

УДК 615.874.24:613.263:612.115:(616.12-008.331.1+61.379-008)

ВЛИЯНИЕ ГИПОУГЛЕВОДНОЙ ДИЕТЫ НА ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОКОАГУЛЯЦИИ У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С БАЗАЛЬНОЙ ГИПЕРИНСУЛИНЕМИЕЙ

 В.Н. Крамарева¹, И.Н. Бокарев²,

¹Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев,

²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Крамарева Виктория Ниловна – раб. тел.: (044) 528-33-78

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния гипоуглеводной диеты на уровень инсулинемии и показатели системы гемостаза у больных эссенциальной АГ с базальной гиперинсулинемией. Нами были обследованы 31 больной эссенциальной АГ 1-й и 2-й степени, среди которых были 17 женщин и 14 мужчин в возрасте от 35 до 63 лет (в среднем 54,6±7,3 года). Пациенты контрольной группы (16 человек) получали стандартную антигипертензивную терапию. Им давали рекомендации по здоровому способу жизни и рациональному питанию. Пациенты основной группы (15 человек), помимо аналогичного антигипертензивного лечения, соблюдали гипоуглеводную диету. Курс лечения составил 12 недель. Использование гипоуглеводной диеты 12 недель дало возможность уменьшить массу тела и содержание базального инсулина, что важно для снижения и стабилизации уровня артериального давления. Применение гипоуглеводной диеты сопровождалось снижением интенсивности внутрисудистого микросвертывания крови и вызвало существенное снижение уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена. Это способствует повышению активности фибринолиза и усилению лизиса образующихся тромбов. Таким образом, назначение гипоуглеводной диеты является важной составляющей проводимого лечения.

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, масса тела, гиперинсулинемия, растворимый фибрин, D-димер, ингибитор тканевого активатора плазминогена, гипоуглеводная диета.

The aim of the study was to evaluate the therapeutic effects of low-carbohydrate diet on hyperinsulinemia level and hemostasis system in essential hypertension (EH) patients with basal hyperinsulinemia. 31 EH patients aged 35–63 years (mean 54,6±7,3 years) were examined. 16 patients (group control) were given standart antihypertensive therapy. 15 patients (group main) received the same therapy plus low-carbohydrate diet. The following parameters were analyzed before and after 12 weeks treatment: blood pressure level, basal insulinemia, soluble fibrin (SF) and D-dimer levels and type 1 plasminogen activator inhibitor level (PAI-1). Insulinemia level, SF, D-dimer and PAI-1 levels we found to be high. Low-carbohydrate diet was associated with decreases body mass, levels of D-dimer, PAI-1 and basal insulinemia. Combined antihypertensive therapy and low-carbohydrate diet leads to pronounced lowering of high insulinemia and thrombotic risk in essential hypertension patients with basal hyperinsulinemia. Low-carbohydrate diet may be used to prevent thrombotic disorders in these patients.

Key words: essential hypertension, body mass, hyperinsulinemia, SF, D-dimer, PAI-1, low-carbohydrate diet.

Сочетание гиперинсулинемии с артериальной гипертензией (АГ) выявляется нередко. Наиболее часто оно встречается у больных с сахарным диабетом типа 2 и у лиц с ожирением [1, 2].

Предполагается, что формирование АГ при наличии гиперинсулинемии связано с взаимодействием инсулина с симпатической нервной системой (СНС) [3]. Показано, что потребление в пищу углеводов и жиров повышает активность СНС, а голодание ее снижает [4]. После приема пищи секреция инсулина увеличивается. В условиях инсулинорезистентности гиперактивация СНС вызывает симпатическую стимуляцию сосудов и почек и может приводить к повышению артериального давления [5, 6]. С повышением массы тела и процента жира в организме симпатическая активность в скелетной мускулатуре повышается. При сахарном диабете типа 2 установлен механизм почечной гиперсимпатикотонии, который при наличии инсулинорезистентности способствует влиянию гипергликемии на экспрессию гена ангиотензиногена в почечной ткани [7].

Установлено, что у большинства больных с гиперинсулинемией и дислипидемией имеются изменения в системе гемостаза [8, 9], причем эти нарушения взаимосвязаны [10]. Предполагается, что адекватная коррекция показателей свертывания крови может определять благоприятный прогноз заболевания.

В связи с этим, снижение уровня инсулинемии является весьма важной клинической задачей. Возможность уменьшения выработки инсулина дает назначение диеты с невысоким содержанием углеводов, так как именно углеводы стимулируют бета-клетки поджелудочной железы [11].

Изучение влияния гипоуглеводной диеты на уровень инсулинемии и показатели системы гемостаза у больных эссенциальной АГ с базальной гиперинсулинемией представляется весьма актуальным и оно явилось **целью настоящего исследования.**

Материалы и методы

Нами был обследован 31 больной эссенциальной АГ 1-й и 2-й степени, среди них 17 женщин и 14 мужчин в возрасте от 35 до 63 лет (в среднем 54,6±7,3 года). У всех определяли антропометрические показатели: рост, массу тела, индекс массы тела (ИМТ). Контроль АД осуществляли по методу Н.С. Короткова.

