

Артериальная гипертензия и метаболический синдром

Т.Н. Мудрицкая

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, Симферополь

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром

По данным многочисленных эпидемиологических исследований в индустриальных странах распространенность метаболического синдрома (МС) среди взрослого населения достигает 15-20%. Первое определение МС представлено в 1999г Всемирной организацией здравоохранения. Предлагалось устанавливать принадлежность к МС при наличии гипергликемии и/или инсулинорезистентности в сочетании с двумя следующими нарушениями: артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, центральное ожирение и микроальбуминурия [17]. В 2001 г Национальная образовательная программа по холестерину (NCEP ATP III) представила новое определение МС, которое в настоящее время считается наиболее общепринятым [6]. NCEP ATP III для диагностики МС в клинико-амбулаторных условиях рекомендуют следующие критерии:

- **Абдоминальное ожирение**, которое характеризуется увеличением окружности талии 102 см у мужчин и у 88 см у женщин;

- **Атерогенная дислипидемия** – повышение уровня триглицеридов ≥ 150 мг/дл ($\geq 1,7$ ммоль/л) и снижение концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) 40 мг/дл (1,03 ммоль/л) у мужчин и 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) у женщин. Кроме того, в понятие атерогенной дислипидемии входит увеличение уровня аполипопротеина В и появление мелких частиц липопротеидов низкой плотности;

- **Артериальная гипертензия** – уровень АД $\geq 130/85$ мм рт. ст.;

- **Инсулинорезистентность** тесно ассоциирующаяся с другими метаболическими факторами риска. Проявляется инсулинорезистентность нарушением толерантности к глюкозе и в конечном итоге приводит к формированию сахарного

диабета 2 типа. Эксперты NCEP ATP III включили в критерии диагноза МС лишь определение гликемии натощак ≥ 110 мг/дл ($\geq 6,1$ ммоль/л), посчитав, что проведение пробы с пероральной нагрузкой глюкозой связано с дополнительными затратами и неудобствами.

МС может быть диагностирован при наличии, по крайней мере, 3 из 5 критериев, но не двух.

Предположения о взаимосвязи АГ с нарушениями липидного и углеводного обмена высказывались неоднократно. М. Reaven впервые сформулировал концепцию МС, объединив комбинацию признаков АГ, дислипидемии, инсулинорезистентности, и выделил инсулинорезистентность как основное патогенетическое звено [14]. Впоследствии его стали называть синдромом инсулинорезистентности. Под инсулинорезистентностью следует понимать нарушение биологического действия инсулина, сопровождающееся снижением потребления глюкозы тканями и приводящее к хронической компенсаторной гиперинсулинемии [1].

Инсулинорезистентность обладает тканевой специфичностью, главным образом это касается скелетных мышц. В развитии инсулинорезистентности определенную роль играют генетические факторы. Установлено, что в развитии нарушений чувствительности к инсулину могут иметь значение мутации генов субстрата инсулинового рецептора, гликогенсинтазы, инсулинчувствительной липазы, 3-адренорецепторов, фактора некроза опухоли - (ФНО- α), и дефекты молекул белков, передающих сигнал инсулина-ингибитора тирозинкиназы инсулинового рецептора и снижение активности внутриклеточных транспортеров глюкозы GLUT-4 в мышечной ткани. Снижение утилизации глюкозы в скелетных мышцах и усиление глюконеогенеза в печени

приводит к гипергликемии. В свою очередь, β -клетки поджелудочной железы увеличивают синтез и секрецию инсулина, чтобы компенсировать гипергликемию, вызывая развитие системной гиперинсулинемии. Повышенная концентрация инсулина в сыворотке крови в жировой ткани стимулирует липолиз и способствует увеличению образования свободных жирных кислот (СЖК).

Оценка инсулинорезистентности

- Классическим методом измерения резистентности тканей к инсулину является эугликемический гиперинсулинемический «клемп»-тест – определение концентрации секретируемого в организме, необходимого для поддержания нормогликемии при постоянной внутривенной инфузии глюкозы.

- Пероральный тест толерантности к глюкозе – определение иммунореактивного инсулина до и после нагрузки глюкозой.

- Определение индекса НОМА - инсулин плазмы натощак (мкЕД/мл) $\times$ глюкоза (ммоль/л)/22,3 (%).

