

Маркеры фиброза и эхокардиографические параметры у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от уровня альбуминурии

Лебедев Д.А., Лаевская М.Ю., Бабенко А.Ю.

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова
Россия, 194156, г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, 15

РЕЗЮМЕ

Введение. Наличие диабетической нефропатии (ДН) у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) ассоциировано с риском развития хронической сердечной недостаточности (ХСН). Степень альбуминурии является маркером прогрессирования ДН и связана с повышенным риском ХСН.

Цель. Оценка биомаркеров фиброза и эхокардиографических параметров у пациентов с СД2 без ХСН в зависимости от экскреции альбумина с мочой.

Материалы и методы. В исследование были включены 42 пациента с СД2 без установленного диагноза ХСН. Пациенты были разделены на группы: с нормальной альбуминурией и с умеренным повышением альбуминурии (альбумин/креатининовое соотношение 30–300 мг/г). Пациентам была выполнена эхокардиография, определялась концентрация галектина-3, ST-2, P1CP, MMP-9 и TIMP-1.

Результаты. Группы не различались между собой по возрасту, полу, индексу массы тела (ИМТ), значениям гликированного гемоглобина (HbA1c), скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Концентрации галектина-3 были значимо выше в группе с умеренным повышением альбуминурии – 13,6 (11,2; 15,1) нг/мл и 7,4 (6,7; 7,9) нг/мл соответственно, $p = 0,002$. Группы также не различались между собой по значениям таких биомаркеров, как P1CP, TIMP-1 и MMP-9. Кроме того, группа с нормоальбуминурией имела меньшие значения E/e', чем группа с умеренным повышением альбуминурии – 8 (7; 9) и 10 (9; 12,5), $p = 0,02$.

Заключение. Пациенты с СД2 и умеренным повышением альбуминурии имеют большие значения галектина-3 и более выраженное нарушение диастолической функции сердца, чем пациенты с нормоальбуминурией. Выявленные изменения могут отражать более высокий риск развития хронической сердечной недостаточности в данной группе пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, хроническая сердечная недостаточность, альбуминурия, фиброз, галектин-3.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 17–75–30052 «Разработка персонализированной терапии ожирения и сахарного диабета 2-го типа в целях снижения сердечно-сосудистых рисков»).

Соответствие принципам этики. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова (протокол № 020419 от 08.04.2019).

Для цитирования: Лебедев Д.А., Лаевская М.Ю., Бабенко А.Ю. Маркеры фиброза и эхокардиографические параметры у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в зависимости от уровня альбуминурии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2021; 20 (3): 72–78. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-72-78>.

Fibrosis biomarkers and echocardiographic parameters in patients with type 2 diabetes depending on the degree of albuminuria

Lebedev D.A., Laevskaya M.Yu., Babenko A.Yu.

Almazov National Medical Research Center
15, Parkhomenko Str., 194156, Saint Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Background. Diabetic nephropathy (DN) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) is associated with a risk of developing chronic heart failure (CHF). The degree of albuminuria is a marker of DN and is associated with an increased risk of chronic heart failure (CHF).

Aim. To evaluate fibrosis biomarkers and echocardiographic parameters in patients with T2DM without CHF, depending on urinary albumin excretion.

Materials and methods. The study included 42 patients with T2DM without verified CHF. The patients were divided into two groups: 1) a group with normoalbuminuria and 2) a group with a moderate increase in albuminuria (albumin / creatinine ratio of 30–300 mg / g). Echocardiography was performed and galectin-3, ST-2, P1CP, MMP-9, and TIMP-1 concentrations were measured.

Results. The groups did not differ by age, sex, body mass index (BMI), glycated hemoglobin (HbA1c), and glomerular filtration rate (GFR). Galectin-3 concentrations were significantly higher in the group with a moderate increase in albuminuria than in the group of patients without albuminuria – 13.6 (11.2; 15.1) ng / ml and 7.4 (6.7; 7.9) ng / ml, respectively, $p = 0.002$. The groups also did not differ in the values of biomarkers, such as P1CP, TIMP-1, and MMP-9. Besides, the group with normoalbuminuria had lower E/e' values than the group with a moderate increase in albuminuria – 8 (7; 9) and 10 (9; 12.5), $p = 0.02$.

