

Метаболический синдром и возможность коррекции артериальной гипертензии с помощью β -блокатора

✎ Н.Е. Шаркова, Л.С. Пак, А.И. Мартынов

Кафедра госпитальной терапии № 1 Московского государственного медико-стоматологического университета

Значительный вклад в рост заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии вносит **сахарный диабет** (СД) II типа. По прогнозам экспертов, при сохранении темпов роста в ближайшем будущем СД достигнет размеров пандемии.

В основе СД II типа лежит **инсулинорезистентность** (ИР), т.е. снижение потребления глюкозы тканями, чувствительными к инсулину. Это приводит к повышению уровня инсулина в крови по сравнению с необходимым для утилизации имеющегося количества глюкозы.

Нарушения, приводящие к ИР, могут происходить на нескольких уровнях: пререцепторном (аномалии молекулы инсулина), рецепторном (снижение экспрессии и чувствительности рецепторов), на уровне транспортного звена (уменьшение количества молекул транспортера глюкозы типа 4) и пострецепторном (нарушение передачи сигнала вторичными внутриклеточными мессенджерами). Случаи структурных аномалий молекулы инсулина встречаются крайне редко и не имеют клинического значения. Анализ изменений рецепторного звена приводит к выводам, что у пациентов с ИР в подавляющем большинстве случаев наблюдается умеренное снижение количества инсулиновых рецепторов. В настоящее время общепризнано, что основной причиной ИР являются **нарушения пострецепторной передачи сигнала**. Причинами этих нарушений могут служить: снижение физической активности, возраст, курение, повышение в крови уровня неэстерифици-

рованных жирных кислот (НЭЖК) и фактора α некроза опухолей, применение глюкокортикостероидов, никотиновой кислоты, β -адреноблокаторов, тиазидных диуретиков.

Основной причиной и ведущим клиническим маркером ИР является **ожирение**. Главными предпосылками для стремительного роста распространенности ожирения стали изменения социально-экономических особенностей современной жизни. Классическим примером подобных изменений преморбидного фона служит ситуация с индейцами племени пима (США). Изначально представители этой народности возделывали землю в долинах пересыхающих рек, где ежегодно выпадает минимальное количество осадков, и довольствовались ограниченным рационом с низкой калорийностью. В рамках программы поддержки малых этнических групп правительство США переселило индейцев пима и наладило регулярные поставки продуктов, значительное количество которых содержали в избытке животные жиры и легкоусвояемые углеводы. Через несколько поколений ожирение и СД II типа в этой популяции приобрели характер эпидемии.

Это наглядно демонстрирует, что рост потребляемых калорий, не обеспеченный достаточными энергозатратами, в подавляющем большинстве случаев приводит к значительным метаболическим сдвигам, включая ИР и СД, и в конечном счете — к росту сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Результаты исследований

Чувствительность к инсулину снижается более чем на 40% при превышении идеального веса на 35–40%. Существует два основных типа ожирения: **гиноидное** (глутеофеморальное), когда избыточный жир накапливается преимущественно в области бедер и ягодиц, и **абдоминальное** — преимущественное отложение жира в большом сальнике, брыжейке, передней брюшной стенке. Именно абдоминальное ожирение является пусковым фактором в патогенезе ИР.

Причины развития абдоминального ожирения до конца не выяснены. Несомненное значение имеет возраст: этот тип ожирения развивается обычно после 30 лет. По-видимому, с возрастом утрачивается тормозящее влияние кортизола на синтез адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипоталамусом, что ведет к постоянному, хоть и небольшому, избытку секреции кортизола. Алмазовым В.А. и др. показано, что у больных с абдоминальным ожирением достоверно увеличена суточная экскреция 17-гидроксикортикостероидов (метаболитов кортизола) по сравнению с лицами контрольной группы и пациентами с глутеофеморальным типом ожирения.

При рассмотрении патогенеза ИР следует отметить способность **кортизола** значительно уменьшать чувствительность тканей к действию инсулина. Имеются сведения о способности кортизола не только уменьшать инсулинзависимый транспорт глюкозы в клетки, но и тормозить пострецепторную утилизацию глюкозы, подавляя активность вторичных мессенджеров инсулина. Не исключается, что в основе гиперпродукции кортизола может лежать генетическая предрасположенность.