Метаболический синдром и АГ

Взаимосвязь МС и АГ подтверждена многочисленными исследованиями. Классическое эпидемиологическое Фраммингемское исследование установило четкую связь АГ с возрастом и увеличением массы тела. По данным этого исследования, впервые выявленная АГ в 70% случаев сочетается с ожирением и избыточной массой тела [10]. У больных с манифестной формой инсулинорезистентности, сахарным диабетом риск развития ИБС и ишемического инсульта повышен в 3 раза, при присоединении АГ риск со-

судистых осложнений увеличивается еще в 2-3 раза.

Патогенез АГ при инсулинорезистентности

Согласно современным представлениям патогенез развития АГ при инсулинорезистентности связан с гиперинсулинемией. Избыток инсулина может повышать АД через следующие механизмы:

- стимулирует активность симпатoadrenalной системы, что ведет к вазоконстрикции;
- стимулирует активность ренин-ангиотензиновой системы;
- активирует пролиферативные процессы в гладкомышечных клетках сосудов и сердечной мышце;
- повышает реабсорбцию натрия в проксимальных и дистальных канальцах нефронов, что способствует удержанию жидкости и развитию гиперволемии;
- регулирует трансмембранный транспорт ионов, блокируя Na^+ , K^+ и Ca^{2+} -АТФазу, увеличивает концентрацию Na^+ , Ca^{2+} и снижает K^+ , что способствует повышению чувствительности сосудистой стенки к прессорным воздействиям.

Патогенез АГ при ожирении

При ожирении механизмы развития АГ остаются не ясными. Установлено, что отложение жировой клетчатки в абдоминальной области может инициировать развитие инсулинорезистентности [9]. В кровотоке при висцеральном ожирении через систему воротной вены поступает избыточное количество СЖК. Повышение уровня СЖК в портальном и системном кровотоке вызывает ряд нарушений углеводного и жирового обмена, изменения фибринолиза и функции эндотелия. В печени СЖК активируют глюконеогенез, что приводит к увеличению глюкозы печени и развитию гипергликемии. В системном кровотоке они снижают активность фосфатидилинзитол-3-киназы инсулинового рецептора и угнетают внутриклеточный транспорт глюкозы, что также способствует развитию гипергликемии (эффект липотоксичности). В мышечной ткани СЖК препятствуют утилизации глюкозы миоцитами и также способствуют развитию гипергликемии и компенсаторной гиперинсулинемии. Таким образом, формирование АГ при ожирении может происходить по тому же сценарию, что и при инсулинорезистентности, но не исключены и другие механизмы. Висцеральная жировая ткань в большей степени иннервирована, имеет большую плотность β_3 -адренорецепторов, что обуславливает ее высокую чувствительность к симпатoadrenalной активации и возможно объясняет механизм повышения АД [2]. С другой стороны известно, что введение в кровь СЖК способствует повышению АД без стиму-

ляции симпатoadrenalной системы. Висцеральная ткань представляет собой своеобразный эндокринный орган, продуцирующий целый ряд гормонов, лептин, резистин, адипонектин. В последнее время в центре внимания находится алдостерон. Адипоциты секретируют алдостерон высвобождающий фактор. Алдостерон, в свою очередь, через минералокортикоидный рецептор способствует удержанию натрия и жидкости, формируется сольчувствительная АГ [8]. Определенную роль в развитии сосудистых осложнений играет оксидативный стресс. Адипоцитокины (TNF α , NEF As) через ROS и минералокортикоидный рецептор могут вызывать развитие сосудистых осложнений [4,13].

Особенности АГ при МС

Для АГ при МС характерны некоторые клинические особенности:

- сольчувствительная гипертензия (сольчувствительные кризы);
- быстрое вовлечение почек (микроальбуминурия);
- развитие избыточной гипертрофии левого желудочка (диастолическая дисфункция);
- невысокая гипертензия в дневные часы, при этом большой процент (70%) больных non-dippers при суточном мониторинге АД.