Conclusion. The patients with type 2 diabetes and a moderate increase in albuminuria have higher values of galectin-3 and a more pronounced diastolic dysfunction. The identified changes may reflect a higher risk of chronic heart failure in this group of patients.

Key words: type 2 diabetes mellitus, chronic heart failure, albuminuria, fibrosis, galectin-3.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was financed by the Russian Science Foundation grant No. 17–75–30052 “Development of personalized therapy for obesity and type 2 diabetes mellitus in order to decrease cardiovascular risks”.

Conformity with the principles of ethics. All the participants signed an informed consent to take part in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at Almazov National Medical Research Center (Protocol No. 020419 of 08.04.2019).

For citation: Lebedev D.A., Laevskaya M.Yu., Babenko A.Yu. Fibrosis biomarkers and echocardiographic parameters in patients with type 2 diabetes depending on the degree of albuminuria. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2021; 20 (3): 72–78. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2021-3-72-78>.

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость сахарным диабетом 2-го типа (СД2) увеличивается во всем мире [1]. Растет также и количество пациентов, имеющих микрососудистые осложнения СД2, в том числе диабетическую нефропатию (ДН), которая является одной из основных причин терминальной почечной недостаточности (ТПН) у пациентов с СД2 [2]. Для ДН характерно не

только снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), но и развитие альбуминурии, которое может наблюдаться даже при сохранной СКФ. У пациентов с СД2 и альбуминурией выше риск хронической сердечной недостаточности (ХСН) по сравнению с пациентами с нормальной экскрецией альбумина [3]. Наличие СД2 ассоциировано с развитием структурных и функциональных изменений сердца, включая увеличение массы левого желудочка (ЛЖ), концен-

трическое ремоделирование ЛЖ и развитие диастолической дисфункции [3].

ХСН при СД2 имеет общие патогенетические механизмы с ДН, заключающиеся в развитии системного воспаления низкой интенсивности и акселерации процессов фиброза. В последнее время был открыт ряд биомаркеров, вовлеченных в данные процессы. Среди таких биомаркеров можно выделить галектин-3, ST-2, С-терминальные фрагменты проколлагена I типа (PICP), а также матриксные металлопротеиназы (ММР) и их тканевые ингибиторы (ТИМР) [4–7]. Целью данного исследования явилась оценка биомаркеров фиброза и эхокардиографических параметров у пациентов с СД2 без ХСН в зависимости от экскреции альбумина с мочой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

До проведения всех процедур исследования пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование были включены 42 пациента с СД2 без установленного диагноза ХСН, получавших стабильную сахароснижающую и антигипертензивную терапию в течение 3 мес до включения в исследование. Для исключения диагноза хронической сердечной недостаточности анализировалась медицинская документация включенных пациентов, а также проводился осмотр кардиолога. Критерии включения: женщины или мужчины в возрасте 40–75 лет с СД2, длительность СД2 больше 1 года, гликированный гемоглобин (HbA1c) 7,0–11,0%, стабильная сахароснижающая терапия, по крайней мере, в течение 12 нед до включения в исследование, терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистами рецепторов ангиотензина II (АРАII), длительность артериальной гипертензии (АГ) больше 1 года.