Концентрацию глюкозы в капиллярной крови определяли натошак глюкозооксидазным методом. Уровень инсулина в сыворотке венозной крови определяли также утром натошак радиоиммунным методом с использованием стандартных наборов реактивов «Рио-Инс-ПГ 125 I» института биохимии АН Белоруссии на радиометрической установке с пересчетным устройством «Гамма» (Россия).

Количественное определение растворимого фибрина (РФ) и D-димера в плазме крови проводили с помощью

иммуноферментных методов, разработанных в Институте биохимии имени А.В. Палладина НАН Украины [12].

Показатель фибринолитической системы – уровень ингибитора тканевого активатора плазминогена (PAI-1) – определяли иммуноферментным методом ELISA с использованием наборов реактивов фирмы «Technoclone» (Австрия).

Все больные АГ случайным способом были разделены на 2 сопоставимые группы: контрольную (16 человек) и основную (15 человек).

Пациенты контрольной группы получали стандартную антигипертензивную терапию. Им давали рекомендации по здоровому способу жизни и рациональному питанию. Пациенты основной группы, помимо аналогичного антигипертензивного лечения, соблюдали гипоуглеводную диету, которая заключалась в ограничении количества простых углеводов и снижении количества сложных углеводов до минимально требуемого уровня 100 г в сутки. Подсчет количества углеводов производили по таблицам, в которых указано количество углеводов в 100 г продуктов. Других ограничений в рационе не было. Подсчет калорийности рациона проводился по анализу дневников пациентов. Курс лечения составил 12 недель. Эффективность терапии контролировалась путем измерения АД в дневное время. В обеих группах состояние пациентов оценивали исходно и по окончании курса лечения.

Статистические данные представлены в виде средних арифметических значений и стандартного отклонения (Mean±SD). Достоверность различий оценивали по критерию t Стьюдента. Уровень значимости $p < 0,05$ считали достоверным.

Результаты и их обсуждение

Обследуемые группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, длительности АГ, уровню глюкозы крови натощак и базального инсулина. У больных обеих групп было отмечено повышение показателей растворимого фибрина (РФ) и Д-димера, а также повышение ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1).

ТАБЛИЦА 1.

Клинические и исходные биохимические показатели обследованных больных

Показатели	Основная (n=15)	Контрольная (n=16)
Возраст, годы	52,4±6,3	54,1±5,8
Мужчины/женщины, %	40/60	50/50
Длительность АГ, годы	7,1±5,5	8,0±6,2
ИМТ, кг/м ²	28,5±2,1	28,9±3,4
Дислипидемия, %	80	82
Сахарный диабет, 2-й тип, %	13,3	18,7
САД, мм рт. ст.	157,5±4,1	158,4±4,5
ДАД, мм рт. ст.	88,3±3,6	87,7±3,8
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	4,5±0,7	4,6±0,8
Инсулин базальн., пмоль/л	254,3±22,5	266,4±30,1
РФ, мкг/мл	2,58±0,46	2,32±0,5
Д-димер, нг/мл	135,2±32,7	147,4±40,5
Ингибитор тканевого активатора плазминогена, нг/мл	24,3±5,4	19,9±3,6

В процессе лечения отмечалась положительная динамика уровней артериального давления в обеих группах больных (все $p < 0,05$).

Применение гипоуглеводной диеты у больных основной группы вызвало снижение массы тела в среднем на 5,1±2,1 кг ($p < 0,05$), в то время как у больных контрольной группы статистических изменений массы тела не наблюдалось.

На фоне гипоуглеводной диеты у больных основной группы достоверно снизился уровень базального инсулина ($p < 0,05$). У больных контрольной группы данный показатель значимо не изменился (таблица 2).

ТАБЛИЦА 2.

Динамика показателей базального инсулина, гемокоагуляции и фибринолиза на фоне 12-недельной гипоуглеводной диеты

Показатели	Основная		Контроль		Здоровые
	до лечен.	после леч.	до лечен.	после леч.	
Инсулин базальн., пмоль/л	254,3±22,5	189±12,4*	266,4±30,1	236±24,0	158±12,6
Гликемия, ммоль/л натощак	4,5±0,6	4,5±0,4	4,6±0,4	4,6±0,2	4,6±0,2
РФ, мкг/мл	2,58±0,46	2,17±0,3	2,32±0,5	2,21±0,4	0,58±0,15
Д-димер, нг/мл	135,2±32,7	72,5±20,4*	147,4±40,5	68,3±23,6*	28,1±16,6
PAI-1, нг/мл	24,3±5,4	10,8±3,6*	19,9±3,6	20,7±2,5	12,5±1,64

Примечание: достоверность различий (*) – $p < 0,05$ при сравнении показателей до и после лечения.

Использование гипоуглеводной диеты в терапии больных эссенциальной АГ существенно не повлияло на показатель РФ, который также не изменился в контрольной группе ($p > 0,05$). Уровень Д-димера, напротив, достоверно снизился и в основной, и в контрольной группах (все $p < 0,05$). Содержание ингибитора PAI-1 значимо изменилось лишь у больных основной группы ($p < 0,05$).