Лечение

Особенности АГ при МС весьма желательно учитывать при назначении лечения. В свою очередь, при планировании стратегии лечения АГ на фоне МС возникает целый ряд нерешенных вопросов. Во-первых, применение антигипертензивных препаратов при МС не изучено в рандомизированных клинических исследованиях. Во-вторых, при АГ отмечается 3-6 кратное увеличение риска развития сахарного диабета. К тому же, необходимо учитывать диабетогенные эффекты некоторых гипотензивных препаратов. Как правило, при АГ на фоне МС достаточно быстро развивается поражение органов мишеней, микроальбуминурия, гипертрофия левого желудочка, повышенная жесткость артерий, фактически это пациент с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений. В лечении таких пациентов должна быть использована многокомпонентная терапия, включающая не только антигипертензивные, но гиполлипидемические и гипогликемические препараты.

Очень важно достижение длительного контроля АД. При МС целевой уровень АД должен поддерживаться менее 130/80 мм рт. ст. [11].

Помимо контроля АД для улучшения прогноза также важно замедление прогрессирования нарушений углеводного обмена [15]. ИАПФ и блокаторы ангио-

тениновых рецепторов считаются наиболее признанными для лечения АГ при МС, особенно если сахарный диабет уже манифестировал [11]. Наименее диабетогенным эффектом обладают блокаторы ангиотензиновых рецепторов. В отношении некоторых других антигипертензивных препаратов складывается практически драматическая ситуация, с одной стороны они обладают доказанным эффектом на отдаленный сердечно-сосудистый прогноз, а с другой могут способствовать возникновению сахарного диабета. Известно, что даже в отсутствии антигипертензивной терапии у 5 - 10% больных АГ в течение 5-6 лет развивается сахарный диабет [7]. В исследовании PIUMA частота развития сахарного диабета составила 5,8% среди нелеченных больных АГ. У получавших лечение с развившимся сахарным диабетом чаще использовался диуретик - у 53,5% против 30,4% ($p=0,002$), в подавляющем большинстве случаев это был гидрохлортиазид и хлорталидон. Использование диуретика оказалось предиктором развития сахарного диабета, хотя исходная концентрация глюкозы также имела значение [16]. Существует мнение, что гипокалиемия, индуцируемая диуретиками, провоцирует инсулинорезистентность и способствует развитию новых случаев сахарного диабета [3]. В небольшой дозе они концентрацию калия уменьшают незначительно и смягчают неблагоприятные эффекты гипокалиемии в отношении резистентности к инсулину [18]. Сохранение баланса калия является важной задачей для предотвращения развития нарушения толерантности к глюкозе, вызванной тиазидами. Существуют предпосылки для комбинации тиазидных и калийсберегающих диуретиков, имеющих преимущества в поддержании нормального углеводного метаболизма по сравнению с изолированным применением тиазидных диуретиков.

На сегодняшний день доступны результаты пока единственного небольшого исследования STAR, в котором изучалось действие гипотензивных препаратов при МС. Задачей исследования было изучить метаболические эффекты комбинации ИАПФ трандолаприла и недигидропиридинового антагониста кальция медленно высвобождающего верапамила СР (фиксированная комбинация Тарка) в сравнении с содержащей тиазидный диуретик комбинацией (гидрохлортиазид и блокатор ангиотензиновых рецепторов лозартан). Важным выводом исследования STAR являются данные показавшие, что даже назначение блокатора ангиотензиновых рецепторов не улучшает существенно «метаболическую ситуацию», вызванную тиазидным диуретиком. В группе больных, принимавших тиазидные диуретики, не только ухудшились показатели гликемии, постпрандиальной гликемии, гликозилированного гемоглобина, концентрации инсулина, но и впер-

вые выявленный сахарный диабет встречался существенно чаще. Между тем, лечение фиксированной комбинацией трандолаприл и верапамил СР (Тарка) оказывало благоприятный эффект на постпрандиальную гликемию и демонстрировало меньшую вероятность развития сахарного диабета [5]. Крупные контролируемые исследования с использованием тиазидных диуретиков демонстрируют, как правило, увеличение новых случаев сахарного диабета хотя и недостоверное, но при этом отмечают достоверное снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, поэтому низкие дозы тиазидных диуретиков могут быть рекомендованы для терапии АГ при МС.

В качестве альтернативы тиазидным диуретикам рассматривается применение антагонистов альдостерона для лечения АГ при МС. Существуют доказательства, что селективный антагонист альдостерона эплеренон значительно эффективнее снижает развитие микроальбуминурии, чем другие антигипертензивные препараты [8]. Эти данные могут быть дополнительным основанием для включения эплеренона в терапию.