В исследование не включались пациенты с хронической болезнью почек недиабетического генеза, снижением СКФ <60 мл/мин/1,73м², альбумин/креатининовым соотношением (АКС) в разовой порции мочи >300 мг/г, значимой кардиоваскулярной патологией (гемодинамически значимые заболевания клапанов, ишемическая болезнь сердца, врожденные пороки сердца) и патологией печени, артериальной гипертензией с цифрами артериального давления (АД) $>140/90$ мм рт. ст., ожирением III степени. Пациенты были разделены в соответствии с АКС на группы: с нормальной альбуминурией (АКС <30 мг/г; $n = 24$) и с умеренным повышением альбуминурии (АКС = 30–300 мг/г; $n = 18$). В ходе исследования регистрировались подробные клинические данные исследуемой популяции: возраст, пол, продолжительность СД, АД, масса тела, рост с рас-

четом индекса массы тела (ИМТ). Пациентам выполнялась трансторакальная эхокардиография на аппарате Vivid 7 (GE, США) с использованием датчика 3,25 МГц в М-модальном и двухмерном режимах в стандартных эхокардиографических позициях.

Оценивались такие параметры, как фракция выброса по Симпсону (ФВ), конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО), конечно-систолический объем левого желудочка (КСО), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММ ЛЖ). Анализировалось отношение пиковых скоростей раннего трансмитрального кровотока и раннего диастолического движения митрального кольца (E/e') как показателя, отражающего наличие диастолической дисфункции. Образцы венозной крови и мочи собирались натощак. Для образцов венозной крови на биомаркеры использовались пробирки с этилендиаминтетрауксусной кислотой. Проводилась оценка концентрации гликированного гемоглобина (HbA1c), С-реактивного белка (СРБ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), креатинина с расчетом СКФ по формуле СКД-ЕРI. В образце мочи определялось АКС. HbA1c измерялся методом афинной хроматографии (Bio-Rad, США), норма – менее 6%; биохимические показатели (креатинин: норма – 53–106 мкмоль/л), липидный спектр (ЛПНП: норма – менее 3,0 ммоль/л, ЛПВП: норма – более 1,2 ммоль/л, ТГ: норма – менее 1,77 ммоль/л, СРБ: норма – менее 5,0 мг/л) – с использованием реактивов и анализатора Cobas Integra 400 plus (Roche, Франция). Иммуноферментным методом определялись галектин-3, ММР-9, ТИМР-1, ST-2 с использованием реактивов R&D System (США), PICP – с помощью реактивов Cloud-Clone Corporation. Для определения галектина-3, ST-2, PICP, ММР-9 и ТИМР-1 образцы крови центрифугировали в течение 10 мин при 2 000g после периода ожидания 30 мин. Образцы плазмы затем хранили при -80 °С до момента проведения определения концентрации биомаркеров в течение 3 мес.

Для статистического анализа данных использовалось программное обеспечение SPSS (версия 21.0, IBM Corp., Нью-Йорк, США). Расчет размера выборки осуществлялся по формуле $n = [A+B]^2 \times 2 \times SD^2/DIFF^2$. В качестве основной переменной был выбран галектин-3, поскольку имеются данные о его изменении у пациентов с альбуминурией. Для выявления различий на 5%-м уровне значимости с 80%-й мощностью, принимая стандартное отклонение равным 1,5, потребовалось 16 человек в каждую группу. Сравнение количественных переменных между выборками проводилось с использованием критерия

Манна – Уитни. Для оценки связи между изучаемыми переменными проводился корреляционный анализ с использованием критерия Спирмена. Количественные переменные представлены в виде медианы и межквартильного размаха $Me (Q_{25}; Q_{75})$, номинальные переменные – в виде $n (%)$. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании проведен анализ данных 42 пациентов: 24 пациента с нормальной экскрецией альбумина и 18 пациентов с умеренным повышением экскреции альбумина. Все пациенты получали терапию метформином в комбинации с иДПП-4 и (или) препаратами сульфонилмочевины. Демографические, клинические характеристики и лабораторные данные пациентов представлены в таблице. Не получено значимых различий между группами по возрасту,

полу, ИМТ, значениям гликированного гемоглобина, СКФ и липидов. Группы также не различались между собой по значениям таких биомаркеров, как P1CP, TIMP-1 и MMP-9. Концентрация галектина-3 была значимо выше в группе с умеренным повышением альбуминурии. Показатели NT-pro-BNP и ST-2 между группами значимо не различались. При сравнении эхокардиографических показателей группы не различались между собой, за исключением значений E/e' , которые были значимо выше в группе с умеренным повышением альбуминурии.

