

Biomarkører for kardiovaskulær sygdom ved type 2-diabetes

Sara Kull Krogh¹, Andreas Andersen^{1,2}, Filip Krag Knop^{1,2,3} & Tina Vilsbøll^{1,2}

STATUSARTIKEL

1) Klinisk Metabolisk Fysiologi, Steno Diabetes Center København
 2) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet
 3) Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
 2019;181:VI0180711

Patienter med type 2-diabetes har en øget risiko for at få kardiovaskulær sygdom, der er den førende årsag til mortalitet og morbiditet hos denne patientgruppe [1]. Ved hjælp af etablerede værktøjer til kardiovaskulær risikostratificering, som f.eks. Framingham Risk Score (alder, køn, rygestatus, kolesterolniveau og blodtryk), kan man delvist identificere risikoindivider, men der er fortsat behov for yderligere redskaber til mere præcis diagnostik og monitorering af behandling [2]. Der foreligger stigende grad af evidens for, at patienter med type 2-diabetes har en meget heterogen risikoprofil, hvad angår kardiovaskulær sygdom [2-4]. For at undgå under- eller overbehandling vil det derfor være klinisk relevant med en forbedret risikostratificering af patienter med type 2-diabetes. I denne sammenhæng er biomarkører af stor interesse som et potentielt klinisk redskab [5, 6].

I denne artikel giver vi et overblik over udvalgte blodbårne kardiovaskulære biomarkører, som potentielt ved en simpel blodprøve kan anvendes klinisk med henblik på forbedret risikostratificering hos patienter med type 2-diabetes, således at det bliver muligt at tilbyde målrettet forebyggende behandling til de patienter, der har mest brug for det. De udvalgte biomarkører er velvaliderede og afspejler forskellige patologiske processer for kardiovaskulær sygdom: 1) myokardieskade og 2) inflammation. Biomarkørernes patofysiologiske oprindelse og fysiologiske virkning er opsummeret i henholdsvis **Figur 1** og **Tabel 1**.

HOVEDBUDSKABER

- ▶ Patienter med type 2-diabetes har en heterogen risikoprofil for udvikling af kardiovaskulær sygdom.
- ▶ N-terminal pro-B-type-natriuretisk peptid og højsensitiv kardiell troponin T er de bedst validerede biomarkører, der er associeret med øget risiko for hjertekar-sygdom hos patienter med type 2-diabetes.
- ▶ Ved klinisk anvendelse af velvaliderede biomarkører er der potentiale for bedre risikostratificering og intensiveret behandling af patienter, som har type 2-diabetes og høj risiko for kardiovaskulær sygdom.

BIOMARKØRER FOR MYOKARDIESKADE

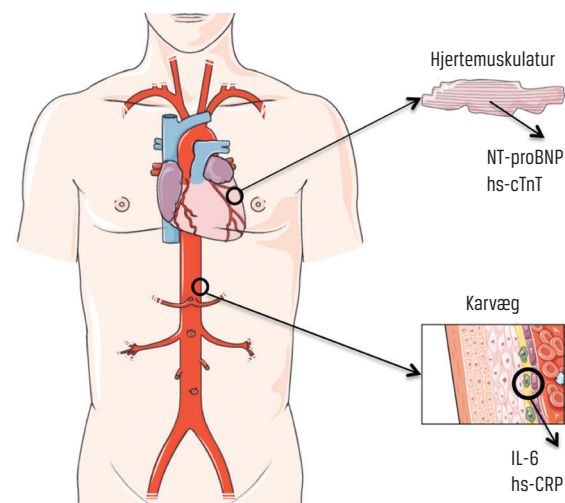
Biomarkører for myokardieskade frigives til blodbanen, når hjertet belastes eller ved skade på myokardiet. Særligt to markører i denne gruppe skiller sig ud, nemlig N-terminal pro-B-type-natriuretisk peptid (NT-proBNP) og højsensitiv kardiell troponin T (hs-cTnT), idet de gennem gentagne prospektive studier er påvist at prædikere kardiovaskulær sygdom hos patienter med type 2-diabetes [7]. De inddragede studier er opsummeret i **Tabel 2** og de overordnede resultater i **Tabel 3**.

