ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ

Корнеева О.Н., Драпкина О.М.
Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова — клиника пропедевтики внутренних болезней

Резюме

Метаболический синдром или синдром инсулинорезистентности, в состав которого входят абдоминальное ожирение, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа (или нарушенная толерантность к глюкозе) и др., представляет большую опасность в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, занимающих прочное первое место в структуре заболеваемости и смертности в экономически развитых странах. Инсулинорезистентность и вызванная ею компенсаторная гиперинсулинемия патогенетически связаны с развитием АГ при сахарном диабете и висцеральном ожирении. В статье представлены современные данные о патогенетических взаимосвязях артериальной гипертензии и инсулинорезистентности, показана роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в формировании артериальной гипертензии и инсулинорезистентности, преимущества применения препаратов, блокирующих РААС, в частности, ингибитора АПФ лизиноприла.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, ингибиторы, сахарный диабет, ингибиторы АПФ.

В прошлом основной причиной смерти являлись инфекционные заболевания и недостаточное питание. Однако, во второй половине XX века ситуация изменилась. Сейчас, в начале XXI века избыточное питание, как следствие этого, ожирение служат одними из основных факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний, занимающими прочное первое место в структуре заболеваемости и смертности в экономически развитых странах. Сердечно-сосудистые факторы риска в совокупности с инсулинорезистентностью представляют собой метаболический синдром или синдром инсулинорезистентности. При инсулинорезистентности возникает сниженная чувствительность рецепторов к инсулину, вырабатывающемуся в нормальном или даже повышенном количестве. Артериальная гипертензия (АГ), нарушенная толерантность к глюкозе или подтвержденный сахарный диабет, гиперлипидемия, центральное ожирение, основные компоненты метаболического синдрома, часто встречаются в различных комбинациях и широко распространены. Одним из базовых компонентов метаболического синдрома является артериальная гипертензия – самое распространенное сердечно-сосудистое заболевание. Доля АГ в структуре болезней системы кровообращения составляет около 30 %. Среди взрослого населения России 39,2% мужчин и 41,2 % женщин имеют повышенное артериальное давление. От 25 до 47 % лиц, страдающих АГ имеют инсулинорезистентность или нарушенную толерантность к глюкозе. Инсулинорезистентность и вызванная ею компенсаторная гиперинсулинемия патогенетически связаны с развитием АГ при сахарном диабете и висцеральном ожирении.

Патофизиология артериальной гипертензии и инсулинорезистентности – сложные взаимосвязи и роль РААС.

Связь между артериальной гипертензией и инсулинорезистентностью очевидна. С одной стороны, известно, что основой развития сахарного диабета 2 типа является инсулинорезистентность. Многие эпидемиологические исследования доказывают наличие общих генетических и приобретенных факторов, приводящих к развитию, как АГ, так и сахарного диабета. Инсулинорезистентность провоцирует развитие воспалительной реакции в тканях, увеличение синтеза реактивных форм кислорода (РФК), вырабатывающихся при эндотелиальной дисфункции, активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), гиперактивацию симпатической нервной системы (СНС). Эти и другие механизмы участвуют в патофизиологии и диабета и АГ.

При инсулинорезистентности биологическая и физиологическая способность тканей реагировать на инсулин резко снижается. У пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией при отсутствии терапии обнаруживают более высокий уровень инсулина натощак и постпрандиальный, чем у нормотензивных пациентов независимо от массы тела, и также выявляется прямая корреляционная зависимость между уровнем инсулина и показателями артериального давления. Интересно, что взаимосвязь между гиперинсулинемией и артериальной гипертензией не отмечена при симптоматических гипертензиях. Это доказывает, что инсулинорезистентность и гиперинсулинемия не являются следствием АГ, и имеющаяся генетическая предрасположенность служит причиной обоих патологических состояний. Так, нарушенный метаболизм глюкозы наблюдается у детей, чьи родители страдали гипертонической болезнью.