Наблюдалась значимая положительная корреляция между галектином-3 и АКС ($r = 0,783; p < 0,001$), а также галектином-3 и значениями E/e' ($r = 0,59; p = 0,001$). Не отмечено значимой корреляции между биомаркерами и такими параметрами, как гликированный гемоглобин, длительность диабета, пол, возраст, ИМТ.

Таблица

Характеристика пациентов			
Показатель	Группа с альбуминурией, $n = 18$	Группа без альбуминурии, $n = 24$	p
Возраст, лет, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	57 [50; 63]	51 [46; 60]	0,17
Пол, женский, $n (%)$	12 (66,7)	15 (62,5)	0,56
Курение, $n (%)$	6 (33,3)	5 (20,8)	0,23
Ретинопатия, $n (%)$	8 (44,4)	11 (45,8)	0,39
Длительность диабета, лет, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	6 [4; 8]	5 [2; 7]	0,62
Длительность АГ, лет, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	8 [5; 11]	9 [5; 11]	0,45
иАПФ/АРАП, $n (%)$	15 (83,3)	18 (75)	0,79
ИМТ, $кг/м^2$, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	31,4 [29,6; 34,9]	33 [30,7; 35,1]	0,33
НьА1с, %, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	8,2 [7,65; 8,7]	8,6 [7,25; 9,9]	0,75
Систолическое АД, мм рт. ст., $Me (Q_{25}; Q_{75})$	134,5 [126,1; 142,0]	129,2 [117,5; 135,9]	0,66
Диастолическое АД, мм рт. ст., $Me (Q_{25}; Q_{75})$	78,2 [75,2; 83,6]	75,6 [72,1; 79,2]	0,73
СКФ, мл/мин/1,73 $м^2$, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	95,3 [78,3; 100,1]	101,1 [87,4; 106,0]	0,46
СРБ, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	1,82 [0,44; 4,8]	1,65 [0,31; 6,51]	0,88
NT-pro-BNP, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	48,53 (24,53; 73,24)	30,8 [18,73; 65,23]	0,11
Галектин-3, нг/мл, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	13,6 [11,2; 15,1]	7,4 [6,7; 7,9]	<0,001
P1CP, нг/мл, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	164,7 [137,8; 188,8]	118,8 [105,3; 139,7]	0,2
TIMP-1, нг/мл, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	240,8 [155,7; 298,2]	208 [186,5; 239,5]	0,47
MMP-9, нг/мл, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	505,7 [382,3; 672,0]	410,5 [342,1; 535,4]	0,75
ST-2, нг/мл, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	16,4 [13,8; 20,9]	17,9 [14,7; 22,3]	0,71
ЛПНП, ммоль/л, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	2,38 (1,85; 2,79)	3,45 [2,64; 3,79]	0,08
ЛПВП, ммоль/л, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	1,1 [0,86; 1,28]	1,16 [0,91; 1,30]	0,68
Триглицериды, ммоль/л, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	2,58 [1,76; 2,98]	2,34 [1,65; 3,14]	0,28
ФВ, %, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	61 [55; 63]	61 [57; 63]	0,59
E/e' , $Me (Q_{25}; Q_{75})$	10 [9; 12,5]	8 [7; 9]	0,006
Индекс объема левого предсердия, $мл/м^2$, $M (Max-Min)$	49,4 [39,2–56,2]	42,8 [35,0–29,5]	0,03
КДО, мл, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	110 [98; 129]	119 [100; 133]	0,28
КСО, мл, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	40 [31; 48,5]	47 [28,5; 25,5]	0,21
ИММ ЛЖ, $г/м^2$, $Me (Q_{25}; Q_{75})$	105 [89; 120]	105 [84; 115]	0,65

