

УДК 577.112: [616.1: 616-008]-07

А.Е. Березин, А.А. Кремзер

Запорожский государственный медицинский университет

Циркулирующий остеоопонтин как маркер раннего атеросклеротического поражения коронарных артерий у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

АННОТАЦИЯ

Целью исследования явилась оценка взаимосвязи концентрации циркулирующего остеоопонтина (ОПН) со степенью коронарного атеросклероза и кальцификацией у больных сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

В исследовании приняли участие 126 пациентов (из них 46 пациентов с СД 2-го типа) с ранее документально бессимптомной ишемической болезнью сердца (ИБС). Диагноз ИБС был установлен с помощью контрастной мультиспиральной компьютерной томографии-коронарографии. Концентрацию ОПН в плазме крови измеряли с помощью метода ELISA.

Анализ полученных результатов показал, что в общей когорте пациентов средние значения циркулирующего ОПН составляли 43,55 нг/мл (95% ДИ 31,5–57,0 нг/мл). Уровень ОПН в плазме крови позитивно коррелировал с индексом Агатстона ($R=0,418$; $p=0,009$), наличием СД 2-го типа ($R=0,411$; $p=0,006$), полом ($R=0,395$; $p<0,001$ для мужчин), общим холестерином ($R=0,405$; $p=0,006$), hs-C-реактивным протеином ($R=0,368$; $p=0,008$), возрастом ($R=0,256$; $p=0,001$), приверженностью к курению ($p=0,255$; $p=0,001$) и негативно – с ФВ ЛЖ ($r=-0,579$; $p=0,001$). Регрессионный анализ Кокса показал повышение риска возникновения кальцификации коронарных артерий, оцененной по шкале Агатстона (ОР=3,23; 95% ДИ 1,09–5,20; $p=0,044$), и коронарного атеросклероза (ОР=2,60; 95% ДИ 1,10–9,20; $p=0,005$) у больных с верхним квартилем ОПН по сравнению с нижним квартилем. Концентрация ОПН, обладающая наибольшим предсказующим потенциалом в отношении риска коронарного атеросклероза и кальцификации, составила 48,5 нг/мл. Превышение циркулирующего уровня ОПН более 48,5 нг/мл можно рассматривать как независимый предиктор тяжести коронарного атеросклероза и кальцификации артерий у пациентов с СД 2-го типа и ангиографически документированной бессимптомной ИБС.

Ключевые слова:

циркулирующий остеоопонтин, коронарный атеросклероз, кальцификация артерий, сахарный диабет 2-го типа, прогностическое значение.

Атеротромбоз остается основной причиной серьезных сердечно-сосудистых событий, включая случаи внезапной сердечной смерти и инфаркта миокарда [12, 13]. В настоящее время роль низкоинтенсивной системной воспалительной активации в механизмах формирования и прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов представляется чрезвычайно важной [11]. Среди модуляторов этого процесса рассматривают, в частности, остеоопонтин (ОПН), который является гликопротеидом,

относящимся к классу неколлагенных матриксных фосфорилированных сиалопротеинов, интенсивно экспрессирующимся многими типами клеток, такими как макрофаги, эндотелиоциты, гладкомышечные и эпителиальные клетки [4, 13]. Установлено, что биологический эффект ОПН реализуется через регуляцию функций макрофагов, таких как миграция, активация и аккумуляция в тканях, посредством взаимодействия преимущественно с $\alpha(4)$ и $\alpha(9)$ интегринами [13]. Кроме того, ОПН

способен повышать продукцию Т-клетками интерлейкина (ИЛ)-17, модулируя взаимодействие между CD29 и CD44, не зависящее от ядерного рецепторного механизма STAT3 и ИЛ-6 [15]. Результаты, полученные в анимационных исследованиях с использованием ультраструктурного анализа и трансмиссионной электронной микроскопии, позволили предположить, что ОПН широко экспрессируется эндотелиоцитами в присутствии окисленных липопротеидов низкой плотности [10]. Этот механизм представляется чрезвычайно важным для индукции атерогенеза [8]. Кроме того, специфическими гистохимическими методами ОПН обнаруживается в сосудистой стенке непосредственно рядом с преципитатами фосфата кальция, что указывает на ключевую роль этого сиалопротеина в регуляции процессов васкулярной кальцификации [10, 14]. Более того, недавно опубликованы данные, свидетельствующие об определяющей роли ОПН в патогенезе васкулярного ремоделирования независимо от этиологии последнего [1, 9], хотя это справедливо не для всех категорий пациентов [1].