N-terminal pro-B-type-natriuretisk peptid

NT-proBNP er den inaktive metabolit af proBNP, der udskilles fra myokardiet, når hjertet belastes, som f.eks. ved dilatation eller hypoksisk tilstand i ventriklerne. NT-proBNP har en betydeligt længere halveringstid end BNP, hvorfor NT-proBNP er en mere stabil biomarkør. NT-proBNP har vist prognostisk værdi for kardiovaskulær sygdom blandt patienter med type 2-diabetes både med og uden kendt kardiovaskulær sygdom [8-10, 13].

FIGUR 1

Skematisk illustration af biomarkørernes patofysiologiske oprindelse.



hs-cTnT = højsensitiv kardiell troponin T; hs-CRP = højsensitivt C-reaktivt protein; IL-6 = interleukin-6; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type-natriuretisk peptid.

I ARIC-studiet, hvori man inkluderede 1.510 patienter, der havde diabetes uden kendt hjertesvigt, koronarsygdom eller apopleksi, fandt man, at et øget niveau af NT-proBNP var en uafhængig prädiktor for fatal og nonfatal kardiovaskulær sygdom efter en medianopfølgningstid på 13,1 år [13]. Sammenlignelige fund blev gjort i en *nested* case-kohorteundersøgelse fra ADVANCE-studiet med en opfølgningstid på fem år [11]. Her fandt man blandt 3.862 patienter med type 2-diabetes en øget risiko for myokardieinfarkt, apopleksi og kardiovaskulær mortalitet med en *hazard ratio* på 1,77 (95% konfidens-interval: 1,56-2,01) for stigning svarende til en standarddeviation i NT-proBNP. Bemærkelsesværdigt er det endvidere, at NT-proBNP har vist større prognostisk værdi for kardiovaskulær sygdom hos patienter med type 2-diabetes end 22 andre kendte kardiovaskulære biomarkører [23]. Ligeledes har man i store kardiovaskulære studier (SAVOR-TIMI, EXAMINE og ELIXA) påvist, at NT-proBNP er uafhængigt associeret med kardiovaskulær sygdom i populationer, der har type 2-diabetes og kardiovaskulære komplikationer eller flere risikofaktorer herfor [8-10]. Om NT-proBNP vil kunne ændre behandlingsalgoritmen for patienter med type 2-diabetes, er stadig ikke besvaret, men PONTIAC-studiet har vist potentialet [15]. I dette studie blev 300 patienter, der havde type 2-diabetes uden kardiovaskulær sygdom og et højt niveau af NT-proBNP, randomiseret til enten standardbehandling eller aggressiv behandling med beta-blokkere og renin-angiotensin-antagonister, hvoraf sidstnævnte resulterede i en signifikant reduktion i indlæggelse og mortalitet af kardiovaskulær årsag [15].

Højsensitiv kardiell troponin T

cTnT er en del af troponinkomplekset, som regulerer muskelkontraktionen i myokardiet. Det udskilles ligesom troponin I til blodbanen ved skade på hjertets myocytter, og kardielle troponiner er veletablerede biomarkører i diagnostikken af akut koronart syndrom [24]. At det er højsensitive målemetoder, der anvendes i følgende studier, skyldes, at man med disse er i stand til at detektere cTnT i lave områder, og at de har lav variation ved høje værdier. I et studie, hvor man testede 42 validerede biomarkører med association til kardiovaskulær sygdom hos patienter med type 2-diabetes, viste hs-cTnT sig at være en solid markør til forbedring af den kardiovaskulære risikoklassifikation [22]. I et case-kohortestudie med 512 kvinder med type 2-diabetes og 564 kvinder uden diabetes fandt man et øget niveau af hs-cTnT blandt patienterne med type 2-diabetes [25]. Desuden fandt man i dette studie, at risikoen for myokardieinfarkt, apopleksi eller kardiovaskulær mortalitet var 76% højere hos de patienter, der havde et målbart øget niveau af hs-cTnT, end hos de patienter, hvor niveauet ikke var målbart. I ARIC-studiet fandt man lige-

TABEL 1

Biomarkørernes fysiologiske virkning.