Развитие абдоминального ожирения запускает дальнейшие метаболические нарушения. Жировая клетчатка, локализованная в области сальника и брыжейки, легко подвергается липолизу — например, при стрессе — из-за высокой плотности на адипоцитах β -адренорецепторов. При этом в портальную вену выбрасывается значи-

тельное количество **НЭЖК**, которые по портальной вене поступают в печень, включаясь в процесс глюконеогенеза. В результате этого в кровотоке поступает избыточное количество глюкозы. Развивается гипергликемия, в ответ на которую снижается катаболизм инсулина печенью, что способствует возникновению гиперинсулинемии.

Другой путь утилизации поступающих в печень НЭЖК — это синтез **триглицеридов** (ТГ). Усиливается образование и секреция в кровь **липопротеидов очень низкой плотности** (ЛОНП). Развивается гиперлипидемия с преимущественным повышением в плазме крови ТГ за счет ЛОНП. Следствием метаболизма липопротеидов становится накопление в сыворотке высокоатерогенных **липопротеидов низкой плотности** (ЛНП), стимулирующих атерогенез и атеротромбоз.

В результате гиперинсулинемии, обусловленной ИР, концентрация глюкозы вначале поддерживается на нормальном уровне. Однако в дальнейшем развивается нарушение толерантности к глюкозе и СД, который служит одним из основных факторов риска развития и прогрессирования **артериальной гипертензии** (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС) и других ассоциированных с атеросклерозом заболеваний.

Прямой метод измерения чувствительности тканей к инсулину является **эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест** (ЭГКТ). При этом одновременно осуществляется постоянная инфузия глюкозы и инсулина в дозе, обеспечивающей ее поддержание на нормальном уровне. После достижения равновесного состояния, когда скорость введения глюкозы становится равной скорости ее потребления организмом, осуществляется расчет ее потребления в мг/мин/кг на 1 мкМЕ инсулина. Эта величина характеризует чувствительность тканей к инсулину. Но ЭГКТ является трудоемким и требует специального оборудования, что делает его малодоступным для широкого использования в прак-

тике. Поэтому в качестве рутинного метода было предложено определение ИР как отношения уровня глюкозы к уровню инсулина натощак — **гликемический индекс Саго**. Его величины оказались сопоставимыми с данными, полученными с помощью ЭГКТ.

Ряд многоцентровых контролируемых исследований сделал очевидной **связь между ожирением и АГ**. Вместе с тем конкретные механизмы, ответственные за повышение **артериального давления (АД)** у больных с избыточной массой тела, остаются не вполне выясненными.

Одной из наиболее доказанных гипотез развития АГ при ИР считается участие **симпатической нервной системы (СНС)** в процессе становления АГ у больных с ожирением. L. Landsberg выдвинул гипотезу, объясняющую взаимосвязь уровня инсулина и АД. Согласно его концепции, ИР является приспособительной реакцией, на начальных этапах препятствующей развитию ожирения при дисбалансе поступающих и расходуемых калорий. Эта реакция осуществляется преимущественно посредством активации СНС. При постоянном употреблении пищи с повышенным содержанием жиров и углеводов наблюдается выраженная стимуляция СНС и, соответственно, усиливается термогенез, а отложения жира практически не происходит. Этот процесс был назван феноменом **пищевого термогенеза**. Развитие ИР ограничивает отложение жира, но, увеличивая активность СНС, способствует поддержанию высокого АД. Данный факт был документирован еще во Фремингемском исследовании. Подобный механизм увеличения активности СНС может иметь место и у лиц с нормальной массой тела на этапе, пока симпатическая стимуляция компенсирует избыточное отложение жира. В дальнейшем компенсация становится недостаточной, и развивается ожирение.

Таким образом, согласно теории пищевого термогенеза АГ, ассоциированная с ожирением, представляет собой неблаго-

приятное следствие физиологической активации механизмов, восстанавливающих нормальный энергетический гомеостаз при ожирении.

Эта гипотеза нашла свое подтверждение в ряде исследований. У экспериментальных животных ограничение калорийности рациона сопровождается снижением активности СНС, а увеличение потребляемых калорий ведет к усилению симпатических влияний, проявляющихся, в частности, ростом АД. Сходные данные были получены и у человека.