Целью настоящего исследования явилась оценка взаимосвязи между уровнем циркулирующего ОПН и выраженностью коронарного атеросклероза у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа с ангиографически подтвержденной ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 126 пациентов (из них 46 пациентов с СД 2-го типа легкой и умеренной степени тяжести) с ангиографически подтвержденной бессимптомной ИБС. Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Критериями исключения были Q-инфаркт миокарда или нестабильная стенокардия на протяжении 30 сут до включения в исследование, стенокардия напряжения IV ФК, неконтролируемая артериальная гипертензия (АГ), СН III–IV ФК, ФВ ЛЖ менее 39%, декомпенсированный СД, необходимость в проведении инсулинотерапии, тяжелые заболевания печени и почек, онкологические заболевания, симптоматическая АГ, ИМТ более 30 кг/м² и менее 15 кг/м², инфекционные заболевания в течение 3 нед до момента скринирования пациента, перенесенный геморрагический инсульт, черепно-мозговая травма в течение 3 мес до включения в исследование, критические стенозы/окклюзии уязвимых участков коронарных артерий, включая ствол левой и правой коронарной артерии, требующие немедленного проведения АКШ или ангиопластики, уровень креатинина плазмы крови более 440 мкмоль/л, СКФ менее 35 мл/мин/м², а также любые другие нарушения, которые, по мнению исследователей, могли препятствовать участию пациентов в исследовании, а также отказ от участия в исследовании.

Оценку кардиогемодинамики осуществляли с помощью трансторакальной эхокардиографии по общепринятому методу [15] на аппарате ACUSON (SIEMENS, Германия) в В-режиме эхолокации из парастернальной, субкостальной и апикальной позиции по короткой и длинной оси датчиком P5 MHz. Конечно-диастолический

и конечно-систолический объем ЛЖ измеряли планиметрическим модифицированным методом Симпсона, а в случае верификации тяжелых нарушений локальной контрактильности миокарда – методом цилиндров. ФВ ЛЖ и индекс регионарной сократительной способности левого желудочка (WMI – wall motion index) оценивали в соответствии с требованиями American Society of Echocardiography [15].

Структура стенки коронарного сосуда, а также геометрия и композиция бляшек были измерены с помощью контрастной спиральной компьютерной томографии (КТ) и ангиографии [5]. Контрастная спиральная КТ была выполнена на «Somatom Volum Zoom» сканером (Siemens, Эрланген, Германия) с 2 рядами детекторов (32×2 СТ системы) во время задержки дыхания в конце выдоха. После предварительного нативного сканирования вводили неионный контраст «Омнипак» (Amersham Health, Ирландия), который использовали для получения оптимального изображения коронарных артерий. Для проведения реконструкции изображения применяли аксиальные томографические срезы шириной 0,6 мм. Кальцификацию коронарных артерий количественно оценивали путем расчета индекса Агатстона и измерения массы кальцификации [2]. Мы определяли кальцифицированные атеросклеротические бляшки (САР), некальцифицированные атеросклеротические бляшки высокой плотности (HD-NCP) и некальцифицированные атеросклеротические бляшки низкой плотности (LD-NCP). Наличие кальцифицированных атером оценивали при уровнях, равных или более +150 HU (единиц Хаусфилда), для HD-NCP – в пределах от +30 до +149 HU и для LD-NCP – в пределах от –100 до +30 HU [3, 6].

Образцы крови для последующего определения уровня ОПН и hs-СРП отбирали в утренние часы (7.00–8.00) в охлажденные силиконовые пробирки с добавлением 2 мл 5% раствора трилона Б и центрифугировали при постоянном охлаждении со скоростью 6 тыс. оборотов в 1 мин в течение 3 мин. После этого плазму крови сразу замораживали, а затем хранили при температуре не более –35 °С.

Уровни ОПН были измерены с помощью ИФА набора Human Osteopontin Quantikine ELISA Kit (R&G, Великобритания). Линейность измерений для данного набора составляла 0,312–200,0 нг/мл с менее 0,5% перекрестной реактивностью со схожими молекулами. Все определения были сделаны в дубликатах. Средние отклонения коэффициентов вариации полученных результатов были <10% для всех случаев.

Концентрацию hs-СРП измеряли нефелометрическим методом на автоматическом анализаторе Olympus AU640 (Япония).

Концентрацию общего холестерина (ХС) и ХС липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) измеряли ферментативным методом. Содержание липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывали по формуле W.T. Friedewald (1972).

Исследователи строго придерживались всех требований, предъявляемых к клиническим испытаниям в

соответствии с Хельсинкской декларацией прав человека (1964), Конференцией по гармонизации надлежащей клинической практики (GCP-ICH), Конвенции Совета Европы о защите прав и достоинства человека в связи с использованием достижений биологии и медицины, Конвенцией о правах человека и биомедицине, включая Дополнительный протокол к Конвенции о биомедицинских исследованиях и законодательства Украины.

