

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ
«УРАЛЬСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО
РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Канюкова Анастасия Александровна

**Дифференцированная терапия больных артериальной гипертонией с
гиперинсулинемией и нормогликемией**

Специальность - 14.01.05 – кардиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук
Смоленская О.Г.

Екатеринбург - 2012 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
1.1. Распространенность артериальной гипертензии, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Роль повышенного артериального давления в развитии сердечно-сосудистых осложнений	13
1.2. Факторы, способствующие развитию гиперинсулинемии и инсулинорезистентности	15
1.3. Роль гиперинсулинемии в развитии патологии сердечно-сосудистой системы	17
1.4. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия: причинно-следственная связь	20
1.5. Методы диагностики инсулинорезистентности и гиперинсулинемии	21
1.6. Влияние антигипертензивных препаратов на степень выраженности инсулинорезистентности и гиперинсулинемии	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	
2.1. Дизайн исследования	29
2.2. Клинико-anamнестические методы исследования	31
2.3. Лабораторные методы исследования	34

2.4. Инструментальные методы исследования	35
2.5. Статистическая обработка материала	36
2.6. Клиническая характеристика пациентов с артериальной гипертензией	38
2.7. Характеристика контрольной группы	39
2.8. Анализ показателей глюкозо-инсулинового обмена	41
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ГЛЮКОЗО-ИНСУЛИНОВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ АГ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ	
3.1. Анализ корреляционных связей показателей иммунореактивного инсулина у пациентов с артериальной гипертензией и гиперинсулинемией	45
3.2. Характеристика гиперинсулинемии у пациентов с артериальной гипертензией	47
3.3. Анализ факторов риска в группе пациентов с артериальной гипертензией и гиперинсулинемией	50
3.4. Анализ показателей липидного спектра у пациентов с артериальной гипертензией и гиперинсулинемией	51
3.5. Анализ подгруппы пациентов с отягощенным семейным анамнезом	54
3.6. Анализ подгруппы курящих пациентов с артериальной гипертензией и гиперинсулинемией	58
3.7. Анализ подгруппы пациентов с отсутствием регулярной физической активности	62
3.8. Анализ подгрупп пациентов по наличию стрессовых ситуаций	65

ГЛАВА 4. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ БЛОКАТОРОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕЗИНА II И БЕТА- БЛОКАТОРОВ В КОРРЕКЦИИ ГИПЕРИНСУЛИНЕМИИ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И НОРМАЛЬНЫМИ УРОВНЯМИ ГЛИКЕМИИ	
4.1. Описание основной группы и группы сравнения	71
4.2. Анализ результатов лечения в основной группе	72
4.3. Анализ результатов лечения в группе сравнения	75
4.4. Сравнение эффективности использования антагонистов рецепторов ангиотензина II и бета-блокаторов у пациентов с артериальной гипертензией и гиперинсулинемией	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	82
ВЫВОДЫ	87
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	89

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АД – артериальное давление
- АТ II – ангиотензин II
- БАБ – бета-адреноблокаторы
- БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
- ГБ – гипертоническая болезнь
- ГИ – гиперинсулинемия
- ДАД – диастолическое артериальное давление
- ИБС - ишемическая болезнь сердца
- ИМТ – индекс массы тела
- ИР – инсулинорезистентность
- ИРИ – иммунореактивный инсулин
- КА – коэффициент атерогенности
- КИМ – комплекс интима-медиа
- ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
- ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
- МС – метаболический синдром
- НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе
- ОБ – окружность бедер
- ОТ – окружность талии
- ОХ – общий холестерин
- ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест
- РАС – ренин-ангиотензиновая система
- САГ – симптоматическая артериальная гипертензия

САД – систолическое артериальное давление

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССО – сердечно-сосудистые осложнения

ТГ – триглицериды

ЭКГ – электрокардиограмма

AUC – area under the curve, площадь под кривой

НОМА-IR – homeostasis model assessment, индекс инсулинорезистентности

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность

В настоящее время сердечнососудистые заболевания не только в России, но и во всем мире занимают лидирующее место среди причин смерти трудоспособного населения. Артериальная гипертензия является одной из наиболее значимых медико-социальных проблем в развитых странах мира. Распространенность повышенного артериального давления (АД) среди взрослого населения России составляет более 40% [2]. Однако, интерес к проблеме артериальной гипертензии (АГ) обусловлен не только частотой встречаемости, но и вероятными последствиями этого патологического состояния. В России 60-80% смертности от инсульта обусловлено именно повышенным АД. Более того, при наличии АГ смертность от инсульта возрастает в 2,8 и 2,4 раза у мужчин и женщин, соответственно, по сравнению с лицами с нормальным АД [64].

