

REVIEW ARTICLES

REVIEW ARTICLES

Markerii cardiovasculari: valori predictive și semnificații fiziopatologice

L. Ciobanu

Department of Interventional Cardiology, Institute of Cardiology. 29/1, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova
Corresponding author: luciaciobanu001@gmail.com. Manuscript received October 10, 2012; revised December 15, 2012

Cardiovascular markers: predictive values and pathophysiological approaches

The diagnostics arsenal of cardiovascular diseases is updated by the use of specific markers which are approved by European Society of Cardiology, American Heart Association and American College of Cardiology. In this article an actual glance of oportune markers applied in myocardial necrosis, myocardial remodeling and endothelium dysfunction estimation is emphasized. The role of CK-MB, myoglobin and troponins (I and T) is underlined in the necrotic myocardial lesions diagnosis. For myocardium remodeling is basically important estimation of the circulating levels of galectin-3, BNP, connective tissue growth factor and matrix metalloproteinases. Endothelial dysfunction of systemic and coronary arteries is linked to soluble selectines, inflammatory cytokines, lipoprotein-associated phospholipase A₂, nitric oxide and asymmetric dimethylarginine assessment.

Key words: biomarker, cardiovascular diagnosis, myocardium remodeling, prediction.

Сердечнососудистые маркеры: предиктивные и патофизиологические значения

Диагностический арсенал сердечнососудистых заболеваний усовершенствован при помощи использования специфических маркеров, апробированных Европейской Ассоциацией Кардиологов и Американскими Ассоциациями Кардиологов. В этой статье освещены наиболее значимые маркеры, применяемые в диагностике некроза и ремоделирования миокарда, а также эндотелиальной дисфункции. Показана роль КК-МВ, миоглобина и тропонинов в диагностике некротических повреждений миокарда. Рассмотрено значение галектина-3, натрийуретического пептида В, фактора роста соединительной ткани и матриксных металлопротеиназ в оценке ремоделирования миокарда. Выделена роль селективных, воспалительных цитокинов, окиси азота, фосфолипазы А₂ и ассиметричного диметиларгинина в определении эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: биомаркер, сердечнососудистый диагноз, ремоделирование миокарда, предикция.

Astăzi algoritmul diagnostic și pronostic al afecțiunilor cardiovasculare, precum și de monitorizare a eficienței formularelor terapeutice aplicate este indispensabilă și necesită evaluarea markerilor specifici. Deja unii markeri biochimici sunt stipulați în Ghidurile Europene ale Societății Americane de Cardiologie drept criterii diagnostice (e.g. ale infarctului miocardic acut, sindromului coronarian acut, insuficienței cardiace), deoarece valoarea predictivă a acestora privind aspectele fiziopatologice și clinice ale maladiei este dovedită în studii clinice și experimentale.

Deși abordarea entității de marker și predictor este, în fond, oportunitatea cardiologiei ultimilor 10-15 ani, pe durata acestei perioade au fost explorați un număr mare de indici metabolici, funcționali și structurali în vederea confirmării sau infirmării aderenței specifice acestora la afecțiunea cardiovasculară concretă.

Potrivit relatării lui R. Vasan (2006), termenul de marker a fost introdus în medicină în 1989 cu următoarea formulă de expunere [1]: „Markerul este un parametru biologic accesibil în măsurare și cuantificare (e.g. concentrația enzimelor celulare specifice, substanțelor biologic active și hormonilor, distribuția fenotipului genetic specific în populație etc.), care servește drept indiciu de estimare a sănătății și pattern-ului fiziologic, riscului de evoluție a maladiilor, deranjamentelor psihiatrice, diagnosticului maladiei, proceselor metabolice, abuzului de substanțe, gestației, regenerării celulare, studiilor epidemiologice etc.”. Astfel, noțiunea de marker este pe larg

diseminată ca noțiune de biomarker. Un biomarker, de regulă, este evaluat în mostrele biologice (sânge, urină, pattern tisular etc.), dar poate fi și un parametru de prezentare a ECG, monitorizării Holter, ecocardiografiei, tomografiei computerizate, dinamicii tensiunii arteriale etc.

În a. 2001 grupul de lucru al Institutului Național de Sănătate [2] standardizează noțiunea de biomarker (BioM) ca „o caracteristică care este măsurată obiectiv și evaluată drept un indicator al proceselor biologice normale, patogenetice sau al răspunsului farmacologic iminent intervenției terapeutice”. În acest context sunt specificate următoarele categorii de biomarkeri și aranjamente aplicative și de concept:

Markerul tip 0 – un marker al istoriei naturale a maladiei, care corelează longitudinal cu indicii și semnele clinice cunoscute.

Markerul tip 1 – un marker care evidențiază efectele terapeutice în consonanță cu mecanismele de acțiune a remediilor.

Markerul tip 2 (surogat sau de punct final) – un marker de evaluare a punctului clinic final, având capacitatea de predicție a beneficiului clinic (defavorabil sau lipsă de beneficiu) în baza evidențelor științifice, fiziopatologice, terapeutice, epidemiologice etc.

Markerul de risc – markerul asociat statistic cu maladia dincolo de legăturile cauzale și poate fi *per se* un indiciu al maladiei. Spre deosebire de factorul de risc, markerul de risc nu se află în legătură cauzală cu evoluția maladiei.

Validarea biomarkerului – un proces de determinare a

caracteristicilor de performanță: sensibilitatea, specificitatea și reproductibilitatea.

Cuantificarea biomarkerului (validarea clinică) – un proces de evidențiere a aderenței BioM la aspectele biologice ale maladiei sau rezultatul clinic.

Punct clinic final – o caracteristică sau o variabilă care reflectă supraviețuirea pacientului, precum și relevanța funcțională și simptomatică determinantă.