Статистическую обработку результатов проводили в системе SPSS для Windows, версия 20 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Все данные были представлены как средняя (M) и ошибка средней ($\pm m$) или 95% доверительный интервал (ДИ), медиана (Me) и межквартильный интервал. Гипотезу о нормальности распределения исследуемых показателей проверяли с использованием критерия Шапиро–Уилка и Колмогорова–Смирнова. При сравнении групп больных по основным показателям (в зависимости от типа распределений анализируемых показателей) использовали непарный t-критерий Стьюдента или U-критерий Манна–Уитни. При проведении парных сравнений уровней показателей внутри групп применяли парный критерий Вилкоксона. Сравнения категориальных переменных между группами проводили с использованием χ^2 -теста и точного критерия Фишера F. Концентрация ОПН имела нормальное распределение (оценено с помощью теста Колмогорова–Смирнова) без позитивных искажений. Полученные данные об уровне ОПН не подвергали каким-либо преобразованиям. Потенциальные факторы (возраст, пол, курение, АД, уровень глюкозы, гиперхолестеринемия, уровень общего ХС в плазме крови, ХС ЛПНП, ОПН, уровень креатинина, глюкозы натощак, HbA1c, hs-CRP), которые могут быть связаны с тяжестью коронарного атеросклероза и кальцификацией коронарных артерий первоначально были определены с помощью однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA), а затем все идентифицированные факторы с уровнем $p < 0,1$ были дополнительно изучены в многофакторном дисперсионном анализе (MANOVA/MANCOVA). Для выявления предикторов коронарного атеросклероза был использован метод пропорциональных рисков Кокса. С целью идентификации оптимального уровня ОПН с наиболее высокой предсказующей ценностью был использован ROC-анализ (Receive Operation curve). Результаты считались достоверными при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Общая характеристика пациентов, принявших участие в исследовании, представлена в табл. 1. Анализ полученных данных показал, что обе группы пациентов не различались между собой по демографическим показателям, частоте встречаемости АГ и гиперлипидемии, случаям преждевременной ИБС в семейном анамнезе, приверженности к курению, уровню АД и креатинина, величине ЧСС и ФВ ЛЖ. Вместе с тем среди лиц с верифицированным СД 2-го типа отмечалось достоверно более высокое содержание глюкозы натощак, HbA1c и общего ХС. При анализе аксиальных томографических срезов коронарных артерий кальцифицированные атеромы (САР)

были верифицированы в 96% случаев; HD-NCP и LD-NCP были обнаружены в 31 и 25% случаев соответственно. Наличие бляшек в коронарных артериях обнаруживали в 36,5; 33,3% и 20,2% случаев для одно-, двух- и многососудистого поражения соответственно. Согласно действующим клиническим рекомендациям все пациенты получали адекватное лечение, которое включало в себя наряду с диетическими ограничениями и модификацией образа жизни медикаментозную терапию ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов к ангиотензину II (АРА), ацетилсалициловую кислоту или другие антиагреганты, статины и метформин (для больных СД 2-го типа, если это было необходимо).

Анализ полученных результатов показал, что в общей когорте пациентов с ангиографически документированной ИБС средний уровень циркулирующего ОПН составлял 43,55 нг/мл (95% доверительный интервал (ДИ) 31,5–57,0 нг/мл). Распределение концентраций последнего на квартили представлено на рис. 1. Необходимо отметить, что у лиц с СД 2-го типа уровень циркулирующего ОПН значительно превосходил таковой у больных без СД (52,63 нг/мл (95% ДИ 47,11–58,15 нг/мл) и 36,54 нг/мл (95% ДИ 31,77–41,31 нг/мл; $p < 0,0001$) (рис. 2).