По оценкам ВОЗ, в преждевременной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний в России АГ занимает первое место, что послужило ключевым аргументом для отнесения ее к социально-значимым заболеваниям [44].

В 1988 году, после публикации статьи Gerald M. Reaven [1], АГ начали рассматривать в контексте развития «синдрома инсулинорезистентности». Таким образом, по мнению многих авторов [2,3,4], повышение АД ассоциировано с целым рядом метаболических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР). Наиболее часто ИР определяют как состояние, которое сопровождается сниженным поглощением глюкозы тканями организма под влиянием инсулина, т.е. резистентностью клеток различных органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина, что

сопровождается хронической гиперинсулинемией (ГИ). Взаимосвязь ГИ (как маркера ИР) и эссенциальной АГ настолько прочна, что при высокой концентрации инсулина плазмы у больного можно прогнозировать развитие в скором времени АГ [178]. «Золотым стандартом» диагностики ИР является эугликемический клэмп-тест [1]. Однако, в связи с технической сложностью и высокой стоимостью, метод не может широко использоваться в клинической практике. Определение содержания инсулина в крови натошак технически доступно, однако не всегда информативно. Дело в том, что ГИ натошак сопровождает в основном развернутую картину метаболического синдрома, когда диагностика уже не представляет трудностей [2]. В то же время, по литературным данным, распространенность «скрытой» ГИ у пациентов с АГ без клинических признаков метаболического синдрома может достигать 61,5% [12]. Без сомнений, раннее выявление подобных пациентов и выделение их в группу высокого «метаболического риска» могло бы иметь большую клиническую ценность.

Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) на современном этапе являются одной из наиболее активно изучаемых групп антигипертензивных препаратов. Некоторые исследователи считают, что представители этой группы препаратов способны увеличивать чувствительность периферических тканей к инсулину [63, 117]. Однако некоторые авторы придерживаются мнения о метаболической нейтральности БРА, что ставит под сомнение возможность использования их для коррекции ГИ и ИР [114]. Ситуация усугубляется тем фактом, что подавляющее большинство исследований проводились в группах пациентов с различными вариантами нарушений углеводного обмена, либо с уже развившимися осложнениями АГ [103]. В то же время, сведений о способности БРА увеличивать чувствительность периферических тканей к инсулину у пациентов на ранних стадиях развития ГИ, без сердечнососудистых осложнений и нарушений углеводного обмена, в доступной литературе нами обнаружено не было [103]. Таким образом, до

настоящего момента остается открытым вопрос о возможности использования антагонистов рецепторов ангиотензина II у пациентов с АГ и нормальными уровнями гликемии на фоне выявленной ГИ.

Цель исследования - оценить влияние терапии кандесартаном на уровень инсулинемии у пациентов с АГ, ГИ и нормальной гликемией.

Задачи исследования.

1. Оценить частоту выявления ГИ у больных АГ с нормальным уровнем гликемии на ранних стадиях болезни
2. Провести исследование кривой иммунореактивного инсулина (ИРИ) и гликемии на фоне углеводной нагрузки
3. Оценить частоту выявления различных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с АГ и ГИ
4. Оценить уровень ИРИ натощак и после углеводной нагрузки на фоне лечения кандесартаном и в группе сравнения

Научная новизна

1. Продемонстрирована высокая частота выявления ГИ у пациентов с АГ и нормальными уровнями гликемии. Установлено, что для выявления ГИ у пациентов этой категории наиболее информативными являются показатели ИРИ через 30, 60, 90 минут после нагрузки глюкозой, а также показатель площади под кривой инсулина.
2. Проведен анализ структуры факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных с АГ и ГИ. Доказано высокая частота выявления таких факторов риска как отягощенный семейный анамнез и стрессовые ситуации.
3. Проведена оценка влияния терапии блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) на степень ГИ у больных АГ с нормальным уровнем гликемии. Установлено, что на фоне использования кандесартана достоверно снижается концентрация ИРИ через 30, 60, 90 и 120 минут после углеводной нагрузки, а также показатель площади под кривой инсулина, в то время как показатели

ИРИ натощак и индекс НОМА остаются неизменными. Продемонстрировано усугубление ГИ на фоне использования бисопролола.