Поиск эффективных препаратов для лечения метаболического синдрома продолжается. Блокатор каннабиноидных С1 рецепторов – римонабант в недавнем плацебо - контролируемом исследовании продемонстрировал не только эффективное снижение массы тела, но и благоприятные метаболические изменения, изменения концентрации глюкозы в плазме, холестерина ЛПВП, триглицеридов и др.

Помимо того, при использовании препарата отмечено некоторое снижение АД [12].

Заклучение

АГ широко представлена при МС. Механизмы ее развития АГ и при инсулинорезистентности и при ожирении тесно связаны со стимуляцией ренин-ангиотензиновой системы и симпатической активацией с формированием сольчувствительной гипертензии. Лечение АГ при МС требует обязательного назначения средств, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему и снижающих концентрацию альдостерона.

Литература

1. Зимин Ю.В. Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и артериальная гипертензия. Кардиология 1996;11:80-91
2. Стрюк Р.П., Цыганок Н.Ю. Нейроэндокринные механизмы патогенеза метаболического синдрома. Кардиология 2006;4:54-59
3. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blockers diuretic: THE Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002;288:2981-2997
4. Andreotti F., Rio T., Lavorna A. Body fat and cardiovascular risk: understanding the obesity paradox. Eur Heart J 2009;30:752-754
5. Bakris G. et al Differences in Glucose Tolerance Between Fixed Dose Antihypertensive Drug Combinations in People With Metabolic Syndrome. Diabet Care 2006;29:2592-2597
6. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults.

Executive of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001;285:2486-2497.

7. Gress T.W., Nieto F.J., Shabar E. et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med 2000;342:905-912
8. Fujita T. Aldosterone in salt-sensitive hypertension and metabolic syndrome. J Mol Med 2008; 86:729-734
9. Hargreaves A.D., Logan R.L., Elton R.A. et al. Glucose tolerance, plasma insulin, HDL cholesterol and obesity: 12 year follow-up and development of coronary heart disease in Edinburgh men // Atherosclerosis. – 1992. - P.61-69.
10. Kannel W., Brand N., Skinner J. et al. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension: the Framingham study. An Intern Med 1967;67:48-59.
11. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension Eur Heart J 2007;28:1462-1536
12. Nesto R.W., Mackie K. Endocannabinoid system and its implications for obesity and cardiometabolic risk. Eur Heart J 2008;10:34-41
13. Rasouli N., Kern P.A. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. J. Clin Endocrinol Metab 2008;93:S64-S73.
14. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes 1988;37:1595-1607
15. UK Prospective Diabetes Study Group: Thigh blood pressure control and risk macrovascular complication in type 2 diabetes // BMJ. - 1998. - Vol.3. - P.703-713
16. Verdecchia P., Reboli G., Angeli F. et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. Hypertension 2004;43:5:963-969.
17. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and complications. Report of a WHO Consultation. Part 1: Diagnosis and Classification of Diabetes and Mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.
18. Zillich A.J., Garg J., Basu S. et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. Hypertension 2006;46:219-224

Артеріальна гіпертензія і метаболічний синдром

Т.М. Мудрицька

Метаболічний синдром, при якому вісцеральне ожиріння разом з гіпертензією, порушенням толерантності до глюкози та дисліпідемією, сьогодні у світі має велику поширеність. Резистентність до інсуліну є ключовим фактором у розвитку компонентів метаболічного синдрому. Відносно механізму розвитку артеріальної гіпертензії при метаболічному синдромі, гіперінсулінемія, яка відбувається при інсулінорезистентності, підвищує реабсорбцію натрія у нирках, це супроводжується затримкою натрія в організмі і призводить до розвитку сольчутливої гіпертензії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром

Hypertension and metabolic syndrome

T.N. Mudritska

Metabolic syndrome, in which visceral obesity is clustered with hypertension, impaired glucose tolerance and dyslipidaemia, has become very frequent in the world today. Insulin resistance is a key factor in the development of components of metabolic syndrome. Concerning the mechanism for the development of hypertension in metabolic syndrome, the lack of insulin resistance in the kidney increases sodium reabsorption by hyperinsulinaemia, leading to sodium retention in the body, and resultant salt-sensitive hypertension.

Keywords: hypertension, metabolic syndrome