Biomarkør	Virkningsmekanisme
Generelt	En biomarkør er en målbar indikator for at evaluere normale biologiske processer, sygdomsfremkaldende processer eller farmakologiske reaktioner
NT-proBNP	Produceres og udskilles til blodbanen fra myocytter i hjertets ventrikler når hjertet belastes og hjertevæggen strækkes som f.eks. ved ventrikeldilatation som følge af øget <i>preload</i> eller <i>afterload</i> eller ved ventrikelhypertrofi Udskillelse af natriuretiske peptider fører til vasodilatation, øget diurese via øget glomerulær filtration og nedsat reabsorption i nyrene hvilket i sidste ende reducerer hjertets belastning
hs-cTnT	En del af et troponinkompleks lokaliseret på hjertemuskelcellernes tynde filamenter der er med til at regulere hjertemusklens kontraktion Udskilles til blodbanen ved skade på myokardiet Anvendes i dag i diagnostikken af akut koronar syndrom til at skelne mellem akut myokardieinfarkt og ustabil angina pectoris Niveauet af er positivt korreleret med infarktstørrelsen
IL-6	Et cytokin, der produceres bl.a. af endotelceller, immunsystemets celler og glatte muskelceller som respons på inflammation og arteriosklerose Bevirker bl.a. rekruttering af immunsystemets celler ind i arteriosklerotiske plaques og aktivering af leverens produktion af CRP
hs-CRP	En akutfasereaktant der produceres primært af leverceller som respons på vævsnekrosefaktorer og cytokiner bl.a. IL-6 Det menes ikke at have en direkte effekt på udvikling af arteriosklerose

hs-CRP = højsensitivt C-reaktivt protein; hs-cTnT = højsensitiv kardiell troponin T; IL = interleukin; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type-natriuretisk peptid.

ledes et øget niveau af hs-cTnT blandt deltagerne med diabetes, hvilket var en uafhængig prädiktor for kardiovaskulær morbiditet og mortalitet [13, 26]. *Resl et al* bekræftede i et prospektivt studie med 746 patienter med type 2-diabetes efter en opfølgningstid på 60 måneder, at hs-cTnT var en uafhængig prädiktor for kardiovaskulær morbiditet og mortalitet. Dette var tillige uafhængigt af NT-proBNP samt konventionelle risikofaktorer som alder, køn, nyrefunktion, kolesterollniveau, hæmoglobin A1c og blodtryk [14]. I et nyligt publiceret studie med 1.049 patienter, der havde type 2-diabetes og var i alderen 60-75 år, fandt man efter otte års opfølgning, at hs-cTnT var den stærkeste uafhængige prädiktor for kardiovaskulær sygdom ud af syv udvalgte biomarkører heriblandt NT-proBNP [16]. Det viste sig, at hs-cTnT havde en større prognostisk værdi end etablerede konventionelle risikofaktorer [16]. Der mangler fortsat randomiserede kontrollerede kliniske studier, hvor man undersøger, om hs-cTnT vil kunne ændre behandlingsalgoritmen for patienter med type 2-diabetes.

INFLAMMATORISKE BIOMARKØRER

Meget tyder efterhånden på, at kronisk *low-grade*-inflammation spiller en væsentlig rolle i patogenesen for arteriosklerose hos patienter med type 2-diabetes [12]. Blandt inflammatoriske biomarkører er interleukin

TABEL 2

Studier der har evalueret de inkluderedes biomarkørers anvendelighed til kardiovaskulær risikostratificering af patienter med type 2-diabetes.