Практическая ценность

Выявление ГИ у пациентов на ранней стадии развития АГ до развития нарушений углеводного обмена позволит оптимизировать тактику ведения данного контингента больных.

Представленные особенности выявляемых факторов риска у пациентов с АГ и ГИ, а также выявленные особенности динамики ИРИ на фоне нагрузки глюкозой дает практическим врачам возможность раннего выявления ГИ и выделения подобных пациентов в группу дополнительного риска, а также ориентирует на дифференцированный подход к медикаментозному лечению таких пациентов.

Установленные особенности влияния антигипертензивных препаратов на показатели глюкозо-инсулинового обмена демонстрирует преимущество использования кандесартана перед бисопрололом у пациентов с АГ и сопутствующей ГИ.

Внедрение результатов исследования

Практические рекомендации по ранней диагностике ГИ у пациентов с АГ и возможности дифференцированного подхода к медикаментозной терапии внедрены в работу врачей кардиологического и терапевтического отделений ФБУ «354 окружной военный клинический госпиталь» Минобороны России, ООО «Городская больница № 41», работу врачей терапевтического отделения МАУ «Городская клиническая больница №40» г.Екатеринбурга, а также в учебный процесс кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и эндокринологии ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России.

Апробация работы

Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на симпозиуме «Клиническая фармакология и фармакоэкономика» в рамках региональной конференции «Фармация и общественное здоровье»

(Екатеринбург, 2011), на II международной научно-практической конференции «Достижения, инновационные направления, перспективы развития и проблемы современной медицинской науки, генетики и биотехнологий» (Екатеринбург, 2011) на заседании кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и эндокринологии ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России (Екатеринбург, 24.11. 2011г.) и на заседании научной проблемной комиссии ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России по кардиологии (Екатеринбург, 30.11.2011г.)

Публикации

По материалам исследования опубликовано 11 научных статей, в том числе 2 - в журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации материалов научных работ.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 215 работ, в том числе 67 отечественных и 148 иностранных авторов. Текст изложен на 116 страницах формата А 4 и иллюстрирован 30 таблицами и 6 рисунками.

Положения, выносимые на защиту:

1. У пациентов на ранних этапах развития АГ еще до развития нарушений углеводного обмена часто выявляются признаки ГИ.
2. Наиболее информативными для выявления ГИ на ранних этапах развития АГ являются показатели ИРИ на фоне углеводной нагрузки и интегральный показатель площади под кривой инсулина, а не определение ИРИ натощак и определение индекса резистентности НОМА.
3. Пациенты с АГ и ГИ имеют особую структуру факторов риска развития ССО, с преимущественным выявлением таких факторов как отягощенный семейный анамнез и стрессы.

4. Блокатор рецепторов ангиотензина II кандесартан способствует снижению выраженности ГИ и ИР у пациентов с АГ, в то время как селективный бета-блокатор бисопролол усугубляет имеющуюся ГИ.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространенность артериальной гипертензии, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии. Роль повышенного артериального давления в развитии сердечно-сосудистых осложнений

Артериальная гипертензия (АГ) имеет широкое распространение среди взрослого населения Российской Федерации. По данным эпидемиологического исследования, проведенного в нескольких регионах РФ, частота случаев повышенного АД достигает 45% среди представителей обоих полов [45]. Аналогичные результаты получены в результате обследования населения в рамках целевой Федеральной программы «Профилактика и лечение АГ в Российской Федерации» и приведены проф. Шальной соавт. [2]. По мере старения населения и увеличения роли таких способствующих факторов, как ожирение, малоподвижный образ жизни и курение, к 2025 г. ожидается увеличение доли сердечно-сосудистых заболеваний в структуре смертности населения до 60% (до 1,56 млрд. человек) [122, 214].

Однако острота проблемы АГ обусловлена не только широким распространением этого заболевания, но и тем фактом, что повышенный уровень АД лежит в самом начале «сердечно-сосудистого континуума» и является важнейшим фактором риска основных сердечно-сосудистых заболеваний – инфаркта миокарда, мозгового инсульта, определяющих высокий уровень смертности [50].