Метаболический синдром, имея в основе своей гиперинсулинемию, ведет к активации СНС с повышением содержания в крови катехоламинов, ренина, ангиотензина, а также к повышению реабсорбции натрия в почечных канальцах и пролиферации гладкомышечных клеток в артериальной стенке со снижением ее эластичности.

К развитию ИР может привести **применение лекарств**, широко использующихся для лечения АГ и ИБС. Примерами таких препаратов могут служить диуретики тиазидного ряда и β -адреноблокаторы.

Установлено, что **тиазидные диуретики** ухудшают гликемический и метаболический контроль. Хорошо известное осложнение при приеме тиазидных диуретиков — гипокалиемия — вызывает нарушение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы. Данные некоторых исследований свидетельствуют, что тиазидные диуретики могут непосредственно подавлять выделение инсулина и снижать чувствительность к нему периферических тканей, в основном жировой и мышечной. Следует отметить также неблагоприятное действие тиазидных диуретиков на липидный обмен: эти препараты способны повышать уровень ЛОНП, что особенно опасно для больных СД II типа, склонных к гиперлипидемии и ИБС. В то же время данные, полученные в нескольких последних исследованиях, свидетельствуют об отсутствии метаболичес-

Результаты исследований

ких нарушений при длительном применении гипотиазид в дозе не более 25 мг/сут.

Второй наиболее распространенной группой препаратов для лечения АГ являются **блокаторы β -адренорецепторов**. Современные рекомендации однозначно предлагают в качестве гипотензивной терапии останавливать выбор на селективных β -блокаторах, так как неселективные β -блокаторы могут потенцировать неблагоприятные метаболические сдвиги. Это связано с тем, что секреция инсулина частично реализуется через β_2 -рецепторы: их блокада снижает секреторную активность β -клеток, вызывая ухудшение контроля гликемии. Следует особо отметить способность β -блокаторов маскировать клинические проявления гипогликемии, что может быть очень опасным, особенно для пожилых пациентов.

Тем не менее наличие хронической повышенной активности СНС при метаболическом синдроме, лежащее в основе развития фатальных осложнений, диктует необходимость назначения β -адреноблокаторов. Безопасность β -блокатора при СД определяется его селективностью. В настоящее время создан ряд β -блокаторов с высокой селективностью: так, у **бисопролола** соотношение аффинитета к β_2 - и β_1 -адренорецепторам составляет 1 : 75.

Целью нашего исследования было определение влияния бисопролола на уровень АД и параметры углеводного обмена у пациентов с метаболическим синдромом.

Материал и методы

В исследование было включено 30 пациентов (6 мужчин, 24 женщины) в возрасте 49–62 лет (средний возраст 57,4 года) с ожирением по абдоминальному типу и верифицированной АГ I и II степени (по классификации ВОЗ 1999 г.), у которых гипотензивная терапия не обеспечивала адекватный контроль АД. Критерием ожи-

рения служил индекс массы тела ≥ 27 кг/м², подтверждением абдоминального типа ожирения – отношение окружности талии к окружности бедер $> 1,0$ у мужчин и $> 0,8$ у женщин.

Для оценки метаболических нарушений в крови определяли концентрации глюкозы и инсулина натощак, общего холестерина (ХС), ХС ЛНП, ХС липопротеидов высокой плотности (ЛВП), ТГ, мочевой кислоты.

У пациентов с уровнем глюкозы $\leq 7,8$ ммоль/л в плазме венозной или капиллярной крови натощак проводили тест толерантности к глюкозе. Стабильное повышение в течение суток уровня глюкозы $> 7,8$ ммоль/л расценивалось как признак СД. Об ИР свидетельствовало снижение гликемического индекса Саго (отношения концентрации глюкозы в крови (ммоль/л) к уровню инсулина (мкМЕ/мл) натощак) $< 0,33$.

Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили в течение 24 ч с 15-минутными интервалами в дневное и 20-минутными интервалами в ночное время. Результаты считали достоверными, если при автоматической обработке было исключено не более 20% измерений.