Существуют сложные ассоциативные связи между регуляцией РААС, развитием гипертензии и инсулинорезистентностью. Гиперактивация РААС приводит к увеличению образования РФК, нарушает утилизацию глюкозы, и этим же объясняется связь гипертензии и инсулинорезистентности. Инсулин запускает сложную систему в скелетных мышцах, жировой ткани и миокарде и инициирует транслокацию рецептора глюкозы GLUT-4 в клеточную мембрану. Увеличение аутокринной/паракринной активации ангиотензина II (АТ II) блокирует активность инсулина и инсулинового фактора роста -1 (ИФР-1) через систему фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3-K). АТ II ингибирует PI3-K – фермент, необходимый для передачи внутриклеточного сигнала от инсулина к транспортеру глюкозы, и, таким образом АТ II приводит к замедлению инсулиновых механизмов вазодилатации (синтез NO) и транспорта глюкозы в клетки. АТ II, воздействуя на рецептор к ангиотензину (АТ 1R), приводит к образованию избытка РФК и активации низкомолекулярного G-протеина и фосфолипазы А. РФК через сигнальную систему PI3-K замедляют работу эндотелиальной NO-синтазы, натриевой и кальциевой клеточных ионных помп, оказывают провоспалительное действие, что в итоге стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток и вызывает вазоконстрикцию. С другой стороны, РФК усугубляют гипергликемию из-за блокады входа глюкозы в клетки.

Гиперактивация РААС запускает «альдостероновый» механизм повышения артериального давления. Секретирующийся в избыточном количестве альдостерон приводит к задержке соли и жидкости, усиливает влияние СНС, снижает эффекты парасимпатической нервной системы, и снижает чувствительность барорецепторов. Помимо задержки соли альдостерон обуславливает отложение внеклеточных депозитов около гломерулярных клеток, приводя к гломерулосклерозу и гипертензии.

Другие возможные причины АГ у лиц в условиях инсулинорезистентности и гиперинсулинемии включают повышенную активность СНС, задержку ионов натрия в почечных канальцах, высокую концентрацию внутриклеточного кальция, пролиферацию гладкомышечных клеток, развитие атеросклероза, нарушение процессов регуляции оксида азота. Ещё одним механизмом служит воздействие инсулинорезистентности на сосудистые рецепторы к ангиотензину 1 (АТ1-R) на уровне посттранскрипции, увеличивая вазоконстрикцию. Некоторые исследования показали, что возрастающий уровень инсулина может влиять на податливость стенки крупных сосудов и снижает способность аорты реагировать на пульсовые волны.

Терапевтическая стратегия

Терапевтическая стратегия у лиц с АГ и инсулинорезистентностью направлена на достижение целевых уровней артериального давления для снижения сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности и предотвращение осложнений АГ, в первую очередь – мозгового инсульта и инфаркта миокарда.

Модификация образа жизни

Первой ступенью при лечении артериальной гипертензии у лиц с метаболическим синдромом является изменение образа жизни, что включает соблюдение определенной диетической программы, регулярную физическую активность, контроль веса, отказ от курения. Снижение массы тела показало себя как эффективное немедикаментозное средство при лечении АГ. Более того, нормализация веса может снизить дозы и даже отказаться от применения антигипертензивных препаратов. Пациентам с ожирением целесообразно придерживаться низкокалорийной диеты (800-1500 ккал/сут) с большим содержанием растительной пищи, клетчатки, продуктов, богатых калием и ограничением соли. Параллельно с диетой необходимо повышать физическую активность, в объёме 30-45 минутной ходьбы 3-5 раз в неделю, что, как было доказано, влияет положительно не только на АД, но улучшает липидный профиль и снижает инсулинорезистентность.

Фармакотерапия

Как уже было сказано выше, необходим адекватный контроль уровня артериального давления для уменьшения сердечно-сосудистой смертности и заболеваемости. Необходимо учитывать патогенетические и патофизиологические аспекты АГ и инсулинорезистентности при назначении того или иного лекарственного препарата. Препаратами выбора у таких больных, которые стоит включать в схемы лечения, служат средства, блокирующие влияние РААС. К ним относятся ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов к ангиотензину (АРА). На схеме 1 видны точки приложения данных препаратов. Данные крупных клинических исследований, таких как CAPP, HOPE, ALLHAT, LIFE, VALUE доказывают преимущества блокаторов РААС. В ходе таких исследований было показано, что у больных, получавших блокаторы РААС – ингибиторы АПФ или АРА – риск развития сахарного диабета был значительно ниже, чем у больных, получающих другую антигипертензивную терапию или плацебо. Ингибиторы АПФ – хорошо изученный и высокоэффективный класс антигипертензивных препаратов. Они обладают целым рядом преимуществ: снижение инсулинорезистентности, улучшение гликемического контроля, отсутствие отрицательного влияния на липидный и пуриновый обмен. Так же как и АРА, ингибиторы АПФ повышают чувствительность тканей к инсулину, снижают относительный риск развития сахарного диабета 2 типа у лиц с метаболическим синдромом, останавливают прогрессирование сахарного диабета. Ввиду наличия