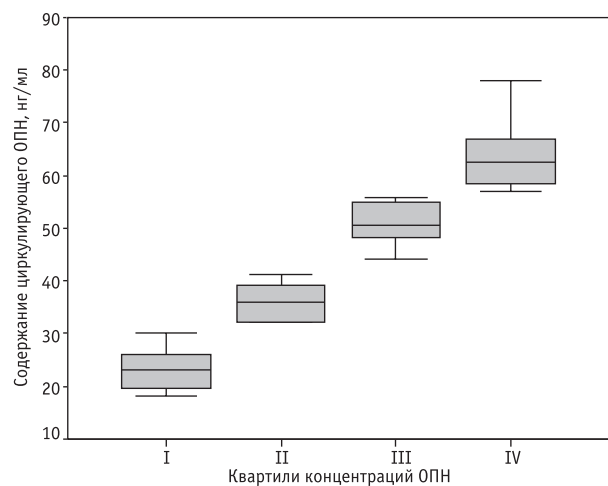


Рис. 1. Распределение концентрации циркулирующего ОПН по квартилям

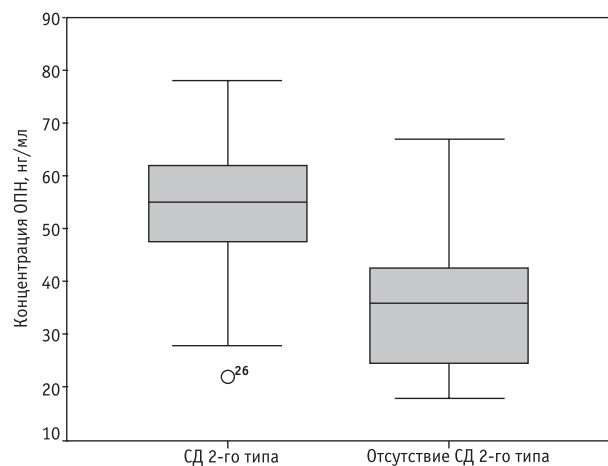


Рис. 2. Распределение концентраций ОПН в зависимости от наличия СД 2-го типа

Таблиця 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Показатель	Обследованная когорта пациентов (n=126)	
	Больные с СД (n=46)	Больные без СД (n=80)
Возраст, лет	59,10±2,80	56,6±5,40
Мужчины, n (%)	42 (58,3%)	32 (59,3%)
АГ, n (%)	30 (65,2%)	54 (67,5%)
Гиперлипидемия, n (%)	21 (45,6%)	35 (43,8%)
Отягощенный по преждевременной ИБС семейный анамнез, n (%)	4 (8,7%)	8 (10,0%)
Курение, n (%)	10 (21,7%)	16 (20,0%)
НbA1c, %	8,4 (95% CI=7,1–9,5)	4,7 (95% ДИ 4,0–5,3); p<0,001
Креатинин, мкмоль/л	90,30±5,11	84,32±6,20
Глюкоза натощак, ммоль/л	6,90 (95% ДИ=5,9–9,1)	4,56 (95% ДИ 3,7–5,5); p<0,001
ОХ, ммоль/л	5,39 (95% CI = 4,8–6,0)	4,79 (95% ДИ 4,13–5,55)
АД сист, мм рт. ст.	133,80±6,2	130,10±5,94
Heart rate, beat per min	70,80±3,16	71,10±2,45
LV EF, %	42,20±0,44	42,92±0,37
HD-NCP, n (%)	26 (56,5%)	29 (36,3%); p<0,001
LD-NCP, n (%)	29 (63,0%)	20 (25,0%); p<0,001
САР, n (%)	38 (82,6%)	25 (31,3%); p<0,001
Индекс Агатстона	672 (95% ДИ 403–830)	325 (95% ДИ 216–398); p<0,001
Количество пораженных коронарных артерий		
Однососудистое поражение	27 (58,7%)	19 (23,8%); p<0,001
Двухсосудистое поражение	25 (54,3%)	17 (21,3%); p<0,001
Трехсосудистое поражение	20 (43,5%)	18 (22,5%); p<0,001
Медикаментозная терапия		
ИАПФ/АРА, n (%)	46 (100%)	80 (100)
Ацетилсалициловая кислота, n (%)	46 (100%)	34 (42,5%)
Другие антиагреганты, n (%)	0	6 (7,5%)
Статины, n (%)	39 (84,8%)	55 (68,8%)
Метформин, n (%)	41 (89,1%)	0

Примечание: ДИ – доверительный интервал, ОХ – общий холестерин, НbA1c – гликозилированный гемоглобин, ИАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина II, HD-NCP – некальцифицированные атеромы высокой плотности, LD-NCP – некальцифицированные атеромы низкой плотности, САР – кальцифицированные атеромы.

При проведении однофакторного регрессионного анализа удалось установить, что уровень циркулирующего ОПН позитивно ассоциируется с наличием САР (R=0,559; p=0,002), величиной индекса Агатстона (R=0,418; p=0,009), СД 2-го типа (R=0,411; p=0,006), полом ($r=0,395$; p<0,001 для мужчин), уровнем общего ХС (R=0,405; p=0,006), HSC-RP (R=0,368; p=0,008), возрастом (R=0,256; p=0,001), приверженностью к курению (p=0,255; p=0,001) и негативно – с ФВ ЛЖ ($r=-0,579$; p=0,001). Для верхнего квартиля концентрации ОПН в плазме крови была установлена позитивная

ассоциация с наличием САР (R=0,584; p=0,005), величиной индекса Агатстона (R=0,456; p=0,002), СД 2-го типа (R=0,425; p=0,006), содержанием общего ХС (R=0,412; p=0,006), наличием HSC-RP (R=0,390; p=0,005) и негативная – с ФВ ЛЖ ($r=-0,590$; p=0,001). В то же время не было выявлено какой-либо взаимосвязи между концентрацией ОПН с креатинином плазмы крови, уровнем глюкозы натощак, НbA1c, систолическим АД и видом лекарственной терапии. После расчета величины η мы пришли к заключению о том, что изменчивость ОПН в плазме крови на 58,6% объясняется наличием СД 2-го типа, на

23,8% – наличием атеросклеротических поражений сосудов, оцененных с учетом величины индекса Агатстона и наличием кальцифицированных атером, на 21,7% ФВ ЛЖ и на 13,9% – гендерными особенностями (мужской пол).