Еще в 1761 году появилась публикация, где автор, основываясь на данных клинических историй и аутопсий, обнаружил связь между интраабдоминальным ожирением, гипертензией, нарушенным метаболизмом и распространенным атеросклерозом [129]. Современный этап изучения проблемы начался с известной публикации G.Reaven и соавторов, где была

выдвинута гипотеза о взаимосвязи ИР и различных метаболических нарушений, включающих ГИ, АГ, НТГ и т.д. [179].

Синтез инсулина происходит из высокомолекулярного предшественника - проинсулина – путем отщепления С-пептида. Этот процесс протекает в β -клетке. В норме секреция инсулина в течение суток происходит неравномерно. Сразу после еды в течение 3-5 минут наблюдается очень быстрая секреция инсулина – «ранний пик секреции». У здоровых лиц в ответ на введение глюкозы наблюдается двухфазная секреция инсулина. Первый пик секреции начинается сразу после стимуляции глюкозой и постепенно заканчивается к 10 минуте (если глюкоза введена внутривенно) – это обусловлено выходом из гранул β -клеток уже «готового» инсулина. Ранний пик секреции инсулина вызывает немедленное подавление продукции глюкозы печенью, контролируя рост гликемии, подавляет липолиз и секрецию глюкагона, повышает чувствительность периферических тканей к действию инсулина, способствуя утилизации глюкозы. Таким образом, ранний пик секреции инсулина ограничивает постпрандиальную гликемию и готовит инсулинзависимые ткани к метаболизму глюкозы. Через 30 минут или позже (после перорального приема глюкозы) наблюдается вторая фаза секреции инсулина (она более продолжительна и отражает секрецию вновь синтезированного инсулина) [30].

В широком смысле слова под инсулинорезистентностью (ИР) понимают снижение биологического ответа к одному или нескольким эффектам действия инсулина. Однако более часто ИР определяют как состояние, которое сопровождается сниженным поглощением глюкозы тканями организма под влиянием инсулина, т.е. резистентностью клеток различных органов и тканей к сахароснижающему действию инсулина, что сопровождается хронической гиперинсулинемией (ГИ). ИР – ключевое звено в развитии метаболического синдрома. Снижение чувствительности периферических тканей к действию эндогенного инсулина приводит в

компенсаторной ГИ, длительное существование которой ведет к развитию клинических признаков метаболического синдрома и появлению ССО [19].

Частота выявления ИР в популяции зависит от метода диагностики: по мнению одних авторов, примерно 10% лиц без метаболических нарушений имеют ИР [174], по другим данным ИР встречается более чем у 25% практически здоровых лиц без ожирения, причем выраженность ИР у них сопоставима с таковой у больных СД 2 типа [179]. При изучении при помощи биостатора ИР выявлена у 58% больных артериальной гипертензией (АГ). По данным Brunnek Study [174], только у 40% больных с АГ концентрация инсулина в плазме остается в пределах нормальных значений. Возможно, не у всех лиц, принимавших участие в исследовании, была именно эссенциальная АГ. Установлено, что АГ другой этиологии (почечная, реноваскулярная, первичный гиперальдостеронизм) не связана с ИР [29, 35, 84]. До настоящего времени нет единого мнения о взаимосвязи ИР и АГ. Известно, что не у всех лиц с ИР развивается АГ [145]. Однако, все исследователи едины во мнении, что хроническая ГИ является патогенетическим звеном развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и метаболических нарушений [29, 35, 84].

1.2. Факторы, способствующие развитию гиперинсулинемии и инсулинорезистентности

Предполагают, что ИР имеет прочную генетическую основу, закрепленную эволюцией [151]. По гипотезе об «экономном генотипе», выдвинутой V.Neel в 1962 году [168], ИР – эволюционно закрепленный механизм выживания в неблагоприятных условиях, когда периоды изобилия чередовались с периодами голода. Наличие ИР обеспечивало накопление энергии в виде отложения жира. В ходе естественного отбора, как наиболее

целесообразные закреплялись те гены, которые обеспечивали ИР и накопление энергии. Эта гипотеза подтверждается в экспериментах на мышах, подвергнутых голоданию. Выживали только те мыши, которые имели ИР [95]. В настоящее время в цивилизованных странах механизмы ИР, сохранившиеся в генетической памяти, продолжают «работать» на накопление энергии, что ведет к абдоминальному ожирению, дислипидемии, АГ.