Reference	Design/ opfølgningstid, mdr.	Patienter, n	Effekt mål	Associationsmål, middel (95% KI)	Effekt på reklassificering, middel (95% KI)
SAVOR-TIMI 53 [8]	Sekundæranalyse af RCT/median 25,2	12.310	Myokardieinfarkt/iskæmisk apopleksi/hjertesvigt/kardiovaskulær mortalitet	<i>Nonfatale kardiovaskulære events</i> hs-cTnT: AHR = 2,19 (1,87-2,56) NT-proBNP: AHR = 2,44 (2,07-2,88) hs-CRP: AHR = 1,37 (1,20-1,56)	<i>Nonfatale kardiovaskulære events</i> hs-cTnT: NRI = 0,52 (0,46-0,59) NT-proBNP: NRI = 0,19 (0,13-0,26) Hs-CRP: NRI = 0,19 (0,12-0,26)
ELIXA [9]	Sekundæranalyse af RCT/median 26	5.525	Myokardieinfarkt/hjertesvigt/apopleksi/kardiovaskulær mortalitet/mortalitet	Kardiovaskulær mortalitet: NT-proBNP: HR = 1,82	Kardiovaskulær mortalitet: NT-proBNP: NRI = 0,31 (0,22-0,37)
EXAMINE [10]	Sekundæranalyse af RCT/median 19,6	5.224	Myokardieinfarkt/apopleksi/kardio-vaskulær mortalitet	NT-proBNP: AHR = 6,23 (4,07-9,55) ved forhøjet niveau efter 6 mdr.	-
ADVANCE [11, 12]	<i>Nested case-kontrol</i> /median 60	3.862	Myokardieinfarkt/apopleksi/kardiovaskulær mortalitet/retinopati/nefropati	<i>Nonfatale makrovaskulære events</i> NT-proBNP: AHR = 1,95 (1,72-2,20) Hs-cTnT: AHR = 1,50 (1,36-1,65) Hs-CRP: AHR = 1,09 (0,99-1,19) IL-6: AHR = 1,31 (1,19-1,43)	<i>Nonfatale makrovaskulære events</i> NT-proBNP: NRI = 0,386 (0,27-0,51) Hs-cTnT: NRI = 0,47 (0,35-0,59) NT-proBNP + hs-cTnT: NRI = 0,41 (0,30-0,53) Hs-CRP: NRI = 0,01 (-0,12-0,13) IL-6: NRI = 0,20 (0,07-0,32)
ARIC [13]	Prospektivt studie/median 157,2	1.510 ^a	Myokardieinfarkt/hjertesvigt/apopleksi/kardio-vaskulær mortalitet	NT-proBNP: AHR = 1,61 (1,29-1,99) Hs-cTnT: AHR = 1,96 (1,57-2,46)	NT-proBNP: NRI = 0,09 (0,03-0,16) Hs-cTnT: NRI = 0,07 (0,00-0,15) NT-proBNP + hs-cTnT: NRI = 0,16 (0,07-0,22)
Resl et al [14]	Prospektivt studie/60	746	Myokardieinfarkt/hjertesvigt/ klinisk aarytmi/apopleksi/ TCI/underekstremitets iskæmi/kardiovaskulær mortalitet	Hs-cTnT: AHR = 1,43 (1,13-1,82) NT-proBNP: AHR = 1,45 (1,26-1,66)	NT-proBNP + hs-cTnT: NRI = 0,334 (0,16-0,51)
PONTIAC [15]	Prospektivt randomiseret interventionsstudie/24	268	Indlæggelse eller død af kardiovaskulær årsag Patienterne havde et højt niveau af NT-proBNP og ingen kardiell historik Patienterne blev randomiseret til standard-behandling eller intensiveret behandling med renin-angiotensin-antagonister og betablokkere	HR = 0,351 (0,127-0,975) for den intensivt behandlede gruppe	-
Edinburgh Type 2 Diabetes Study [16]	Prospektivt studie/96	1.049	Myokardieinfarkt/TCI/apopleksi/koronar intervention	Hs-cTnT: AOR = 1,35 (1,13-1,61) NT-proBNP: AOR = 1,23 (1,02-1,49)	Hs-cTnT: NRI = 0,006 (p = 0,09) NT-proBNP: NRI = -0,007 (p = 0,81)
ESTHER [17]	Prospektivt studie/median 60	1.071 ^a	Myokardieinfarkt/apopleksi/kardiovaskulær mortalitet	IL-6: AHR = 1,90 (1,06-3,40)	IL-6 bidrager ikke yderligere til risikostratificering sammenlignet med Framingham Risk Score
U.K. Prospective Cohort Studies [18]	Prospektivt studie/median 93	1.283 ^a	Kardiovaskulær mortalitet	Hs-CRP: HR = 1,54 (1,28-1,85)	Hs-CRP bidrager ikke yderligere til risikostratificeringen sammenlignet med etablerede risikofaktorer
Casale Monferrato Study [19]	Prospektivt studie/median 64,8	2.381	Mortalitet/kardiovaskulær mortalitet	<i>Kardiovaskulær mortalitet</i> Hs-CRP: AHR = 1,62 (1,13-2,33)	Hs-CRP bidrager ikke yderligere til risikostratificeringen sammenlignet med etablerede risikofaktorer
Soinio et al [20]	Prospektivt studie/84	1.045	Nonfatalt myokardieinfarkt/kardiovaskulær mortalitet	Hs-CRP: ARR = 1,72 (1,23-2,41)	-
Ofstad et al [21]	Prospektivt studie/median 103,2	132	Myokardieinfarkt/apopleksi/ustabil angina pectoris/mortalitet	IL-6: AHR = 2,9 (1,3-6,3)	IL-6: NRI = 0,43 (p = 0,001)
Looker et al [22]	<i>Nested case-kontrol</i> /cases: 38,4, kontroller: 78	2.310	Akut koronar syndrom/apopleksi	NT-proBNP: AOR = 1,69 (1,47-1,95) Hs-cTnT: AOR = 1,29 (1,11-1,51) IL-6: AOR = 1,13 (1,02-1,25).	-
SMART og EPIC-NL [23]	2 prospektive studier/110,4 og 135,6	1.002	Myokardieinfarkt/apopleksi/kardio-vaskulær mortalitet	NT-proBNP var den bedst associerede biomarkør ud af de 23 udvalgte biomarkører	<i>SMART</i> NT-proBNP: NRI = 0,27 (0,10-0,44) <i>EPIC</i> NT-proBNP: NRI = 0,50 (0,26-0,76)