Учитывая полученные данные, мы использовали мультивариантный анализ для оценки взаимосвязи между квартилями концентраций ОПН, величинами индекса Агатстона и наличием кальцифицированных атером (табл. 2). Анализ полученных данных показал, что у всех пациентов, включенных в исследование, верхний квартиль содержания циркулирующего ОПН по сравнению с нижним квартилем ассоциировался с достоверным повышением риска возникновения атеросклеротического поражения коронарных артерий с учетом кальцификации сосудистой стенки (ОР=8,34; 95% ДИ 3,22–11,40; $p=0,004$). Для больных СД 2-го типа были получены наиболее значительные данные о величине относительного риска возникновения кальцификации коронарных артерий и кальцифицированной атеромы для второго, третьего и четвертого квартилей концентрации

ОПН. После поправки на возраст, пол, приверженность к курению, ФВ ЛЖ, наличие HD-NCP, многососудистое поражение коронарных артерий, уровень креатинина и гиперлипидемию именно СД 2-го типа оказался независимым предиктором повышения уровня циркулирующего ОПН ($\beta=-0,012$; $p=0,002$) для пациентов в общей когорте. При этом содержание ОПН в пределах верхнего квартиля сохраняет свое значение как независимый предиктор коронарного атеросклероза и кальцификации для всех пациентов как с СД 2-го типа, так и без такового.

В то же время при проведении регрессионного анализа Кокса удалось установить наиболее высокую предсказующую ценность в отношении формирования коронарной кальцификации (ОР=3,23; 95% ДИ 1,09–5,20; $p=0,044$), возникновения атеросклеротического поражения в виде кальцифицированной атеромы (ОР=3,10; 95% ДИ 1,10–5,60; $p=0,045$) и многососудистым поражением коронарных артерий (ОР=2,60; 95% ДИ 1,10–9,20; $p=0,005$) у больных СД 2-го типа и содержанием ОПН в пределах верхнего квартиля по сравнению с нижним квартилем (табл. 3).

Таблица 2

Относительный риск возникновения кальцификации коронарных артерий и кальцифицированной атеромы у пациентов с различным содержанием циркулирующего ОПН

Квартиль концентрации ОПН	ОПН, нг/мл		Корректированная величина* ОР	95% ДИ	p
	Медиана	95% ДИ			
<i>Для целой когорты пациентов</i>					
Q1	23,13	21,06–25,20	1,00	–	–
Q2	36,47	34,70–38,20	1,32	0,78–2,40	0,62
Q3	50,85	48,65–53,06	5,98	1,66–7,80	0,006
Q4	63,81	60,53–67,09	8,34	3,22–11,40	0,004
<i>Для больных СД 2-го типа</i>					
Q1	29,54	23,10–36,90	1,00	–	–
Q2	43,81	39,40–51,60	2,16	1,09–4,70	0,044
Q3	57,60	57,20–61,02	7,22	1,76–8,56	0,008
Q4	71,20	65,40–73,00	8,36	3,14–14,20	0,009

Примечание: * – величина относительного риска скорректирована с поправкой на возраст, пол, приверженность к курению, ФВ ЛЖ, наличие HD-NCP, многососудистое поражение коронарных артерий, уровень креатинина и гиперлипидемию; Q – квартиль концентрации ОПН.

Таблица 3

Относительный риск возникновения коронарного атеросклероза и кальцификации сосудистой стенки у пациентов с СД 2-го типа и без такового

Фактор риска	Для пациентов с СД 2-го типа			Для пациентов без СД 2-го типа		
	ОР	95% ДИ	p	ОР	95% ДИ	p
Величина индекса Агатстона	3,23	1,09–5,20	0,044	2,80	1,04–4,10	0,015
HD-NCP	1,20	0,96–4,20	0,26	1,02	0,46–4,80	0,96
LD-NCP	1,10	0,80–2,80	0,20	1,06	0,50–2,10	0,32
САР	3,10	1,10–5,60	0,045	1,70	0,90–3,40	0,24
Многососудистое поражение коронарных артерий	2,60	1,10–9,20	0,005	1,20	0,88–5,10	0,66

Примечание. Результаты представлены по сравнению верхнего квартиля содержания ОПН к нижнему квартилю концентрации последнего.