Поражение органов-мишеней оценивали по наличию и выраженности гипертрофии левого желудочка и микроальбуминурии, которую определяли экспресс-методом с использованием тест-полосок. Признаки гипертрофии левого желудочка определяли при эхокардиографии в двухмерном режиме, оценивая толщину межжелудочковой перегородки и задней стенки левого желудочка.

Больным, принимавшим ранее β -блокаторы, эти препараты отменяли за 2 нед до включения в исследование. После проведения первичного обследования больным был назначен бисопролол (бисогамма) в начальной суточной дозе 2,5 мг. Дозу препарата повышали 1 раз в 2 нед до достижения целевого уровня АД (125/80 мм рт. ст. у

больных СД и 140/90 мм рт. ст. у остальных пациентов), либо до максимально переносимой дозы 5–10 мг/сут. Длительность терапии составила 3 мес, по истечении которых повторно проводилось обследование.

Результаты и обсуждение

У 15 (50%) обследованных нами больных имелся СД II типа, при этом у 3 пациентов заболевание было впервые диагностировано в ходе данного исследования. У 5 (16,7%) пациентов исходный уровень гликемии натощак превышал 6,9 ммоль/л, и при проведении теста толерантности к глюкозе у них было диагностировано нарушение толерантности к глюкозе. У остальных больных рутинными методами нарушений углеводного обмена не установлено.

Как у больных с диагностированными нарушениями углеводного обмена (СД, нарушение толерантности к глюкозе), так и при интактном гликемическом статусе отмечено повышение уровня инсулина в крови натощак. Средний уровень инсулина у больных СД составил 27,3 мкМЕ/мл, при нарушенной толерантности к глюкозе – 22,8, при нормогликемии – 18,9; гликемический индекс Саго – 0,27; 0,30 и 0,28.

Таким образом, у больных с метаболическим синдромом в подавляющем большинстве случаев выявляется **инсулинорезистентность**, в то время как рутинные методы не позволяют выявить имеющиеся субклинические изменения углеводного обмена.

Независимыми факторами риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности являются гипертрофия левого желудочка и микроальбуминурия. По данным эхокардиографии у всех наших больных отмечалась незначительная **гипертрофия левого желудочка**, преимущественно за счет межжелудочковой перегородки, толщина которой в среднем составляла 13,6 мм. **Микроальбуминурия** была выявлена у 11 больных (36,7%), среди них 6 пациентов с СД.

Таблица 1. Динамика АД на фоне терапии бисопрололом по данным СМАД

АД, мм рт. ст.	До лечения	После лечения
Систолическое (день)	163,8 ± 3,6	147,9 ± 3,5*
Диастолическое (день)	89,8 ± 2,4	78,3 ± 2,7*
Систолическое (ночь)	149,5 ± 4,1	138,8 ± 3,3*
Диастолическое (ночь)	79,5 ± 3,5	69,5 ± 2,4*

* Динамика достоверна, $p < 0,05$.

Таблица 2. Динамика ЧСС на фоне терапии бисопрололом

ЧСС, ударов в 1 мин	До лечения	После лечения
Среднесуточная	82,8 ± 3,1	66,7 ± 4,6*
В дневные часы	83,6 ± 4,5	71,2 ± 2,3*
В ночные часы	73,8 ± 3,7	62,1 ± 4,5*

* Динамика достоверна, $p < 0,05$.

Таблица 3. Динамика липидного спектра крови и гликемического индекса Саго на фоне лечения бисопрололом

Показатели	До лечения	После лечения
Общий ХС, ммоль/л	6,89 ± 0,92	6,21 ± 1,33
ХС ЛНП, ммоль/л	2,34 ± 0,41	2,46 ± 0,25
ХС ЛВП, ммоль/л	0,88 ± 0,07	0,96 ± 0,06
Индекс Саго	0,28 ± 0,01	0,30 ± 0,02

На фоне 3-месячной терапии селективным β -блокатором бисопрололом по данным СМАД нами отмечено достоверное снижение как систолического, так и диастолического АД (табл. 1). При этом у 21 пациента (70%) средние значения АД оказались ниже 140/90 мм рт. ст.

В результате терапии бисопрололом среднесуточная **частота сердечных сокращений (ЧСС)** снизилась в среднем на 16% (табл. 2). Согласно экспериментальным данным, представленным Palatini P. et al., снижение ЧСС более чем на 14 ударов в минуту ассоциировано со снижением сердечно-сосудистой смертности.