Punct clinic intermediat (non-ultimativ) – un simptom clinic sau un indice funcțional iminent maladiei, dar care nu este un punct final decisiv, așa cum supraviețuirea sau evenimentele serioase, ireversibile [2].

La mod general biomarkerii pot fi consemnați ca:

- markeri de anticipare a maladiei;
- markeri de estimare a evoluției preclinice a maladiei;
- markeri de diagnostic;
- markeri de stabilire a gradului de severitate a maladiei;
- markeri de pronostic, propice predicției la distanță a cursului de evoluție a bolii (e.g. riscul de recurență, răspunsul la formulele curative și eficiența tratamentului aplicat).

Biomarkerul evaluat poate avea valoare predictivă înaltă sau joasă care, evident, este bazată pe specificitatea lui. Predictorul este un semn caracteristic sau un element dinamic inerent procesului patologic sau maladiei, apreciat calitativ sau cantitativ, care impune legături cauzale și deterministe cu mecanismele oportune de evoluție, deci menține conotații patognomonice, inclusiv de estimare a probabilității, severității și pronosticului acestora.

Prin urmare, toți biomarkerii specifici sunt estimați drept predictor, dar entitatea de predictor poate fi atribuit și unor indici funcționali ai cordului, apartenența cărora la anumite lanțuri patogenetice este dovedită tranșant. De exemplu, indicii Tei în dinamica de elevare este apreciat drept un predictor incipient veritabil al afectării fazei izovolumetrice de relaxare și contractare a ventriculului stâng sau drept, care anticipează dezvoltarea sindromului de insuficiență cardiacă.

Pentru a crește probabilitatea predicției se anunță oportun scorul multimarker, care asociază prezența a doi sau mai mulți BioM. Conceptul multimarker indică fezabilitatea unui nou marker, în primul rând, prin prisma superiorității predictive a acestuia față de markerul cunoscut, standardizat și validat în studiile randomizate.

În plan fiziopatologic, markerii cardiovasculari pot fi convențional divizați în:

1. Biomarkerii leziunii miocardului, în primul rând ai infarctului miocardic acut.
2. Markerii remodelării miocardului, care se impune, de regulă, prin hipertrofie, fibrozare și reorganizarea matricei extracelulare.
3. Markerii alterării și disfuncției endoteliului vaselor sistemice și coronariene. Întrucât disfuncția endotelială reprezintă un mecanism trigger al remodelării vasculare, această categorie de markeri sunt acceptați și drept BioM ai remodelării vasculare.

Afectarea miocardului și remodelarea vasculară sunt în plan conceptual, vizate pe palierul interacțiunii unor mecanisme comune, iar markerii inerenți eșalonează prin această prismă categoria de BioM cardiovasculari nespecifici, cum ar fi:

- Markerii inflamației.
- Markerii stresului oxidativ și nitrozativ.
- Markerii impactului glicemic.
- Markerii incompetenței sistemului de sinteză a oxidului nitric și prostacilinei.
- Markerii apoptozei și regenerării celulare.

Scopul acestei relatări constă în evidențierea markerilor cardiovasculari principali, care sunt în arsenalul cardiologiei contemporane.

Markerii leziunii miocardului. Conceptul clasic relevă în acest sens semnificația evaluării nivelurilor circulante ale componentelor celulelor cardiace (sau apreciere calitativă), care sunt sechestrate în sânge în cadrul alterării ischemice a miocardului și sunt, astfel, abile în diagnosticul infarctului miocardic acut (IMA) [3].

Una din primele direcții de explorare a fost proiectată pe determinarea activității creatinkinazei (CK), enzima care catalizează transferul energetic de la creatinfosfat la ATP, nivelul căreia crește considerabil în IMA. Sechestrarea acesteia în injuriile cardiomiocitului se produce rapid, întrucât gradientul cantitativ celulă/sânge este foarte mare, 1000:1, iar activitatea CK în sânge elevează notabil deja în primele 6 ore de la debutul IMA. Van deer Veen demonstrează în 1966, că doar fracția moleculară MB este specifică pentru miocard, aceasta fiind până în prezent estimată drept un biomarker semnificativ al IMA (nivelul circulant normal al BioM se consideră 0-5 ng/ml). Valoarea diagnostică a CKMB este determinată atât prin elevarea ei sangvină destul de timpurie de la debutul IMA (de la 3-4 până la 6-8 ore), cât și specificitatea înaltă, apreciată la cote de 97%, nivelurile circulante de vârf se înregistrează în intervalul 12-24 de ore de la debutul IMA. Cu toate acestea, CKMB nu satisface condițiile pentru un BioM al reinfarctului, deoarece persistă elevată în sânge pe o perioadă minimală de circa 3-4 zile. În acest context este semnificativă valoarea mioglobinei, un BioM cu specificitate mai joasă față de CKMB (este prezentă nu numai în miocard, dar și în mușchiul scheletic), însă după o elevare maximă pe perioada primelor 4-6 ore de la IMA redresează cantitativ în sânge după circa 12 ore (nivelul circulant se consemnează în limitele: 17,4-105,7 ng/ml). De remarcat, că până în anii 90 ai sec. XX mioglobina era în asociere cu CKMB larg utilizată în diagnosticul IMA.

În ultimele 2 decenii, oportunitatea diagnosticului IMA aparține troponinelor (TrT și TrI) – BioM standard sau BioM de aur al IMA. Complexul troponinic cuprinde 3 subunități structurale, care reglează procesul contractil al mușchiului striat mediat de Ca²⁺. Subunitățile acestui complex sunt: troponina C, T și I. Troponina C are specificitate miocardică joasă, de aceea nu și-a găsit aplicabilitatea diagnostică relevantă. La pacienții cu IMA TnT și TnI se determină elevate în sânge după circa 3-4 ore de la debutul leziunii ischemice a miocardului.