Примечание. ИММ ЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным нашего исследования, концентрация галектина-3 значимо выше у пациентов с умеренным повышением альбуминурии, чем у пациентов с нормоальбуминурией. Синтез галектина-3 происходит в различных клетках и тканях организма, но уровень экспрессии достаточно вариабелен. Экспрессия галектина-3 активно идет в таких клетках, как макрофаги, тучные клетки, нейтрофилы, Т-клетки, эозинофилы, фибробласты и кардиомиоциты. Галектин-3 принимает участие в дифференцировке клеток, апоптозе, ангиогенезе и фиброгенезе. Галектин-3 вызывает пролиферацию фибробластов и активацию макрофагов. Активация макрофагов приводит к увеличению экспрессии интерлейкина (ИЛ) 4, ИЛ-13 и образованию внеклеточного матрикса. Также под действием галектина-3 увеличивается синтез трансформирующего фактора роста TGF β и различных типов коллагена [8].

Полученный нами результат позволяет предположить, что увеличение циркулирующего галектина-3 может играть роль в развитии и прогрессировании ДН. Независимая связь между уровнями галектина-3 и уровнем альбуминурии, особенно у пациентов с сохранной фильтрационной функцией почек, как в нашем исследовании, может также свидетельствовать об участии галектина-3 в профибротических процессах при ДН. Наши данные согласуются с результатами исследования М. Iacoviello и соавт. (2015), которое показало, что концентрации галектина-3 ассоциированы с повышенной экскрецией альбумина с мочой у пациентов с СД2 и ХСН [9].

Принимая участие в развитии фибротических изменений в почках, галектин-3 может влиять на прогрессирование как почечной, так и сердечной дисфункции. В нашем исследовании была выявлена взаимосвязь между повышенным уровнем галектина-3 и более высоким соотношением E/e', что, возможно, отражает вклад галектина-3 в развитие диастолической дисфункции, но, безусловно, не говорит о наличии причинно-следственных связей. Похожие данные были получены у пациентов с сердечной недостаточностью, причем уровень галектина-3 положительно коррелировал со степенью диастолической дисфункции [10, 11]. В нашем исследовании пациенты не имели ХСН, однако более высокие концентрации галектина-3 у пациентов с повышенной альбуминурией могут опосредованно отражать больший риск развития ХСН в дальнейшем [12]. Тем не менее на сегодняшний день роль галектина-3 остается противоречивой, а точный механизм повышенных концентраций галектина-3 в сыворотке при

ДН неясен [13]. Отражают ли сывороточные уровни галектина-3 его экспрессию именно в почках, или источником является сердце, или же это параллельные процессы – вопросы, на которые еще предстоит ответить.

Еще один из биомаркеров, который мы исследовали, – растворимый белок плазмы ST-2. В нашем исследовании не выявлено повышения концентрации ST-2 у пациентов с умеренной альбуминурией по сравнению с нормоальбуминурией. Вероятно, это связано с тем, что в исследование не включены пациенты с выраженной альбуминурией. В одном из шведских проспективных исследований показано, что у больных СД уровень ST2 значительно увеличивался в зависимости от степени альбуминурии. Выявлена связь между более высоким уровнем ST2 на ранних стадиях СД и развитием ДН в течение 10 лет [14]. Целесообразно дальнейшее изучение роли ST2 в патогенезе ДН для определения его прогностических свойств на более поздних стадиях ДН.

ДН ассоциирована с прогрессирующим накоплением компонентов экстрацеллюлярного матрикса, а в ряде исследований показано, что плазменные концентрации MMP-9 и TIMP-1 у пациентов СД2 выше, чем в контрольной группе пациентов без СД2 [15, 16]. Однако в нашем исследовании не отмечено значимого увеличения MMP-9 и TIMP-1 у пациентов с умеренным повышением альбуминурии по сравнению с пациентами с нормоальбуминурией. Сходные результаты были получены в исследовании G. Sakirca, F. Turgut (2018), в котором также анализировались различия в концентрациях MMP-9 и TIMP-1 у пациентов с СД2 в зависимости от уровня альбуминурии [16]. Также нами не отмечено значимых различий в концентрации P1CP между исследуемыми группами. В ранее проведенных исследованиях показано, что коллаген 1-го типа вовлечен в процессы гломерулярного склероза [17], а концентрация P1CP значимо выше у пациентов с выраженной экскрецией альбумина (АКС > 300 мг/г) по сравнению с пациентами с нормоальбуминурией [18]. Значимое повышение уровня P1CP у пациентов с выраженной альбуминурией и отсутствие повышения P1CP в группе пациентов с умеренным повышением альбуминурии, вероятно, связаны с менее распространенным характером гломерулярного склероза у изученных нами пациентов.