AHR = justeret *hazard ratio*; AOR = justeret oddsratio; ARR = justeret relativ risiko; HR = *hazard ratio*; hs-CRP = højsensitiv C-reaktivt protein; hs-cTnT = højsensitiv kardiell troponin T; IL = interleukin; KI = konfidensinterval; NRI = nettoreklassificeringsindeks; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type-natriuretisk peptid; RCT = randomiseret kontrolleret forsøg; TCI = transitorisk cerebral infarkt.

a) Der er ikke differentieret mellem type 1- og type 2-diabetes i denne population.

(IL)-6 og højsensitivt C-reaktivt protein (hs-CRP) de grundigst undersøgte og bedst validerede biomarkører hos patienter med type 2-diabetes (Tabel 2 og Tabel 3).

Interleukin-6

IL-6 er et cytokin, der produceres af bl.a. endotelceller, glatte muskelceller og immunsystemets celler som respons på arteriosklerose og inflammation [27]. I det prospektive ESTHER-studie fandtes niveauet af IL-6 hos 1.071 patienter med diabetes at være uafhængigt associeret med øget risiko for myokardieinfarkt, apopleksi og kardiovaskulær mortalitet efter en medianopfølgningstid på fem år [17]. Det førte dog ikke til en stærkere risikostratificering at tilføje IL-6 til Framingham Risk Score. I modsætning hertil viste *Lowe et al* i et case-kontrol-studie med 3.865 patienter med type 2-diabetes og kendt kardiovaskulær sygdom eller kendte risikofaktorer, at IL-6 var en stærk uafhængig prædikator for kardiovaskulær morbiditet og mortalitet, der signifikant forbedrede den prognostiske værdi ud over traditionelle risikofaktorer [12]. Dette er yderligere vist i et prospektivt studie med 132 patienter med type 2-diabetes efter en gennemsnitlig opfølgning på 8,6 år [21].