Nivelurile elevate de TnI pot persista 7-10 zile, de TnT – 10-14 zile. La pacienții cu IMA, cu recanalizarea eficientă a arterei responsabile pentru infarct, se produce o eliberare rapidă a TnT care poate servi drept un indicator de reperfuzie reușită.

Totodată, troponinele sunt markeri veritabili ai microinfarctului [4].

Începând cu mileniul III, ghidurile Europene de conduită diagnostică a IMA impune 3 criterii obligatorii, BioM leziunii miocardului (*imprimis*, troponinele și CKMB) atribuindu-li-se o semnificație pertinentă, în asociere cu patternul ECG și prezentarea clinică specifică.

Elevarea serică a troponinelor este și un predictor puternic pentru stratificarea riscului, pentru evoluția și prognosticul pacienților cu sindroame coronariene acute cu/sau fără supradenivelare de segment ST. S-a consemnat o corelare strânsă între nivelul crescut de troponină T și mortalitatea în intervalul 30 de zile – 5 luni. O meta-analiză efectuată în baza rezultatelor obținute în cadrul a 12 trialuri a arătat, că majorarea troponinelor determină un risc relativ de IM sau de deces la distanța de 30 de zile la 2,86% din pacienții cu supradenivelarea segmentului ST și în 4,93% cazuri la pacienții fără denivelarea segmentului ST. Această analiză a demonstrat capacitatea troponinelor de a detecta necroza cardiomiocitară în absența supradenivelării segmentului ST și de a ajuta selecția pacienților cu risc înalt din ambele categorii.

Determinate prin metoda clasică, troponinele T și I elevează în sânge numai la 70% din pacienții cu IMA, fiind astfel, necesară repetarea testului după 5-6 ore. O nouă abordare de utilizare a acestor markeri în diagnosticul infarctului miocardic acut este bazată pe testele înalt sensitive de estimare a BioM, prin aplicarea cărora s-a demonstrat elevarea nivelurilor circulante ale troponinelor la 90% din pacienții cu IMA [5]. Deși superioritatea diagnostică a testelor înalt sensitive de determinare a troponinelor față de testele clasice este evidentă, totuși, și în cazul lor prezența valorilor normale ale Tr I și T (0,3-1,0 ng/ml) la 10% pacienți cu IMA solicită, de asemenea, testarea repetată după 5-6 ore.

Studiul nostru anterior a reușit să aducă beneficii asupra algoritmului de evaluare a leziunii ischemice a miocardului prin determinarea în sânge a proteinei pompei de calciu a reticulului sarcoplasmatic, SERCA2a [6]. Aceasta este montată redutabil în structura organelor și poate, astfel, fi sechestrată în sânge numai în cadrul unei leziuni ireversibile a miocardului, gen necroză. Mai mult decât atât, SERCA2a are o specificitate foarte înaltă pentru miocard, iar *turnover*-ul ei nu depășește 72 de ore, fapt care impune utilitate certă în diagnosticarea reinfarctului. Datele obținute indică asupra elevării sangvine a SERCA2a la toți pacienții cu IMA documentat, fapt care confirmă specificitatea ei concludentă față de miocard. În plus, Tr reflectă, conform consensului Societății Europene de Cardiologie, Societății Americane a Cardiologilor și Societății Americane a Inimii (2000) injuriile miocardului, dar nu indică asupra mecanismului inerent. SERCA2a, în acest sens, poate fi superioară, întrucât numai un impact ischemic contondent care rezultă în necroza celulei cardiace condiționează eliberarea ei în sânge.

Importantă este nu numai estimarea precisă și timpurie a IMA, dar și a episoadelor ischemice reversibile, care pot compromite cordul în plan funcțional sau duce în viitor la necroza miocardului, cum se constată în cadrul sindromului coronarian acut (SCA). Troponinele în acest caz nu sunt fezabile, deoarece detectează doar leziunile severe. La această noimă se aduce la apel semnificația unui marker de estimare a ischemiei reversibile – albumina modificată de ischemie [7]. Expusă la ischemie, albumina serică pierde capacitatea de a lega cobaltul și această formă structural mutilată a proteinei este identificată în cadrul testului respectiv de laborator. Sensibilitatea de individualizare a originii ischemice a durerii sternale propriie albuminei modificate de ischemie, se notează la cote de 85%, în timp ce a ECG și TrT – 45 și, respectiv, 20%. De menționat, că nivelul seric al markerului crescut determinant de episodul tranzitoriu de ischemie miocardică se redresează pe parcursul a 4-12 ore. Utilizarea clinică a albuminei modificate de ischemie este aprobată de către FDA (Food and Drug Administration) privind diagnosticarea timpurie a sindromului coronarian acut.

Acest marker este conceput și drept un indicator post-operator al ischemiei miocardului la pacienții care au suportat By-pass coronarian sau angioplastie cu implantare de stent.

Un alt marker de evaluare incipientă a impactului ischemic, care nu rezultă într-o lezare structurală accentuată a miocardului, autentică sechestrării Tr sau CKMB, este proteina ce asociază acizii grași cardiaci (PAGC). Având dimensiuni mici și masa moleculară de numai 15 kDa această proteină participă în traficul intracelular al lanțurilor lungi de acizi grași, sursa energetică principală a cardiomiocitului. Chiar și o deteriorare ischemică limitată a miocardului determină difuziunea moleculelor mici ale acestui marker în circuitul coronarian, creșterea căruia poate fi apreciată în circuitul sistemic prin intermediul ELISA, la o perioadă de 2 ore după impactul ischemic tranzitoriu, atinge maximumul după 6 ore și revine la valori normale în 24-36 de ore [8]. Specificitatea miocardică a PAFC nu este de 100%, deoarece se întâlnește și în musculatura scheletică, dar cantitatea cardiacă este de 2-10 ori mai mare, ceea ce semnifică importanța sporului cantitativ al markerului în diagnosticul diferențiat al impactului ischemic al mușchiului cardiac și scheletic.