Более высокое АКС, по данным исследований, ассоциировано с развитием сердечной дисфункции у пациентов с СД2 [19, 20]. В нашем исследовании пациенты с повышенной экскрецией альбумина имели значимо большее соотношение E/e' и индекса объема левого предсердия по сравнению с пациентами с

нормоальбуминурией, что может отражать наличие потенциального риска развития ХСН в будущем. Нами не обнаружено значимых различий в показателях ИММ ЛЖ, КДО и КСО в исследуемых группах. Однако, по данным некоторых исследований, альбуминурия ассоциирована с развитием гипертрофии ЛЖ как у пациентов с артериальной гипертензией без СД2 [21], так и у пациентов с СД2 [22].

Наше исследование имеет ряд ограничений, поэтому полученные данные следует интерпретировать с осторожностью. Во-первых, в исследование было включено небольшое количество пациентов. Во-вторых, отсутствовала группа с выраженной экскрецией альбумина с мочой, в которой могло бы быть выявлено значимое повышение других маркеров фиброза. Кроме того, пациенты получали различные комбинации сахароснижающих и антигипертензивных препаратов с различными дозировками и длительностью приема, что может оказывать влияние на абсолютное значение исследуемых маркеров фиброза.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что пациенты с сохранной фильтрационной функцией почек, но наличием умеренного повышения альбуминурии имеют большие значения галектина-3, соотношения E/e' и индекса объема левого предсердия, чем пациенты с нормоальбуминурией. Выявленные изменения могут отражать более высокий риск развития хронической сердечной недостаточности в данной группе пациентов. Применимость измерения галектина-3 в оценке развития и прогрессирования как ДН, так и ХСН требует дальнейших проспективных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

