardiovascular Risk, Outcomes and Safety Studies in Type 2 Diabetes // *Ther. Clin. Risk. Manag.* – 2017; 13: 69–79.

6. Wurm R., Resl M., Neuhold S. et al. Cardiovascular safety of metformin and sulfonylureas in patients with different cardiac risk profiles // *Heart.* – 2016. [Epub. ahead of print].

7. Chamberlain J., Rhinehart A., Shaefer C. Jr. et al. Diagnosis and Management of Diabetes: Synopsis of the 2016 American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes // *Ann. Intern. Med.* – 2016; 164 (8): 542–52.

8. Berezin A. Cardiac biomarkers in diabetes mellitus: new dawn for risk stratification? // *Diabetes Metab. Syndr.: Clin. Res. Rev.* – 2016 [Epub. ahead of print]. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.12.032.

9. Berezin A. Biomarkers for cardiovascular risk in patients with diabetes // *Heart.* – 2016; 102 (24): 1939–41.

10. Horswell R., Wascom C., Cerise F. et al. Diabetes mellitus medication assistance program: relationship of effectiveness to adherence // *J. Health Care Poor Underserved.* – 2008; 19 (3): 677–86.

11. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2001; 69: 89–95.

12. Saudek C., Herman W., Sacks D. et al. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2008; 93: 2447–53.

13. Berezin A. Diabetes mellitus related biomarker: The predictive role of growth-differentiation factor-15 // *Diabetes Metab. Syndr.* – 2016; 10 (1 Suppl. 1): 154–7.

14. van der Leeuw J., Beulens J., van Dieren S. et al. Novel Biomarkers to Improve the Prediction of Cardiovascular Event Risk in Type 2 Diabetes Mellitus // *J. Am. Heart Assoc.* – 2016; 5 (6). DOI: 10.1161/JAHA.115.003048.

15. Wurm R., Resl M., Neuhold S. et al. Cardiovascular safety of metformin and sulfonylureas in patients with different cardiac risk profiles // *Heart.* – 2016; 102 (19): 1544–51.

16. Alonso N., Lupón J., Barallat J. et al. Impact of diabetes on the predictive value of heart failure biomarkers // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2016; 15 (1): 151.

17. Eggers K., Kempf T., Larsson A. et al. Evaluation of Temporal Changes in Cardiovascular Biomarker Concentrations Improves Risk Prediction in an Elderly Population from the Community // *Clin. Chem.* – 2016; 62 (3): 485–93.

18. Adela R., Banerjee S. GDF-15 as a Target and Biomarker for Diabetes and Cardiovascular Diseases: A Translational Prospective // *J. Diabetes Res.* – 2015; 2015: 490842.

19. Kempf T., Wollert K. Growth differentiation factor-15: a new biomarker in cardiovascular disease // *Herz.* – 2009; 34 (8): 594–9.

20. Resl M., Clodi M., Vila G. et al. Targeted multiple biomarker approach in predicting cardiovascular events in patients with diabetes // *Heart.* – 2016; 102 (24): 1963–8.

## BIOLOGICAL MARKERS OF CARDIOVASCULAR RISK IN DIABETES MELLITUS

Professor **A. Berezin**<sup>1,2</sup>, MD

<sup>1</sup>VitaCenter Multidisciplinary Hospital, Zaporozhye, Ukraine

<sup>2</sup>Medical University, Zaporozhye, Ukraine

*Diabetes mellitus (DM) retains its value as one of the most important cardiovascular risk factors in both the general population and patients with verified cardiovascular diseases. Moreover, the assessment of an individual risk for cardiovascular events in DM is a subject of scientific debate. The possibility of stratifying patients with DM into groups at risk for poor prognosis, by using biological markers, is considered.*

**Key words:** diabetes mellitus, biological markers, cardiovascular risk, prognosis.