Необходимо отметить, что регрессионный анализ Кокса не выявил предсказывающего значения уровня ОПН для таких факторов, как LD-NCP, HD-NCP и САР, а также для многососудистого поражения коронарных артерий у пациентов без СД 2-го типа, сохраняя при этом свой прогностический потенциал в отношении кальцификации сосудистой стенки, оцененной по величине индекса Агатстона.

Прогностическая ценность оптимальной концентрации остеооптина по отношению к идентификации коронарной кальцификации у пациентов с СД 2-го типа была установлена с использованием ROC-анализа, результаты которого представлены на рис. 3. Полученные данные показали, что статистическая мощность модели, оцененная по величине AUC (площадь под кривой) для пациентов с СД 2-го типа составила 0,788, что свидетельствует о хорошей прогностической ценности. При этом точка разделения (cutoff point) для концентрации ОПН с наилучшим прогностическим потенциалом в отношении риска развития коронарной кальцификации составила 48,5 нг/мл. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что при СД 2-го типа и ангиографически подтвержденной ИБС уровень циркулирующего ОПН можно рассматривать как независимый предиктор коронарной кальцификации и формирования кальцифицированной атеромы.

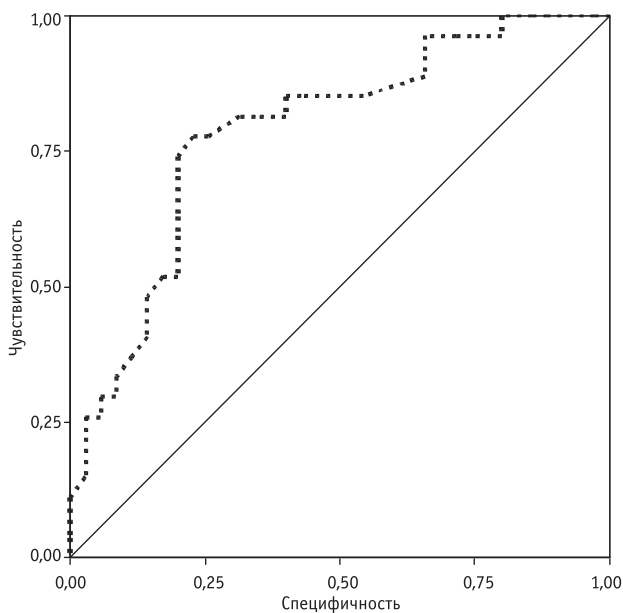


Рис. 3. Предсказывающая ценность уровня циркулирующего ОПН у пациентов с СД 2-го типа в отношении коронарной кальцификации

Установлено, что циркулирующие протеины костно-мозгового происхождения, такие как ОПН, остеоонектин и остеопротегерин, у пациентов с документированным атеросклеротическим поражением артерий преимущественно свидетельствуют о напряженности острофазовой провоспалительной активации и изменениях в метаболизме липидов, преимущественно касающихся их транспорта, окислительной модификации и аккумуляции в сосудистой стенке. Недавние исследования показали, что маркеры стромальных стволовых клеток с остеогенным

потенциалом, по-видимому, могут играть важную роль в атерогенезе, модулируя процессы аккумуляции кальция в сосудистой стенке [7]. Однако при последующем анализе оказалось, что не существует однозначной прямой корреляции между выраженностью и распространенностью атеросклероза и уровнем циркулирующих остеогенных протеинов, исключая ОПН [14].

Эти данные показали, что многие пациенты при отсутствии клинических проявлений ИБС могут быть отнесены к группе высокого риска ее возникновения путем целенаправленного измерения концентрации циркулирующего ОПН, что, вероятно, может позволить избежать инвазивных манипуляций на этапе скринирования [14]. Результаты наших исследований позволили предположить, что циркулирующий ОПН позитивно коррелирует с некоторыми ключевыми биомаркерами атеросклероза (такими как hs-СРП) и кальцификации коронарных артерий у больных СД 2-го типа. В то же время в некоторых исследованиях не удалось продемонстрировать подобной ассоциации. Так, в Cardiovascular Risk in Young Finns Study было показано, что уровень циркулирующего ОПН не ассоциируется с толщиной комплекса интима-медиа сонных артерий, эластичностью сосудистой стенки, дисфункцией эндотелия плечевой артерии или наличием атером в сонных артериях у молодых лиц обоего пола без документированного сердечно-сосудистого заболевания. Эти данные вызвали широкую дискуссию вокруг перспектив использования ряда биомаркеров, включая ОПН, с целью идентификации высокого риска возникновения атеросклеротического поражения артерий. Необходимо отметить, что в исследовании Cardiovascular Risk in Young Finns Study действительно не представлено доказательств предсказывающей ценности ОПН. Однако эти данные применимы только к популяции лиц молодого возраста (не более 35 лет) без метаболических (СД или ожирение) факторов риска и верифицированного сердечно-сосудистого заболевания, включая АГ. В нашем исследовании получены данные о том, что СД 2-го типа как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний ассоциируется с повышением уровня циркулирующего ОПН, что указывает на роль остеогенных протеинов в формировании васкулярного ремоделирования у этой категории пациентов. В этой связи мы полагаем, что оценка уровня циркулирующего ОПН может быть полезной в целях улучшения ранней диагностики асимптомного коронарного атеросклероза и васкулярной кальцификации у лиц с СД 2-го типа, не требующих немедленной реваскуляризации.