În cadrul explorării diferitor posibilități de estimare precoce a modificărilor ischemice ale miocardului, s-a luat în evidență valoarea diagnostică și perspectiva a 2 markeri: izoenzima BB a glicogenfosforilazei și proteina mieloidă 8/14. Nivelul plasmatic al izoenzimei BB a glicogenfosforilazei, determinat prin metoda ELISA, crește deja după 2 ore de la atacul ischemic și revine la valorile de referință după 1-2 zile. Rezultatele unui studiu, efectuat pe 107 pacienți cu durere toracică, au dovedit că sensibilitatea acestui marker în diagnosticul IMA sau angorului instabil, în primele 4 ore de la debutul durerii, este mai mare decât a mioglobinei, CKMB, TrT [9]. Proteina mieloidă 8/14 poate avea valoare predictivă și asupra riscului destabilizării plăcii aterogene, întrucât este vizat drept un marker al activității fagocitozei implicate în acest proces. L. Altwegg și colab. (2007) au relatat elevarea acestui marker

în sânge în primele 3-4 ore de la debutul destabilizării plăcii aterogene și a precedat elevarea TnT și CKMB la pacienții care au dezvoltat ulterior IMA [10].

Deși trialul multicentric randomizat PATRAC a confirmat valoarea diagnostică și predictivă a mioglobinei, CKMB și a standardului de aur al TrI privind evoluția IMA la pacienții suspecți cu durere toracică, a adus la apel, totodată, necesitatea arsenalului de biomarkeri ai detectării incipiente (în primele 2-4 ore) a leziunii ischemice a miocardului: „perioada oarbă a TrI de la începutul IMA poate fi rezolvată prin aplicarea markerilor citoplasmatici” [11].

Markerii remodelării miocardului. Remodelarea miocardului este un proces complex, care asociază evoluția insuficienței cardiace (IC) de oricare genă, invocă atât cardiomiocitele, cât și interstițiul cardiac și compromite contractilitatea și funcția lusitropă a inimii. Dacă evaluarea hipertrofiei miocardului este pertinentă în cadrul ECG și EcoCG, atunci identificarea fibrozei interstițiale și a reorganizării matricei extracelulare necesită preluarea probelor de biotat și examinarea microscopică a acestora. Oportună în acest sens este predicția fenomenelor date prin intermediul biomarkerilor specifici. Sub acest aspect se anunță valoarea diagnostică a nivelului plasmatic al galectinei-3 privind activarea procesului de fibroză a miocardului la pacienții cu IC [12]. Galectina 3 face parte din familia lectinelor, expresia căreia în cordul afectat crește notabil și se corelează cu activitatea fibroblaștilor și rata de sinteză a colagenului. Galectina 3 este eliberată de macrofagii activați și prin acțiunea sa paracrină și autocrină induce ulterior activarea pericitelor, miofibroblaștilor, macrofagilor și fibroblaștilor interstițiali, proliferarea celulară și sinteza procolagenului de tip I. Elevarea plasmatică a galectinei 3 este în raport direct cu gradul de fibroză a miocardului, afectare a funcției de pompă a ventriculului stâng și majorare a peptidului natriuretic B. Nivelurile circulante ale galectinei 3 peste 25,9 ng/ml se consideră un predictor al exacerbării insuficienței cardiace, iar dublarea valorii plasmatică pe o perioadă de 6 luni de supraveghere, indiferent de platoul inițial, – predictor al mortalității cardiace [12]. Tratamentul IC prin remedii, care inhibă expresia galectinei 3, este vizat drept o manevră terapeutică de perspectivă.

Studiul pilot PROVE IT-TIMI 22 a decelat o corelare înaltă între nivelul plasmatic al galectinei 3 și riscul de evoluție a IC la pacienții cu sindrom coronarian acut și trece în evidență posibilitatea de utilizare a acestui biomarker în estimarea remodelării miocardului cu impact negativ asupra performanțelor funcționale ale cordului [13].

Alt studiu, DEAF-HL (2010), de asemenea, a validat valoarea pronostică a galectinei 3 la pacienții cu IC cronică asociată cu afecțiunea renală, independent de dinamica peptidului natriuretic B [14].

Datele trialului recent CORONA demonstrează beneficiul valorilor reduse ale Galectinei-3 la pacienții cu IC asupra ratei mortalității, iar eficiența rosuvastatinei s-a dovedit a fi mai superioară la pacienții cu nivelurile circulante ale biomarkerului sub 19 ng/ml [15].

Sinteza exagerată de colagen tip I (rata lui cantitativă în

miocard este de 80%) se produce în paralel cu majorarea degradării acestuia. Evaluarea în ser a concentrației propeptidului carboxy-terminal al procolagenului tip I, ca marker al sintezei de colagen, precum și a telopeptidului carboxy-terminal al colagenului tip I, ca marker al degradării colagenului este propice în vederea evidențierii gradului de *turnover* al colagenului și, respectiv, al fibrozei miocardice.