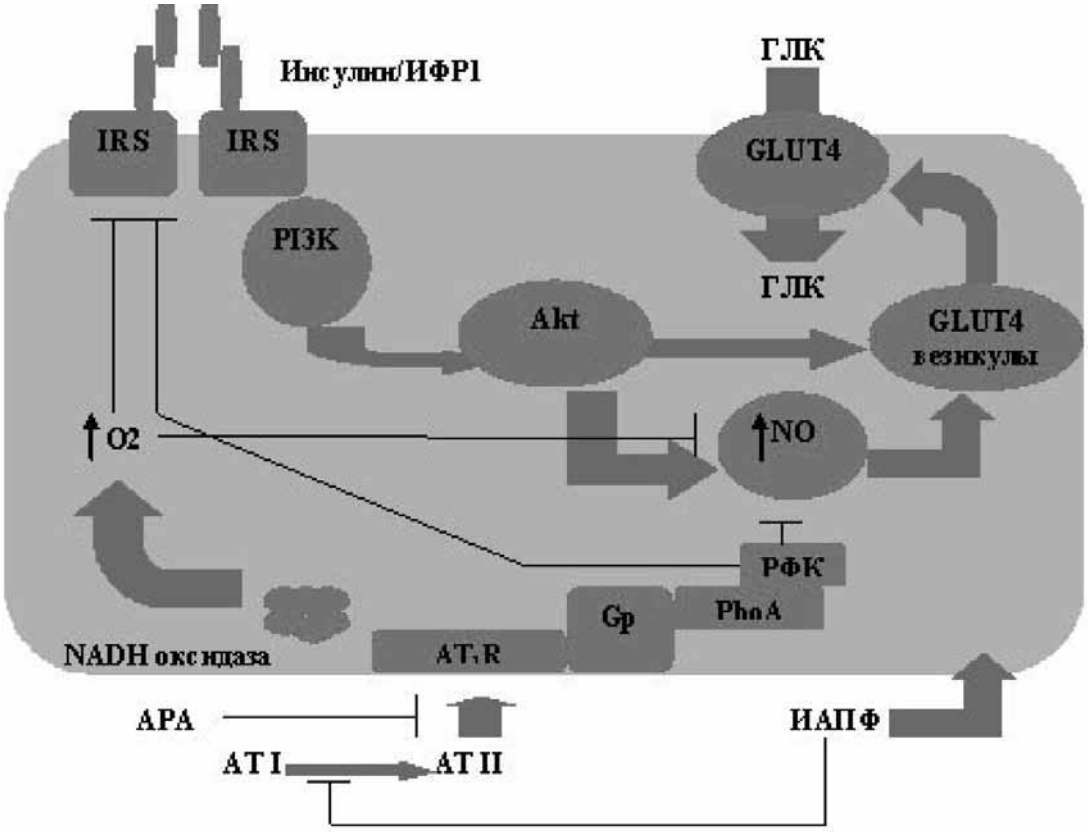

Схема 1. Нарушение транспорта глюкозы в условиях инсулинорезистентности под воздействием ангиотензина II и точки приложения АРА и ИАПФ.

Примечание: ИАПФ - ингибиторы АПФ, АРА - антагонисты рецепторов к ангиотензину; ИФР 1 - инсулиновый фактор роста - 1; PI3K – фосфатидилинозитол -3-киназа ; ГЛК – глюкоза; Pho A – фосфолипаза А; Gp – гликопротеид; AT I - ангиотензин I; AT II – ангиотензин II; AT1R – рецептор к ангиотензину; IRS – субстрат инсулинового рецептора.