Выводы

1. Уровень ОПН обладает высокой предсказывающей ценностью в отношении формирования коронарной кальцификации (ОР=3,23; 95% ДИ 1,09–5,20; $p=0,044$), возникновения атеросклеротического поражения в виде кальцифицированной атеромы (ОР=3,10; 95% ДИ 1,10–5,60; $p=0,045$) и многососудистым поражением коронарных артерий (ОР=2,60; 95% ДИ 1,10–9,20; $p=0,005$) у больных СД 2-го типа.

2. В когорте пацієнтів с ангиографічески підтверженої ІБС без СД 2-го типу не виявлено передсказуючої цінності елевации уровня ОПН в отношении атеросклеротического поражения коронарных артерий при сохранении прогностического потенциала последнего в отношении кальцификации сосудистой стенки, оценоной по величине индекса Агатстона.

3. Концентрация циркулирующего ОПН более 48,5 нг/мл может рассматриваться как ранний маркер и независимый предиктор атеросклеротического поражения и кальцификации коронарных артерий у пациентов с СД 2-го типа.

Список литературы

1. Abdel-Azeez H.A., Al-Zaky M. Plasma osteopontin as a predictor of coronary artery disease: association with echocardiographic characteristics of atherosclerosis. *J. Clin Lab Anal.* 2010; 24 (3): 201-6.
2. Agatston A.S., Janowitz W.R. Ultrafast computed tomography in coronary screening. *Circulation.* 1994; 89 (4): 1908-1909.
3. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1990; 15 (4): 827-832.
4. Bishop E., Theophilus E.H., Fearon I.M. In vitro and clinical studies examining the expression of osteopontin in cigarette smoke-exposed endothelial cells and cigarette smokers. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012 Sep 17; 12:75.
5. Bluemke D.A., Achenbach S., Budoff M. et al. Noninvasive coronary artery imaging: magnetic resonance angiography and multidetector computed tomography angiography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and the Councils on Clinical Cardiology and Cardiovascular Disease in the Young. *Circulation.* 2008; 118: 586-606.
6. Budoff M.J., Achenbach S., Blumenthal R.S. et al. Intervention AHACoCIa, Intervention AHACoCra, American Heart Association Committee on Cardiac Imaging CoCC. Assessment of coronary artery disease by cardiac computed tomography: a scientific statement from the American Heart Association Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, and committee on Cardiac Imaging, Council on Clinical Cardiology. *Circulation.* 2006; 114: 1761-1791.
7. Gabbasov Z.A., Agapov A.A., Saburova O.S. et al. Circulating stromal osteonectin-positive progenitor cells and stenotic coronary atherosclerosis. *Can J Physiol Pharmacol.* 2007 Mar-Apr; 85(3-4): 295-300.
8. Gao H., Steffen M.C., Ramos K.S. Osteopontin regulates α -smooth muscle actin and calponin in vascular smooth muscle cells. *Cell. Biol. Int.* 2012; 36(2):155-61.
9. Georgiadou P., Iliodromitis E.K., Kolokathis F. et al. Osteopontin as a novel prognostic marker in stable ischaemic heart disease: a 3-year follow-up study. *Eur. J. Clin. Invest.* 2010; 40 (4): 288-293.
10. Jiménez-Corona A.E., Damián-Zamacona S., Pérez-Torres A. et al. Osteopontin upregulation in atherogenesis is associated with cellular oxidative stress triggered by the activation of scavenger receptors. *Arch. Med. Res.* 2012; 43 (2): 102-111.
11. Laframboise W.A., Dhir R., Kelly L.A. et al. Serum protein profiles predict coronary artery disease in symptomatic patients referred for coronary angiography. *BMC Med.* 2012; 10 (1):157.
12. Levy D. Combating the epidemic of heart disease. *JAMA.* 2012 Dec 26; 308 (24): 2624-5.
13. Lund S.A., Wilson C.L., Raines E.W. et al. Osteopontin mediates macrophage chemotaxis via $\alpha(4)$ and $\alpha(9)$ integrins and survival via the $\alpha(4)$ integrin. *J. Cell Biochem.* 2012 Nov 28. [Epub ahead of print]
14. Tousoulis D., Siasos G., Maniatis K. et al. Novel biomarkers assessing the calcium deposition in coronary artery disease. *Curr. Med. Chem.* 2012; 19 (6): 901-20.
15. Zheng Y., Wang Z., Deng L. et al. Osteopontin promotes inflammation in patients with acute coronary syndrome through its activity on IL-17 producing cells. *Eur. J. Immunol.* 2012; 42 (10): 2803-2814.