Reorganizarea interstițiului miocardic matricei extracelulare în contextul fibrozării miocardului este un proces, care implică activarea enzimelor matricei extracelulare (PME-1 - PME-9) și supresia inhibitorilor tisulari specifici. Elevarea nivelurilor circulante ale PME-2, PME-3 și PME-9 este demonstrată în cadrul remodelării miocardului la pacienții cu hipertensiune arterială și fibrilație atrială. Nivelul seric al peptidului aminoterminal al procolagenului tip III și al inhibitorului tisular specific al PME-9 este dovedit în studiul Framingham care a înrolat 922 de pacienți, drept un predictor veritabil al mortalității cardiovasculare. Potrivit datelor lui J. Odenbach și colab. (2011) efectul hipertensiv al Ang II este mediat prin PME-2, iar acțiunea octapeptidului de stimulare a hipertrofiei și fibrozei miocardului este dependentă de 2 proteinaze concomitent (PME-2 și PME-7) și enzima de conversie a factorului tumoral de necroză alpha [16].

D. Pchejetski și colab. (2012) relatează evidențe în favoarea valorii predictive semnificative asupra fibrozei unui marker din familia adipokinelor, care limitează activarea fibroblaștilor și promovează chiar vasorelaxarea dependentă de oxid nitric [17].

Un nou biomarker circulant al remodelării miocardului, inclusiv al expansiunii spațiului de fibroză este, potrivit studiului japonez, factorul de creștere a țesutului conjunctiv, creșterea concentrației plasmatică a căreia corelează concludent cu gradul disfuncției cardiace și al modificării interstițiului miocardic [18]. Factorul de creștere a țesutului conjunctiv se estimează nu numai drept un stimulator al fibrozării miocardului, dar și ca un promotor al infiltrării celulelor proinflamatorii prin intermediul activării factorului nuclear kappa B, care controlează expresia a peste 100 de factori de creștere și citokine. Totodată, actualmente sunt pe cale de explorare proteinele de consolidare a calciului în matricea extracelulară (gen osteopontină) în vederea validării valorii lor de marker al fibrozării și remodelării miocardului.

Biomarkerii alterării și disfuncției endoteliale. Remodelarea vasculară asociază evoluția hipertensiunii arteriale și insuficienței cardiace, stroke-ului și cardiopatiei ischemice, influențează notabil pronosticul maladiei și eficiența formulilor terapeutice aplicate, unul din mecanismele ei *trigger* fiind disfuncția endotelială. Elaborarea și validarea biomarkerilor autentici în acest sens este importantă nu numai în diagnosticul remodelării vasculare, dar și al evoluției subclinice a aterosclerozei, care compromite biologia vasului independent de patologiile cardiovasculare concomitente. Predictorii clasici ai disfuncției endoteliale, utilizați astăzi în cardiologie, sunt: 1) reactivitatea arterei brahiale endotelii dependente, mediate prin flux sau prin acțiunea acetilcolinei; 2) grosimea *intima-media* a arterei carotide comune sau externe. Evidența lor

este mai degrabă un fenomen de constatare și nu desemnează aspectele patogenetice. În acest context biomarkerii au cel puțin 2 superiorități: 1) pot individualiza parțial mecanismul central al disfuncției endoteliale; 2) modificările nivelurilor lor circulante pot anticipa apariția predictorilor menționați.

Din totalitatea biomarkerilor, care și-au găsit aplicarea în evaluarea disfuncției endoteliale, se pot evidenția markerii afectării procesului de sinteză a oxidului nitric (NO), markerii proinflamatori și markerii activării stresului oxidativ. De menționat, totuși, că aceste procese se desfășoară, de regulă, concomitent, în manieră de interacțiune reciprocă dar, evident, cu accente diferite de manifestare. Un marker veritabil al disfuncției endoteliale (DE) este reducerea nivelului sanguin de NO și/sau majorarea conținutului seric al peroxinitritului (ONOO⁻), produsul de interacțiune dintre NO și anionul superoxid. Nivelul sanguin al NO este decelat semnificativ redus la pacienții cu hipertensiune arterială, fapt care se asociază cu majorarea selectinelor solubile (E și P), indicând asupra periclitării anticoagulante a endoteliului.

Creșterea concentrației în plasmă a dimetilargininei asimetrice este de asemenea un marker veritabil al DE, deoarece semnifică inhibiția sintezei de NO [19]. D. Ardigo și colab. (2007) au stabilit în acest context că nivelul plasmatic al dimetilargininei asimetrice se corelează invers cu valoarea indicelui vasodilatării mediate prin flux nu numai la pacienții cu patologii cardiovasculare, dar și la persoanele cu un risc cardiovascular global mic [20]. Valorile de referință ale acestui marker (0,49-0,66 μmol/l) au fost determinate în cadrul studiului Framingham din 2009, care a înrolat indivizi fără afecțiuni cardiovasculare, diabet zaharat, stroke, obezitate și un așa factor de risc, cum ar fi fumatul. Este vehiculată opinia potrivit căreia dimetilarginina asimetrică poate avea și valoare predictivă asupra prediabetului, întrucât se corelează autentic cu nivelul hemoglobinei glicolizate.

O legătură strânsă este dovedită între procesul inflamator și disfuncția endotelială, iar markerii proinflamatori sau markerii inflamației sistemice sunt catalogați și ca markeri ai disfuncției endoteliale. Ar fi de admis, că pe fundalul carenței de NO primar are loc creșterea expresiei citokinelor proinflamatorii principale, TNF-alpha, IL-6, IL-6, care se impun în plan fiziopatologic prin stimularea sintezei proteinei C reactive (PCR). Aceasta din urmă *per se* conduce la alterarea endoteliului și facilitează expresia moleculelor de adeziune intercelulară, infiltrarea celulelor, inclusiv a celulelor ce prezintă surse de sinteză a citokinelor. Administrarea la persoanele sănătoase a TNF-alpha determină afectarea funcției endoteliale evaluată prin indicele vasodilatării endotelii dependente la acțiunea acetilcolinei. Pe cultură de celule endoteliale s-a identificat efectul TNF-alpha de micșorare a expresiei NOsec și, respectiv, a producției de oxid nitric. În condiții de deficit al NO și de exces al citokinelor proinflamatorii se majorează expresia proteinei chemoattractante a monocitelor 1 (MCP-1), care se cantonează în zona subendotelială, accelerează procesul aterogen, migrarea celulară, activează proteinele matricei extracelulare și eliberează *per se* radicali liberi de oxigen. Procesul inflamator este acompaniat de creșterea nivelului

circulant al microparticulelor (fragmente veziculare mai mici decât 1 μm) derivate de celulele endoteliale, proinflamatorii și plachete, care sunt tratate drept un marker nou al disfuncției endoteliale [21]. Microparticulele circulante elevează în diferite patologii cardiovasculare și în condițiile accelerării procesului de ateroscleroză. Astfel, nivelul lor sanguin este un marker veritabil al aterosclerozei subclinice, precum și riscului de tromboză, inclusiv în venele profunde.