Выделяют 3 группы механизмов, ответственных за развития ИР [4, 13]:

1. Дорецепторный. ИР на этом уровне обусловлена мутациями кодирующего инсулин гена.
2. Рецепторный. Это уменьшение числа рецепторов к инсулину на поверхности клетки или изменение структуры и функции отдельных субъединиц рецептора, в частности, тирозинкиназы.
3. Пострецепторный. В подавляющем большинстве случаев ИР связана с пострецепторными дефектами: изменение активности белков-переносчиков глюкозы, изменение активности внутриклеточной фосфодиэстеразы и внутриклеточного цАМФ.

Основными тканями-мишенями для действия инсулина являются печень, скелетные мышцы и жировая ткань. В норме инсулин вызывает вазодилатацию, усиливает высвобождение и синтез оксида азота (в результате чего реализуются антиатерогенные эффекты), снижает жесткость крупных артерий, усиливает образование гликогена, усиливает утилизацию глюкозы, снижает интенсивность липолиза в адипоцитах. Однако в условиях ИР повышение уровня инсулина приводит к истощению вазодилатации, усилению пролиферации в сосудах, увеличению толщины и жесткости артерий, усилению синтеза глюкозы, усилению липолиза в адипоцитах и выбросу в кровоток свободных жирных кислот [19, 30].

Можно выделить целый ряд заболеваний и состояний, сопровождающихся ИР (М.И.Балаболкин, 2001)[4]:

- Физиологическая: пубертат, беременность, ночной сон, диета, богатая жиром
- Метаболическая: СД 2 типа, декомпенсация сахарного диабета 1 типа, ожирение, выраженная недостаточность питания, избыточный прием алкоголя, гиперурикемия, гипогликемия, вызванная инсулином
- Эндокринная: тиреотоксикоз, гипотиреоз, феохромоцитома, синдром Кушинга, акромегалия
- Неэндокринная: эссенциальная АГ, ХПН, цирроз печени, ревматоидный артрит, сердечная недостаточность, раковая кахексия и др.

Предшествующие исследования продемонстрировали, что жировая ткань играет важную роль в энергетическом обмене наряду с эндокринными, паракринными и аутокринными сигналами. Факторы, известные как «адипокины» высвобождаются из жировых клеток в результате ИР и могут обладать как свойствами антагонистов инсулина (ФНО-альфа, ИЛ-6, резистин), так и повышать чувствительность к инсулину (лептин и адипонектин) [163, 71]. Лептин регулирует энергетический баланс и имеет инсулин-сенситизирующий эффект, причем этот эффект значительно снижается при ожирении в соответствии со степенью ИР. Адипонектин повышает действие инсулина в мышцах и печени и имеет антиатерогенный эффект [124].

1.3. Роль гиперинсулинемии в развитии патологии сердечно-сосудистой системы

В 1985 г. М. Modan и соавт. предположили, что ГИ может служить связующим звеном между АГ, ожирением и нарушением толерантности к глюкозе [162]. Это предположение получило подтверждение в эпидемиологическом исследовании, проведенном в Израиле в 1989 году

[119], где было показано, что уровни инсулина натощак и углеводной нагрузки оказались достоверно более высокими у лиц с АГ, чем у обследованных с нормальным АД. В это же время E. Ferranini и соавт. [143] выявили, что больные АГ утилизируют на 40% меньше глюкозы, чем лица с нормальным АД, причем степень утилизации глюкозы обратно пропорционально зависела от высоты систолического АД. В случайной репрезентативной выборке мужчин-москвичей, обследованных в начале 80-х годов, было показано, что в 60% случаев АГ сочеталась с ИР. На основании этих данных сформировалась гипотеза об ассоциации эссенциальной гипертензии с ГИ [172]. Большинство авторов сходятся во мнение о существовании нескольких путей, обуславливающих связи АГ и ИР [56, 121]:

- ГИ способствует задержке в организме натрия: полагают, что повышенный уровень инсулина в крови, воздействуя непосредственно на почечные каналы, ускоряет реабсорбцию катиона натрия [78]. Инсулин влияет на активность Na, K-АТФазы, Ca, Mg-АТФазы, при ГИ может быть увеличение содержания внутриклеточного натрия и калия, в результате накопления этих катионов усиливается чувствительность гладкой мускулатуры сосудов к прессорным эффектам норадреналина и ангиотензина II (АТ II).
- ГИ способствует активации симпатической нервной системы [84, 104, 162]. В результате этого возрастает сердечный выброс и стимулируется констрикция периферических кровеносных сосудов. В качестве еще одного возможного механизма взаимосвязи между ИР и АГ обсуждается ожирение, поскольку оно характерно и для ИР, и для АГ [84]. Действительно, лица с ожирением отличаются повышенной активностью симпатической нервной системы и повышенной чувствительностью к соли, т.е. как раз теми характеристиками, которые имеют место при сочетании ИР с ГИ и АГ. С другой стороны, в исследовании Silva E.A. и

соавт. у пациенток с нормальной массой тела и АГ индекс резистентности НОМА оказался выше в сравнении с женщинами без АГ [191].