Таким образом, результаты наших исследований указывают на наличие положительных изменений в системе гемокоагуляции, возникших на фоне лечения у больных эссенциальной АГ с базальной гиперинсулинемией.

Известно, что уровень растворимого фибрина и Д-димера позволяет судить об интенсивности внутрисосудистого микросвертывания крови.

Повышение уровня ингибитора PAI-1 у больных АГ с базальной гиперинсулинемией отражает нарушение регуляции фибринолиза. Увеличение уровня PAI-1 ведет к снижению фибринолитической активности крови и предполагает усиление тромботического потенциала крови, что предрасполагает к развитию и прогрессированию атеротромбоза [15].

Выявленные нами изменения в виде повышения уровня ранних и высокочувствительных показателей тромбинемии и тромбообразования: РФ, Д-димера, а также PAI-1 свидетельствуют об активации процессов коагуляции и фибринолиза у больных эссенциальной АГ с базальной гиперинсулинемией. Данные показатели могут иметь отношение к возникновению острых артериальных ишемий.

Диетотерапия является неотъемлемой частью лечения больных эссенциальной АГ [16]. Назначение диеты может способствовать коррекции сразу нескольких факторов кардиоваскулярного риска. Использование гипоуглеводной диеты 12 недель дало возможность уменьшить массу тела и содержание базального инсулина, что важно для снижения и стабилизации уровня артериального давления.

Применение гипоуглеводной диеты сопровождалось снижением интенсивности внутрисосудистого микросвертывания крови и вызвало существенное снижение уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена. Это способствует повышению активности фибринолиза и усилению лизиса образующихся тромбов.

Заключение

Таким образом, назначение гипоуглеводной диеты является важной составляющей проводимого лечения. Полученные данные позволяют заключить, что включение гипоуглеводной диеты в терапию больных эссенциальной АГ с базальной гиперинсулинемией способствует снижению уровня инсулина крови и уменьшению тромбогенного потенциала крови, что уменьшает опасность развития тромботических осложнений. А это является важнейшей задачей профилактики сердечно-сосудистых осложнений.



ЛИТЕРАТУРА

1. Landsberg L. Pathophysiology of obesity-related hypertension: role of insulin and the sympathetic nervous system. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1994. Vol. 23. № 11. P. 1-8.
2. Hall J.E., Hilderbrand D.A., Kuo J. Obesity hypertension: role of leptin and sympathetic nervous system. *Am J Hypertens.* 2001. № 14. P. 103-115.
3. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med.* 1996. № 334. P. 374-381.
4. Troisi R.J., Weiss C.T., Parker D.R. et al. Relation of obesity and diet to sympathetic nervous system activity. *J Hypertens.* 1991. № 17. P. 669-677.
5. Hall J.E., Brands M.W., Henegar J.R. Mechanisms of hypertension and kidney disease in obesity. *Ann NY Acad Sci.* 1999. № 892. P. 91-107.
6. Solini A. Insulin resistance, hypertension and cellular ion transport systems. *Acta Diabetol. Lat.* 1992. № 29. P. 505-520.
7. Сергеева Т.В., Кобалава Ж.Д., Чистяков Д.А. Связь полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы с гипертонической болезнью и инсулиннезависимым сахарным диабетом. *Клиническая медицина.* 2000. № 7. С. 9-14.
8. Hori Y., Gabbazza E.C., Yano Y. et al. Insulin resistance in associated with increased circulating level of thrombin-activated fibrinolysis inhibitor in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002. № 87. P. 660-665.
9. Juhan-Vague I., Tompson S.G., Jespersen J. et al. Involvement of hemostatic system in the insulin resistance syndrome. A study of 1500 patients with angina pectoris. *Atheroscler Thromb.* 1993. № 13. P. 1865-1873.
10. J. S. Yudkin Abnormalities of Coagulation and Fibrinolysis in Insulin Resistance. *Diabetes Care.* 1999. № 22 (Suppl. 3). P. 25-30.
11. Гжегоцький М.Р., Філімонов В.І., Петришин Ю.С. Гормони підшлункової залози. *Фізіологія людини.* К.: Книга плюс, 2005. С. 219-220.
12. Lugovskoy E.V., Gritsenko P.G., Kolesnikova I.N., Lugovskaya N.E., Komisarenko S.V. A neoantigenic determinant in coiled coil region of human fibrin B-chain. *Thromb. Res.* 2009. Vol. 123. № 5. P. 765-770.
13. Blomback B. Fibrinogen and fibrin – proteins with complex roles in hemostasis and thrombosis. *Thromb. Res.* 1996. Vol. 83. № 1. P. 1-75.
14. Habara S., Dote K., Kato M. et al. Prediction of left atrial appendage thrombi in non-valvular atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2007. № 28. P. 2217-2222.
15. Juhan Vague I., Alessi M.C. PAI-1 and atherothrombosis. *Thromb Hemost.* 1993. № 70. P. 138-153.
16. Амосова Е.Н. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний. *Сердце и сосуды.* 2008. № 2. С. 12-23.