La pacienții cu diabet nivelul circulant al microparticulelor derivate de endoteliocite se acceptă drept un predictor puternic al IMA și se corelează cu elasticitatea arterelor periferice, precum și cu reactivitatea vasculară endotelii dependente. Este dovedit de asemenea efectul lor procoagulant, protrombotic, precum și de producție a speciilor agresive de oxigen.

Nivelurile PCR, IL-6, TNF-alpha și ale moleculei solubile de adeziune vasculară (VCAM-1) sunt în corelare directă cu valoarea proteinuriei la pacienții cu diabet tip I, ceea ce confirmă aportul lor în afectarea endoteliului arterelor de calibru mic [22].

Procesul inflamator determină prin diferite mecanisme activarea statusului procoagulant în special pe fundalul deficitului de NO, nivelul căreia corespunde tranșant gradului alterării și disfuncției endoteliale. La această conotație se vehiculează și noțiunea de marker hemostatic al disfuncției endoteliale. Sub acest aspect este tratat cu precădere factorul von Willebrand, activatorul plasminogenului și inhibitorul activatorului plasminogenului. Markerii timpurii ai inflamației (MCP-1, IL-8 și proteina de inducție a sintezei interferonului) sunt în corelare strânsă nu numai cu injuriile endoteliale diabetogene, dar și cu markerii hemostatici, precum și cu markerii stresului oxidativ.

P. Hinton și colab. (2006) au adus argumente privind utilitatea markerilor inflamatori și hemostatici ai disfuncției endoteliale în monitorizarea efectelor secundare vasculare inerente contraceptivelor hormonale, dată fiind creșterea cantitativă serică a acestora pe palierul tratamentului [23]. Estimarea precoce a disfuncției endoteliale și a formelor subclinice de ateroscleroză este o abordare actuală a cardiologiei și posibil necesită o abordare multimarker. În asociere cu NO, dimetilarginina asimetrică, microparticulele derivate de endoteliocite, leucocite și plachete, C. Rathcke și colab. (2009) subliniază semnificația markerului YKL-40, care este un factor de creștere a diferitor tipuri de celule și participă implicit în reorganizarea matricei extracelulare, fiind astfel calificat nu numai drept marker al inflamației și disfuncției endoteliale, dar și al remodelării vasculare [24]. Autorii de asemenea consideră YKL-40 un marker al inflamației sistemice incipiente, care nu se manifestă clinic și precede chiar și predictorii disfuncției endoteliale.

În acest context merită atenție și un alt marker al inflamației precoce a endoteliului – fosfolipaza A₂ asociată de lipoproteinele circulante (FLPA₂). Aceasta este eliberată de către monocitele racolate prin expresia MCP-1 (markerul inflamației precoce) și cantonate în spațiul subendotelial. Macrofagii, neutrofilele, limfocitele T și chiar mastocitele de asemenea pot secreta FLPA₂. Nivelul ei seric elevează semnifi-

cativ în patologia coronariană și se corelează cu indicele dilatării vasculare mediate prin endoteliu. P. Toth și colab. (2010) estimează FLPA₂ drept un marker al inflamației intravasculare cu putere predictivă asupra evoluției și exacerbării procesului aterogen, precum și destabilizării plăcii [25]. Fosfolipaza A₂ asociată de lipoproteinele circulante (e.g. LDL și HDL) este nu numai un marker al disfuncției endoteliale, dar se impune și prin contribuție patogenetică, dat fiind că stimulează hidrolizarea fosfolipidelor din componența membranei celulare și formarea radicalilor liberi de oxigen. Fiind acceptată în 2005 de către FDA ca marker inflamator al disfuncției endoteliale a fost apreciată și valoarea normală a concentrației serice a FLPA₂, care conform clinicii Maya < 200 nmol/ml.

Impactul inflamator evoluează în contextul carenței de oxid nitric și activării stresului oxidativ. Rolul radicalilor liberi de oxigen este cert dovedit (clinic și experimental) în fiziopatologia vasculară, iar markerii stresului oxidativ se corelează concludent cu predictorii disfuncției endoteliale. Activarea stresului oxidativ se impune prin creșterea ratei de oxidare a LDL, care penetrează facil bariera endotelială alterată și influențează procesul aterogen. Reducerea cantitativă a componentelor sistemului antioxidant (catalaza, superoxid-dismutaza și glutation-redox-sistemul) pe de o parte și majorarea produșilor peroxidării lipidelor (dialdehida malonică și hidroperoxidii lipidici) pe de altă parte, sunt markerii oxidativi de bază ai disfuncției endoteliale și procesului de ateroscleroză.