О метаболической нейтральности проведенного курса терапии свидетельствует отсутствие изменений липидного спектра

Результаты исследований

крови и гликемического индекса Саго (табл. 3). Эти данные согласуются с результатами работ Fogari R. et al., в которых оценивалось влияние различных β -блокаторов на липидный обмен. Авторы показали, что бисопролол, в отличие от препаратов предшествующих поколений, не увеличивает уровень атерогенных липидов. В двойном слепом исследовании Dominguez L.J. et al. как бисопролол, так и каптоприл не оказали значимого влияния на чувствительность тканей к инсулину.

Одним из результатов нашего исследования явился тот факт, что после 3-месячного приема бисопролола у 4 больных уменьшилась экскреция альбумина с мочой до 20 мг/л, что, по всей видимости, обусловлено нормализацией АД. У остальных больных этот параметр не претерпел существенных изменений.

Была отмечена хорошая переносимость бисопролола. Нежелательными эффектами были: парестезии в пальцах ног (у 2 пациентов), незначительное головокружение и головная боль (по 1 случаю). Эти явления не потребовали отмены препарата или уменьшения дозы и купировались самостоятельно в течение 1 нед.

Таким образом, бисопролол (Бисогамма) является высокоэффективным метаболически нейтральным гипотензивным препаратом с хорошей переносимостью. Он может успешно применяться у больных артериальной гипертензией с нарушениями липидного и углеводного обмена, включая нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет.

Рекомендуемая литература

Алмазов В.А., Благодонская Я.В., Шляхто Е.В. и др. Метаболический сердечно-сосудистый синдром. СПб., 1999.

Аметов А.С., Демидова Т.Ю. Инсулиннезависимый сахарный диабет и артериальная гипертензия: проблемы контроля // Рус. мед. журн. 1997. Т. 5. № 9. С. 583–586.

Смирнова О.М. Гетерогенность сахарного диабета. Особенности дебюта заболевания. М., 2001.

American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes // Diabetes Care. 1998. V. 21. P. 179–182.

Amos A., McCarty D., Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010 // Diabetic Med. 1997. V. 14. Suppl. 5. P. 1–85.

Bjorntorp P. Endocrine abnormalities in obesity // Diabetes Rev. 1997. V. 5. P. 52–68.

Caro F. Insulin resistance in obese and nonobese man // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1991. V. 73. P. 691–695.

Dominguez L.J., Barbagallo M., Jacobson S.J. et al. Bisoprolol and captopril effects on insulin receptor tyrosine kinase activity in essential hypertension // Amer. J. Hypertens. 1997. V. 10. № 12. P. 1349–1355.

Fernandez-Real J., Richard W., Casamitjana R. Lower cortisol level after oral glucose in subjects with insulin resistance and abdominal obesity // Clin. Endocrinol. 1997. V. 47. P. 583–588.

Fogari R., Zoppi A., Corradi L. et al. Beta-blocker effects on plasma lipids during prolonged treatment of hypertensive patients with hypercholesterolemia // J. Cardiovasc. Pharmacol. 1999. V. 33. № 4. P. 534–539.

Jennings G., Nelson L., Nestel P. et al. The effects of changes in physical activity on major cardiovascular risk factors, hemodynamics, sympathetic function, and glucose utilization in man: a controlled study of four levels of activity // Circulation. 1986. V. 73. P. 30–40.

Landsberg L. Diet, obesity and hypertension: a hypothesis involving insulin, the sympathetic nervous system, and adaptive thermogenesis // Q. J. Med. 1986. V. 236. P. 1081–1090.

Malmqvist K., Ohman K.P., Lind L. et al. Relationships between left ventricular mass and the renin-angiotensin system, catecholamines, insulin and leptin // J. Int. Med. 2002. V. 252. P. 430–439.

Palatini P., Julius S. Relevance of heart rate as a risk factor in hypertension // Cur. Hypert. Rep. 1999. V. 3. P. 319–324.

Wright A.D., Barber S., Kendall M.J. et al. Beta-adrenalin-receptor-blocking drugs and blood sugar control in diabetes mellitus // Br. Med. J. 1979. № 1 (6157). P. 159–161.