- Satirapoj B., Adler S. Prevalence and management of diabetic nephropathy in Western countries. *Kidney Dis. (Basel)*. 2015; 1 (1): 61–70. DOI: 10.1159/000382028.
- De Boer I., Rue T., Hall Y. et al. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2011; 305 (24): 2532–2539. DOI: 10.1001/jama.2011.861.
- Gerstein H., Mann J., Yi Q. et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA*. 2001; 286 (4): 421–426. DOI: 10.1001/jama.286.4.421.
- Шаленкова М.А., Требунский К.С., Колосова К.С. Новый биомаркер галектин-3: возможности применения для диагностики и прогноза течения сердечно-сосудистых заболеваний и болезней почек. *Лечение и профилактика*. 2019; 9 (3): 47–52.
- Garcia-Fernandez N., Jacobs-Cachá C., Mora-Gutiérrez J. et al. Matrix metalloproteinases in diabetic kidney disease. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 9 (2): 472. DOI: 10.3390/jcm9020472.
- Bansal N., Zelnick L., Go A. et al. Cardiac Biomarkers and Risk of Incident Heart Failure in Chronic Kidney Disease: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *Journal of the American Heart Association*. 2019; 8 (21): e012336. DOI: 10.1161/JAHA.119.012336.
- Tan K., Cheung C., Lee A. et al. Galectin-3 is independently associated with progression of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2018; 61 (5): 1212–1219. DOI: 10.1007/s00125-018-4552-z.
- Zhong X., Qian X., Chen G., Song X. The role of galectin-3 in heart failure and cardiovascular disease. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2019; 46 (3): 197–203. DOI: 10.1111/1440-1681.13048.
- Iacoviello M., Aspromonte N., Leone M. et al. Galectin-3 serum levels are independently associated with microalbuminuria in chronic heart failure outpatients. *Res. Cardiovasc. Med*. 2015; 5 (1): e28952. DOI: 10.5812/cardiovascmed.28952.
- Shah R., Chen-Tournoux A., Picard M. et al. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* 2010; 12 (8): 826–832. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq091.
- Ansari U., Behnes M., Hoffmann J. et al. Galectin-3 reflects the echocardiographic grades of left ventricular diastolic dysfunction. *Ann. Lab. Med.* 2018; 38 (4): 306–315. DOI: 10.3343/alm.2018.38.4.306.
- Ho J.E., Liu C., Lyass A., Courchesne P., Pencina M.J., Vasan R.S., Larson M.G., Levy D. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012; 60 (14): 1249–1256. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.04.053.
- O'Seaghdha C., Hwang S., Ho J. et al. Elevated galectin-3 precedes the development of CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2013; 24 (9): 1470–1477. DOI: 10.1681/ASN.2012090909.
- Samuelsson M., Dereke J., Svensson M. et al. Soluble plasma proteins ST2 and CD163 as early biomarkers of nephropathy in Swedish patients with diabetes, 15–34 years of age: a prospective cohort study. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2017; 9: 41. DOI: 10.1186/s13098-017-0240-2.
- Abreu B.J., de Brito Vieira W.H. Metalloproteinase changes in diabetes. *Adv. Exp. Med Biol.* 2016; 920: 185–190. DOI: 10.1007/978-3-319-33943-6_17.
- Cakirca G., Turgut F. Serum matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9/ neutrophil gelatinase-associated lipocalin complex levels in patients with early-stage diabetic nephropathy. *Iranian Journal of Kidney Diseases*. 2018; 12 (5): 299–304.
- Duprez D.A., Gross M.D., Ix J.H. et al. Collagen biomarkers are associated with decline in renal function independently of blood pressure and other cardiovascular risk factors: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Study. *J. Hypertens.* 2019; 37 (12): 2398–2403. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002207.
- Matsushita K., van der Velde M., Astor B. et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010; 375 (9731): 2073–2081. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
- Duman D., Demirtunc R., Karadag B. et al. Association of albuminuria with impaired aortic elasticity and left ventricular diastolic dysfunction in type 2 diabetes. *Anadolu Kardiyol. Derg.* 2008; 8 (1): 10–15.

20. Swoboda P., McDiarmid A., Erhayiem B. et al. Diabetes mellitus, microalbuminuria, and subclinical cardiac disease: identification and monitoring of individuals at risk of heart failure. *J. Am. Heart Assoc.* 2017; 6 (7): e005539. DOI: 10.1161/JAHA.117.005539.
21. Wang T., Zhong H., Lian G. et al. Low-grade albuminuria is associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in patients with hypertension. *Kidney Blood Press. Res.* 2019; 44 (4): 590–603. DOI: 10.1159/000500782.
22. Jørgensen P., Biering-Sørensen T., Mogelvang R. et al. Presence of micro- and macroalbuminuria and the association with cardiac mechanics in patients with type 2 diabetes. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2018; 19 (9): 1034–1041. DOI: 10.1093/ehjci/jex231.

Сведения об авторах

Лебедев Денис Андреевич, врач-эндокринолог, мл. науч. сотрудник, лаборатория диабетологии, Институт эндокринологии, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0003-1808-1331.

Лаевская Мария Юрьевна, канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория диабетологии, Институт эндокринологии, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0003-0837-8385.

Бабенко Алина Юрьевна, д-р мед. наук, зав. лабораторией диабетологии, Институт эндокринологии, НМИЦ им. В.А. Алмазова, г. Санкт-Петербург. ORCID 0000-0002-0559-697X.

(✉) **Лебедев Денис Андреевич**, e-mail: doctorlebedev@yandex.ru

Поступила в редакцию 08.05.2020

Подписана в печать 28.12.2020