Højsensitivt C-reaktivt protein

CRP er en akutfasereaktant, der produceres primært af leverceller som respons på cytokinstimulation fra bl.a. IL-6 [28]. Den prognostiske værdi af hs-CRP er kontroversiel både blandt personer uden diabetes og især blandt patienter med diabetes. I et prospektivt studie med 1.045 patienter med type 2-diabetes fandt man efter syv års opfølgning, at niveauet af hs-CRP var associeret med kardiovaskulær mortalitet uafhængigt af traditionelle risikofaktorer [20]. Ligeledes viste *Bruno et al* i et andet stort prospektivt studie, at hs-CRP var associeret med øget risiko for mortalitet og kardiovaskulær mortalitet blandt patienter med type 2-diabetes efter fem års opfølgning [19]. Derimod fandt man i en stor samlet kohorte med 25.979 deltagere, heriblandt 1.283 patienter med diabetes, at hs-CRP kun beskedent kunne forbedre den kardiovaskulære risikostratificering sammenlignet med traditionelle risikofaktorer [18]. Endelig har man i ADVANCE-studiet fundet en association mellem hs-CRP og kardiovaskulær morbiditet og mortalitet, der dog ikke tilføjede yderligere prognostisk værdi til de etablerede risikofaktorer [12], hvilket også var gældende i SAVOR-TIMI-studiet, hvor hs-CRP fandtes at være svagere associeret end NT-proBNP og hs-cTnT [8].

KOMBINATION AF BIOMARKØRER

Da ovenstående udvalgte biomarkører udgør forskellige patologiske processer i kardiovaskulær sygdom, vil en kombination af flere biomarkører potentielt for-

TABEL 3

Oversigt over biomarkørernes anvendelighed til kardiovaskulær risikostratificering af patienter med type 2-diabetes.

Biomarkør	Uafhængig prædiktation af kardiovaskulær	
	sygdom	mortalitet
NT-proBNP	+	+
hs-cTnT	+	+
hs-CRP	+/-	+/-
IL-6	+/-	+/-

hs-CRP = højsensitivt C-reaktivt protein; hs-cTnT = højsensitivt kardielt troponin T;

IL = interleukin; NT-proBNP = N-terminal pro-B-type-natriuretisk peptid.

bedre den kardiovaskulære risikostratificering [29]. I ADVANCE-studiet fandt man over fem års opfølgning, at en kombination af NT-proBNP og hs-cTnT gav den maksimale prognostiske værdi for kardiovaskulær morbiditet og mortalitet [11]. Ligeledes fandt man i ARIC-studiet, at kombinationen af NT-proBNP og hs-cTnT tilføjede en model bestående af klassiske risikofaktorer øgede den prognostiske værdi signifikant i forhold til en model bestående af traditionelle risikofaktorer alene [13].

DISKUSSION

Implementering af biomarkører vil potentielt kunne forbedre den kardiovaskulære risikostratificering blandt patienter med type 2-diabetes. Særligt biomarkørerne for myokardieskade, NT-proBNP og hs-cTnT har vist deres potentiale i store prospektive, randomiserede kliniske studier.

At der ikke entydigt er evidens for, at IL-6 og hs-CRP bidrager med yderligere prognostisk værdi end de allerede anvendte risikomarkører, kan skyldes, at den generelt øgede *low grade*-inflammation blandt patienter med type 2-diabetes kamuflerer deres anvendelighed til prædiktation af kardiovaskulær sygdom.

I de pågældende studier er der en række begrænsninger, der må tages i betragtning vedrørende deres kliniske anvendelse. I mange af studierne har man udelukkende inkluderet højrisikoindivider med flere risikofaktorer for kardiovaskulær sygdom. Samme associationer gør sig ikke nødvendigvis gældende blandt patienter, der har type 2-diabetes og lavere kardiovaskulær risiko. Derudover kan forskellige metoder til måling af biomarkørerne skabe variation i deres niveauer. Hs-cTnT anses for at have et robust *assay*, hvorimod den ideelle håndtering af NT-proBNP endnu ikke er etableret. Endelig er der for IL-6 døgnvariation, som man ikke i alle inkluderede studier har taget i betragtning [7]. For NT-proBNP og IL-6 har dette resulteret i

forskellige skæringsniveauer til skelnen mellem høj og lav risiko.