Un factor redutabil care potențează procesul de remodelare vasculară și se află în relații reciproce cu stresul oxidativ, inflamația și disfuncția endotelială este glicarea nonenzimatică a proteinelor scheletale ale celulei endoteliale și matricei extracelulare de către moleculele de glucoză. Produsele inițiale ale glicării sunt bazele Schiff, care spontan se rearanjează în productul Amadori (sau hemoglobina A_{1c}), iar produsele finale ale glicării (PFG) determinate în sânge sunt acceptate drept markerul de evaluare a intensității reacției Maillard. Acțiunea PFG intermediată prin receptorii specifici RAGE cantonați pe diferite tipuri de celule converge în activarea stresului oxidativ, expresia TNF-alpha și factorului nuclear kappa B, moleculelor de adeziune intercelulară, în special a selectinelor – E, P și MCP-1. Drept consecință se produce exacerbarea disfuncției endoteliale, fenomen cert dovedit primar în diabetul zaharat de tip II, nivelul circulant al PFG fiind în corelare strânsă cu severitatea manifestărilor clinice și funcționale diabetogene. Creșterea cantitativă serică a PFG la pacienții diabetici este un marker al disfuncției endoteliale și injuriilor vasculare independent de alți factori de risc cardiovascular. Important de menționat că studiul nostru a adus la apel și elevarea nivelurilor circulante ale PFG la pacienții cu insuficiență cardiacă, iar gradul acesteia s-a corelat semnificativ cu declinul indicilor elasticității arterelor mari și mici [26]. Inhibiția formării PFG sau blocarea receptorilor RAGE a demonstrat beneficii evidente asupra funcționalității endotelului vascular, markerilor inflamației și stresului oxidativ, remediile respective fiind o perspectivă terapeutică relevantă a afecțiunilor cardiovasculare. Recent este în desfășurare studiul BENFICIAL, care are drept scop evaluarea efectului remediilor

ce inhibă sinteza sau degradează PFG asupra complianței și remodelării vasculare. Studiul mecanismelor moleculare și celulare ale dishomeostaziei circulatorii în senescență este un model biologic prodigios de evaluare a valorii predictive a diferitor markeri cardiovasculari. În acest context Z. Ungvari și colab. (2010) demarcă semnificația hiperhomocisteinemi-ei, IGF-1 (Insulin Like Growth Factor-1), microparticulelor derivate de endoteliocite și plachete, moleculele solubile de Selectină-E și -P [27]. Homocisteina reduce cantitatea tetrahidropterinei și induce expresia citokinelor proinflamatorii, moleculelor de adeziune intercelulară și a metaloproteinazelor matricei extracelulare [28]. Factorul IGF-1 are rol important în reglarea activității telomerazei și a funcționalității celulelor progenitoare în cadrul procesului de regenerare a celulelor endoteliale și cardiace. Expresia IGF-1 se reduce odată cu vârsta, cu creșterea activității neuroendocrine, în special, a sistemului renină-angiotensină și acțiunea diferitor factori de risc cardiovascular.

Așadar, conceptul multimarker de evaluare a afecțiunilor cardiovasculare este justificat prin prisma multitudinii de markeri existenți, valoarea predictivă a cărora este excelentă la diferite etape ale patogeniei injuriilor vasculare și miocardice.

Direcția noastră prioritară de cercetare în acest sens este axată pe estimarea markerilor relativi noi, cum ar fi FLA₂, PFG, proteinele modificate de ischemie, dimetilarginina asimetrică în diferite maladii cardiovasculare și corelarea acestora cu indicii funcționali, instrumentali și clinici.

Bibliografie

1. Vasan RS. Biomarkers of cardiovascular disease. Molecular basis and practical considerations. *Circulation*. 2006;113:2335-2362.
2. Biomarkers definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions, conceptual framework. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001;69:89-95.
3. Rosalki SB, Roberts R, Katus HA, et al. Cardiac biomarkers for detection of myocardial infarction: perspectives from past to present. *Clinical Chemistry*. 2004;50(11):2205-2213.
4. Laderson J. Reflections on the evolution of cardiac biomarkers. *Clin. Chem.* 2012;58:21-24.
5. Body R, Carley S, McDowell G, et al. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a high-sensitivity assay. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011;58:1332-1339.
6. Ciobanu Lucia. Ca²⁺-ATP-aza – un marker biologic în diagnosticul infarctului miocardic acut: Autoreferatul tezei de doctor în medicină. 2009, Chișinău.
7. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, et al. Role of "Ischemia Modified Albumin", a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg. Med. J.* 2004;21:29-34.
8. Dekker MS, Mosterd A, Hof AW, et al. Novel biochemical markers in suspected acute coronary syndrome: systematic review and critical appraisal. *Heart*. 2010;96(13):1001-1010.
9. Rabitzsch G, Mair J, Lechleiter P, et al. Immunoenzymometric assay of human glycogen phosphorylase isoenzyme BB in diagnosis of ischemic myocardial injury. *Clin. Chem.* 1995;41:966-978.
10. Altwegg LA, Neidhart M, Hersberger M, et al. Myeloid-related protein 8/14 complex is released by monocytes and granulocytes at coronary occlusion: a novel, early, and sensitive marker of acute coronary syndromes. *Eur. Heart. J.* 2007;28:941-948.
11. Collinson P, Goodacre S, Gaze D, et al. Very early diagnosis of chest pain by point-of-care testing: comparison of the diagnostic efficiency of a panel of cardiac biomarkers compared with troponin measurement alone in the RATPAC trial. *Heart*. 2012;98:312-318.