ренопротективных свойств, предупреждается прогрессирование нефропатии и микроальбуминурии по сравнению с другими антигипертензивными препаратами. Описанные свойства определяют преимущества ингибиторов АПФ при лечении АГ у лиц с синдромом инсулинорезистентности. Одним из представителей группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента является препарат лизиноприл (Даприл, ПРО.МЕД. Прага, Чехия), поступающий в организм в активной форме и не подвергающийся первичной биотрансформации в печени для образования активных метаболитов. Лизиноприл – единственный гидрофильный ингибитор АПФ, который, вследствие гидрофильности, не распределяется и не «задерживается» в жировой ткани, что позволяет поддерживать высокие концентрации лизиноприла в кровотоке, сосудах, органах и тканях. Помимо этого, протективное воздействие, оказываемое лизиноприлом на сердечно-сосудистую систему, способствуют регрессу гипертрофии левого желудочка, оказывают антитромботическое и антиоксидантное действие, корригирует эндотелиальную дисфункцию. Надежный контроль гемодинамики обеспечивается однократным приемом лизиноприла (1 раз/ сутки) и сохраняется на протяжении 24 часов, что способствует высокой приверженности (комплайнсу) больных к лечению. Таким образом, применение лизиноприла оправдано у пациентов с метаболическим синдромом, составляющей которого является ожирение. Многие свойства препаратов, блокирующих РААС, до конца не изучены, но, по имеющимся научным данным, полученным в результате клинических исследований, четко прослеживается позитивная роль последних в процессах развитии инсулинорезистентности, артериальной гипертензии. В настоящее время ведется ряд исследований (NAVIGATOR, ONTARGET, TRANSCEND), где впервые среди прочих свойств будет оцениваться эффективность этих препаратов в профилактике нарушенной толерантности к глюкозе. В отношении инсулинорезистентности, АГ и проблемы метаболического синдрома в целом, на препараты, блокирующие РААС, возлагаются большие надежды, и это, возможно, позволит проводить своевременную и адекватную профилактику сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета в будущем.

Литература

1. Драпкина О.М., Корнеева О.Н., Ивашкин В.Т. Ожирение в практике врача-кардиолога//Врач. 2005 №1.
2. Драпкина О.М., Маевская М.В., Корнеева О.Н. и др. Клиническое исследование эффективности и безопасности лизиноприла у больных артериальной гипертензией и сопутствующей патологией печени// Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2004 №5.с 18.
3. Задионченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю. и др. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы// Consilium Medicum 2005 г., том 7, № 9, с. 725-733.
4. Корнеева О.Н., Драпкина О.М., Буеверов А.О. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005 №4 с.24.
5. Самородская И.В. Сердечно-сосудистая заболеваемость и факторы риска сердечно-сосудистых событий в Российской Федерации// Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2005; 4(3),ч.II.
6. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром // Media medica, 2004.
7. Шальнова С.А., Деев А.Д., Вихирева О.В и др. Распространенность артериальной гипертониив России. Информированность, лечение, контроль// Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001; 2:3-7.
8. Шестакова М.В. Блокада ренин-ангиотензиновой системы в профилактике сахарного диабета типа 2.// Consilium Medicum 2005 г., том 7, №9, с. 743-746.
9. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии// Кардиоваскулярная терапия и профилактика (Приложение) 2004.
10. Govindarajan G., Sowers J. Hypertension and diabetes mellitus. Business Briefing US Cardiology 2006: 47-50.
11. Grundy S., Cleeman J. et al. Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome// Circulation. 2005;112:2735-2752.
12. Handa S., Hamada M. et al. Regression of increased left ventricular masses in eldery hypertensive patients on lisinopril as assessed by magnetic resonance imaging// Acad Radiol. 1996; 3:294-9.
13. Ryan D. Risk and benefits of weight loss: challenges to obesity research// Eur. Heart J. Supp. (2005)7 (Supplement L), L27-L31.
14. Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system// Drugs. 2004; 64: 2537–2565.
15. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group; The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)// JAMA. 2002; 288: 2981–2997.

Abstract

Metabolic syndrome, or insulin resistance (IR) syndrome, including abdominal obesity (AO), atherogenic dyslipidemy, arterial hypertension (AH), Type 2 diabetes mellitus, DM (or impaired glucose tolerance) etc., is a major cardiovascular threat. Cardiovascular disease remains on the first place in mortality and morbidity structure in economically developed countries.

IR and resulting compensatory hyperinsulinemia, are pathogenetically linked to AH development in DM and AO. Modern data on pathogenetic interaction between AG and IR, renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) role in AH and IR development, RASS inhibitor (in particular, ACE inhibitor lisinopril) benefits are presented in the article.

Keywords: Insulin resistance, arterial hypertension, inhibitors, diabetes mellitus, ACE inhibitors.

Поступила 10/04-2006