Ved anvendelse af biomarkører i klinikken er det rpelevant at tage i betragtning, at en række kliniske tilstande kan påvirke niveauet. Herunder kan nyreinsufficiens øge niveauet af hs-cTnT, og atrieflimren kan øge niveauet af NT-proBNP. I de fleste af ovenstående studier er der justeret for nyrefunktion, og i ARIC-studiet er der justeret for ekg-forandringer, uden at associationerne er svækket [13].

PERSPEKTIVER

Kardiovaskulære biomarkører kan potentielt være et stærkt klinisk værktøj til optimering af risikostratificeringen af patienter med type 2-diabetes. På baggrund af foreliggende studier har NT-proBNP efterfulgt af hs-cTnT størst uafhængig prognostisk værdi, men en kombination af flere forskellige biomarkører ser ud til at have additiv prognostisk værdi. NT-proBNP har i PONTIAC-studiet vist potentiale til at kunne ændre behandlingsalgoritmen for patienter med type 2-diabetes, men der mangler fortsat større kliniske studier med længere opfølgningstid, for at man kan validere potentialet og implementere biomarkøren i klinisk praksis [30]. Dette gælder ligeledes for de øvrige biomarkører, men på længere sigt vil de forhåbentlig indgå i en mere individualiseret behandling af patienter med type 2-diabetes.

SUMMARY

Sara Kull Krogh, Andreas Andersen, Filip Krag Knop & Tina Vilsbøll:

Biomarkers of cardiovascular disease in patients with Type 2 diabetes

Ugeskr Læger 2019;181:V10180711

Patients with Type 2 diabetes have an increased risk of cardiovascular disease. However, there exists a considerable heterogeneity in cardiovascular risk in this patient population. A heterogeneity, which may escape the predictive capability of established clinical risk scores. In this context, cardiovascular biomarkers are of significant interest as potential clinical tools to guide risk stratification of patients. Studies have identified N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and high-sensitivity cardiac troponin T of particular potential in patients with Type 2 diabetes.

KORRESPONDANCE: Tina Vilsbøll.

E-mail: tina.vilsboell.lauritsen.01@regionh.dk

ANTAGET: 20. december 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 18. februar 2019