12. McCullough PA, Olobatoke A, Vanhecke TE. Galectin-3: a novel blood test for the evaluation and management of patients with heart failure. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2011;12(4):200-210.
13. Grandin EW, Jarolim P, Murphy SA, et al. Galectin-3 and the development of heart failure after acute coronary syndrome: pilot experience from PROVE IT-TIMI 22. *Clin. Chem.* 2012;58(1):267-273.
14. Lok DJ, van der Meer P, de la Porte PW, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the DEAL-HF study. *Clin. Res. Cardiol.* 2010;99(5):323-328.
15. Gullestad L, Ueland T, Kjekshus J, et al. Galectin-3 predicts response to statin therapy in the controlled rosuvastatin multinational trial in heart failure (CORONA). *Eur. Heart J.* 2012;33:2290-2296.
16. Odenbach J, Wang X, Cooper S, et al. Control of MMP-7 and TACE MMP-2 mediates angiotensin II – induced hypertension under the transcriptional. *Hypertension.* 2011;57:123-130.
17. Pchejetski D, Foussal C, Alfarano C, et al. Apelin prevents cardiac fibroblast collagen production through inhibition of sphingosine kinase 1. *Eur. Heart J.* 2012;33:2360-2269.
18. Koitabashi N, Arai M, Niwano K, et al. Plasma connective tissue growth factor is a novel potential biomarker of cardiac dysfunction in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Failure.* 2008;10(4):373-379.
19. Baker JV, Neuhaus J, Duprez D, et al. HIV replication, inflammation, and the effect of starting antiretroviral therapy on plasma asymmetric dimethylarginine, a novel marker of endothelial dysfunction. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2011;60(2):128-134.
20. Ardigo D, Stuehlinger M, Franzini L, et al. ADMA is independently related to flow-mediated vasodilation in subjects at low cardiovascular risk. *J. Clin. Invest.* 2007;10(4):373-379.
21. Boulanger CM. Microparticles, vascular function and hypertension. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension.* 2010;19(2):177-180.
22. Sahakyan K, Klein B, Lee K, et al. Inflammatory and endothelial dysfunction markers and proteinuria in persons with type 1 diabetes mellitus. *Eur. J. Endocrinol.* 2010;162:1101-1105.
23. Hinton P, Rector R, Peppers J, et al. Serum markers of inflammation and endothelial function are elevated by hormonal contraceptive use but not by exercise-associated menstrual disorders in physically active young women. *Journal of Sports Science and Medicine.* 2006;5:235-242.
24. Rathcke CN, Persson F, Tarnov L, et al. YKL-40, a marker of inflammation and endothelial dysfunction, is elevated in patients with type 1 diabetes and increases with levels of albuminuria. *Diabetes Care.* 2009;32(2):323-328.
25. Toth PP, McCullough PA, Wegner MS, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2: role in atherosclerosis and utility as a cardiovascular biomarker. *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.* 2010;8(3):425-438.
26. Ciobanu N. Elasticitatea arterială și indicii hemodinamicii centrale: evaluare și concepte patofiziologice de interdependență: Autoref. tezei de dr. hab. în medicină. 2012, Chișinău.
27. Ungvari Z, Kaley G, Cabo R, et al. Mechanisms of vascular aging: new perspectives. *J. Gerontol. Biol. Sci. Med. Sci.* 2010;65(10):1028-1041.
28. Popovici M, Cobeț V, Ivanov V, ș a. Endotelul și patologia cardiovasculară. Chișinău, 2005;196.

Cardiomiopatia diabetică

L. David

Department of Cardiac Emergency and Rhythm Disorders, Institute of Cardiology
29, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: likadav27@yahoo.com. Manuscript received November 05, 2012; revised December 15, 2012

Diabetic cardiomyopathy

Diabetic cardiomyopathy (DCMP) has been defined as a distinct clinical entity characterized by the presence of abnormal myocardial performance or structure in the absence of coronary artery disease, hypertension, and significant valvular disease. Metabolic abnormalities (that is hyperglycemia, hyperinsulinemia, and hyperlipemia) can lead directly or indirectly (that is by means of renin-angiotensin system activation, cardiac autonomic neuropathy, alterations in calcium homeostasis) to the morphological myocardial alterations (that is myocardial fibrosis and myocardial hypertrophy). Since DCMP is highly prevalent in the asymptomatic diabetic patients, screening for its presence (evaluation of microalbuminuria, BNP) and diagnosis of the functional myocardial abnormalities (echocardiography and other cardiac imaging techniques) in diabetic population can lead to prevent the progression to chronic heart failure. Correction of the metabolic abnormalities represents the main therapeutic target and future novel treatment strategies based on the recent experimental data may lead to improved outcome in patients with DCMP.

Key words: diabetic cardiomyopathy, pathogenetic mechanisms, diagnosis.

Диабетическая кардиомиопатия

Диабетическая кардиомиопатия (ДКП) является патологией сердечной мышцы, для которой характерны структурно-функциональные нарушения миокарда развивающиеся вне связи с патологией коронарных сосудов, артериальной гипертензией, клапанными пороками сердца. Сопутствующие метаболические расстройства (гипергликемия, гиперлипидемия, гиперинсулинемия) непосредственно или опосредованно (путем активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон, посредством вегетативной нейропатии или за счет нарушений кальциевого гомеостаза) обуславливают изменения миокарда (гипертрофию миоцитов и диффузный интерстициальный фиброз), ведущие к дисфункции левого желудочка, в начале диастолической, которая присутствует уже на ранней стадии болезни, а затем и систолической, завершающихся застойной сердечной недостаточностью, т. к. ДКП длительное время протекает бессимптомно. Скрининг больных сахарным диабетом (определение микроальбуминурии, концентрации предсердного натрийуретического пептида) имеет большое клиническое значение, а раннее выявление признаков дисфункции миокарда предоставляет возможность применения мер профилактики прогрессирования болезни и развития сердечной недостаточности. Коррекция метаболических нарушений является одним из направлений патогенетического лечения, в то время как новые терапевтические стратегии, находящиеся на стадии исследования предусматривают улучшение прогноза заболевания.

Ключевые слова: диабетическая кардиомиопатия, патогенетические механизмы, диагностика.