Циркулюючий остеопонтин як маркер раннього атеросклеротичного ураження коронарних артерій у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу

О.Є. Березін, О.О. Кремзер

РЕЗЮМЕ. Мета дослідження – оцінка взаємозв'язку концентрації циркулюючого остеопонтину (ОПН) зі ступенем коронарного атеросклерозу і кальцифікацією у хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. У дослідженні брали участь 126 пацієнтів (з них 46 пацієнтів з ЦД 2-го типу) із раніше документально безсимптомною ішемічною хворобою серця (ІХС). Діагноз ІХС встановлювали за допомогою контрастної мультиспіральної комп'ютерної томографії-коронарографії. Концентрацію ОПН у плазмі крові визначали за допомогою методу ELISA.

Аналіз отриманих результатів показав, що у загальній когорті пацієнтів середні значення циркулюючого ОПН склали 43,55 нг/мл (95% ДІ 31,5–57,0 нг/мл). Рівень ОПН у плазмі крові позитивно корелював з індексом Агатстона ($R=0,418$; $p=0,009$), наявністю ЦД 2-го типу ($R=0,411$;

$p=0,006$), статтю ($R=0,395$; $p<0,001$ для чоловіків), загальним холестерином ($R=0,405$; $p=0,006$), hs-C-реактивним протеїном ($R=0,368$; $p=0,008$), віком ($R=0,256$; $p=0,001$), прихильністю до куріння ($p=0,255$; $p=0,001$) і негативно – із ФВ ЛШ ($r=-0,579$; $p=0,001$). Регресійний аналіз Кокса показав підвищення ризику виникнення кальцифікації коронарних артерій, оціненої за шкалою Агатстона (ВР=3,23; 95% ДІ 1,09–5,20; $p=0,044$), і коронарного атеросклерозу (ВР=2,60; 95% ДІ 1,10–9,20; $p=0,005$) у хворих з верхнім квантилем ОПН порівняно з нижнім квантилем. Концентрація ОПН, що має найбільший прогностичний потенціал щодо відношення ризику коронарного атеросклерозу і кальцифікації, склала 48,5 нг/мл.

Підвищення рівня циркулюючого ОПН більше ніж 48,5 нг/мл можна розглядати як незалежний предиктор тяжкості коронарного атеросклерозу і кальцифікації артерій у пацієнтів з ЦД 2-го типу і ангіографічно документованою безсимптомною ІХС.

Ключові слова: циркулюючий остеопоптин, коронарний атеросклероз, кальцифікація артерій, цукровий діабет 2-го типу, прогностичне значення.

Circulating osteopontin as a marker of early asymptomatic atherosclerotic coronary vasculature damage in patients with type 2 diabetes mellitus

A.E. Berezin, A.A. Kremzer

SUMMARY. This work aimed to assess relationships of the circulating osteopontin concentrations with coronary atherosclerosis and calcification in the patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Altogether 126 subjects (of them 46 patients with T2DM) earlier documented ischemic heart disease (IHD) took part in the study. The diagnosis of IHD was made by means of diagnosed by means of contrast multi-spiral CT-angiography. The blood plasma osteopontin concentrations were measured by the ELISA method.

The results obtained have shown that the mean circulating osteopontin values across overall patient cohort made 43.55 ng/ml (trustworthy interval: 95%, 31.5–57.0 ng/ml). Plasma osteopontin levels correlated positively with the Agatston score index ($r=0.418$; $p=0.009$), the presence of T2DM ($r=0.411$; $p=0.006$), gender ($r=0.395$; $p<0.001$), /total TC ($r=0.405$; $p=0.006$), hs-C-reactive protein ($r=0.368$; $p=0,008$), age ($r=0.256$; $p=0.001$) and smoking habit ($r=0.255$; $p=0.001$) and negatively with the LVEF ($r=-0.579$; $p=0.001$). The Cox-regression analysis revealed the increase of a risk of calcification of coronary arteries (assessed according to the Agatston score index). The circulating osteopontin concentration above 48.5 ng/ml had the best predicted potential for the risk of coronary atherosclerosis and calcification. In conclusion, we believe that elevated plasma osteopontin levels can be considered as an independent predictor of the severity of coronary atherosclerosis and calcification in the T2DM patients and asymptomatic IHD.

Key words: osteopontin, asymptomatic atherosclerosis, artery calcification, type 2 diabetes mellitus, predict value.

Адрес для переписки:

Александр Александрович Кремзер
Запорожский государственный медицинский университет
69000, Запорожье, просп. Маяковского, 26