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterne ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Sarwar N, Gao P, Seshasai SR et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010;375:2215-22.
2. Coleman RL, Stevens RJ, Retnakaran R et al. Framingham, SCORE, and DECODE risk equations do not provide reliable cardiovascular risk estimates in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1292-3.
3. Howard BV, Best LG, Galloway JM et al. Coronary heart disease risk equivalence in diabetes depends on concomitant risk factors. *Diabetes Care* 2006;29:391-7.
4. Paynter NP, Mazer NA, Pradhan AD et al. Cardiovascular risk prediction in diabetic men and women using hemoglobin A1c vs diabetes as a high-risk equivalent. *Arch Int Med* 2011;171:1712-8.
5. Retnakaran R. Novel biomarkers for predicting cardiovascular disease in patients with diabetes. *Can J Cardiol* 2018;34:624-31.
6. Berezin AE. Cardiac biomarkers in diabetes mellitus: new dawn for risk stratification? *Diabetes Metab Syndr* 2017;11(suppl 1):S201-S208.
7. Baldassarre MPA, Andersen A, Consoli A et al. Cardiovascular biomarkers in clinical studies of type 2 diabetes. *Diabet Obes Metab* 2018;20:1350-60.
8. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Prognostic implications of biomarker assessments in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:989-98.
9. Wolsk E, Claggett B, Pfeffer MA et al. Role of B-type natriuretic peptide and N-terminal prohormone BNP as predictors of cardiovascular morbidity and mortality in patients with a recent coronary event and type 2 diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e004743.
10. Jarolim P, White WB, Cannon CP et al. Serial measurement of natriuretic peptides and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes in the EXAMINE Trial. *Diabet Care* 2018;41:1510-5.
11. Hillis GS, Welsh P, Chalmers J et al. The relative and combined ability of high-sensitivity cardiac troponin T and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide to predict cardiovascular events and death in patients with type 2 diabetes. *Diabet Care* 2014;37:295-303.
12. Lowe G, Woodward M, Hillis G et al. Circulating inflammatory markers and the risk of vascular complications and mortality in people with type 2 diabetes and cardiovascular disease or risk factors: the ADVANCE study. *Diabetes* 2014;63:1115-23.
13. Gori M, Gupta DK, Claggett B et al. Natriuretic peptide and high-sensitivity troponin for cardiovascular risk prediction in diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabet Care* 2016;39:677-85.
14. Resl M, Clodi M, Vila G et al. Targeted multiple biomarker approach in predicting cardiovascular events in patients with diabetes. *Heart* 2016;102:1963-8.
15. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1365-72.
16. Price AH, Weir CJ, Welsh P et al. Comparison of non-traditional biomarkers, and combinations of biomarkers, for vascular risk prediction in people with type 2 diabetes: The Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Atherosclerosis* 2017;264:67-73.
17. Herder C, Schottker B, Rothenbacher D et al. Interleukin-6 in the prediction of primary cardiovascular events in diabetes patients: results from the ESTHER study. *Atherosclerosis* 2011;216:244-7.
18. Kengne AP, Batty GD, Hamer M et al. Association of C-reactive protein with cardiovascular disease mortality according to diabetes status: pooled analyses of 25,979 participants from four U.K. prospective cohort studies. *Diabetes Care* 2012;35:396-403.
19. Bruno G, Fornengo P, Novelli G et al. C-reactive protein and 5-year survival in type 2 diabetes: the Casale Monferrato Study. *Diabetes* 2009;58:926-33.
20. Soinio M, Marniemi J, Laakso M et al. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease mortality in patients with type 2 diabetes: a 7-year follow-up study. *Diabetes Care* 2006;29:329-33.
21. Ofstad AP, Gullestad L, Orvik E et al. Interleukin-6 and activin A are independently associated with cardiovascular events and mortality in type 2 diabetes: the prospective Asker and Baerum Cardiovascular Diabetes (ABCD) cohort study. *Cardiovasc Diabet* 2013;12:126.
22. Looker HC, Colombo M, Agakov F et al. Protein biomarkers for the prediction of cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2015;58:1363-71.
23. van der Leeuw J, Beulens JW, van Dieren S et al. Novel biomarkers to improve the prediction of cardiovascular event risk in type 2 diabetes mellitus. *J Am Heart Assoc* 2016;5:e003048.
24. Streng AS, de Boer D, van der Velde J et al. Posttranslational modifications of cardiac troponin T: an overview. *J Mol Cell Cardiol* 2013;63:47-56.
25. Everett BM, Cook NR, Magnone MC et al. Sensitive cardiac troponin T assay and the risk of incident cardiovascular disease in women with and without diabetes mellitus: the Women's Health Study. *Circulation* 2011;123:2811-8.

26. Rubin J, Matsushita K, Lazo M et al. Determinants of minimal elevation in high-sensitivity cardiac troponin T in the general population. *Clin Biochem* 2016;49:657-62.
27. Hartman J, Frishman WH. Inflammation and atherosclerosis: a review of the role of interleukin-6 in the development of atherosclerosis and the potential for targeted drug therapy. *Cardiol Rev* 2014;22:147-51.
28. Di Napoli M, Elkind MS, Godoy DA et al. Role of C-reactive protein in cerebrovascular disease: a critical review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2011;9:1565-84.
29. Yanglu Zhao M. A new risk score for complications of type 2 diabetes mellitus – is it ready for the next diabetes guidelines? *Am Coll of Cardiol* 2018.
30. Felker GM, Ahmad T. Natriuretic peptides and primary prevention: the new world? *J Am Coll Cardiol* 2013;62:1373-5.