- Инсулин обладает свойством стимулировать пролиферацию, индуцирует гипертрофию сосудистой стенки за счет стимуляции пролиферации гладкомышечных клеток, что способствует развитию АГ [78]. ИР является основным фактором риска развития кардиоваскулярных событий [83]. ИР, диагностированная на основании увеличения показателя индекса НОМА натощак, независимо коррелировала с гипертрофией левого желудочка даже у пациентов без СД 2 типа [139].

В исследовании Fang G. и соавт., выявлена независимая корреляция толщины комплекса интима-медиа с уровнем инсулина натощак и НОМА-ИР у детей, страдающих ожирением, при этом достоверной зависимости толщины комплекса интима-медиа с концентрацией глюкозы крови натощак выявлено не было. На основании полученных данных, авторы пришли к выводу, что ГИ является ранним предиктором атерогенеза [91]. Подтверждение этому можно найти и в более позднем исследовании, где было показано, что риск развития атеросклероза (по данным Са-score) возрастал пропорционально увеличению индекса резистентности НОМА независимо от других компонентов МС [200].

- Во многих исследованиях была продемонстрирована связь между повышением ИР и активностью ренин-ангиотензиальдостероновой системы (РАС) [79, 201]. Получены данные, что увеличение индекса НОМА ассоциируется с высоким риском развития мозгового инсульта [140]. При остром введении АТ II происходит увеличение синтеза инсулина [102]. Однако, по результатам исследований, проведенных на изолированных мышечных и человеческих панкреатических клетках, показано, что АТ II нарушает первую фазу глюкозо-стимулированной секреции инсулина, приводя в долгосрочной перспективе к развитию СД 2 типа [117].

- Инсулин нарушает баланс синтеза оксида азота и эндотелина 1, приводя к дисфункции эндотелия [188].

В настоящее время изучение роли ГИ в развитии сердечно-сосудистой патологии продолжается. Так в исследовании Y.Zamami и соавт. у мышей с хронической ГИ обнаружено нарушение периваскулярной мезентериальной иннервации, повлекшее развитие АГ [133].

1.4. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия: причинно-следственная связь

В настоящее время открытым остается вопрос о причинно-следственных связях между ИР, ГИ и уровнем АД. Ряд исследователей полагают, что ИР и ГИ предшествует развитию АГ. Большая часть таких данных получена в экспериментах на животных моделях гипертонии (крысы со спонтанной гипертензией и крысы линии Dahl). В них продемонстрировано наличие у гипертензивных крыс дислипидемии, ГИ и сниженного инсулинзависимого поглощения глюкозы адипоцитами [178]. У крыс линии Sprague-Dawley обнаружено, что развитию гипертонии предшествовало ухудшение поглощения глюкозы, опосредованного инсулином. О взаимозависимости между ИР и АГ свидетельствуют и полученные у людей данные о том, что снижение массы тела сопровождается, с одной стороны, улучшением чувствительности тканей к инсулину и снижением его уровня в плазме крови, с другой - снижением АД [100]. Вполне возможно, что ГИ/ИР служит лишь фактором, инициирующим развитие АГ, особенно среди тех, кто к ней наследственно предрасположен, или среди тех, у кого имеется комплекс взаимосвязанных метаболических нарушений [144].

Однако не исключено независимое развитие ИР и АГ и сосуществование этих нарушений у одного и того же больного. В пользу

этого предположения имеется ряд весьма убедительных доказательств. Так, ГИ была обнаружена у "прегипертензивных" больных, а также у "нормотензивных" потомков, чьи родители страдали выраженной гипертензией [100]. Сосуществование ИР и АГ может иметь генетические причины, когда каждое состояние независимо контролируется одним или несколькими отдельными генетическими локусами. Таким образом, несмотря на ряд данных о механизмах метаболической и физиологической взаимосвязи ИР и АГ, их сосуществование не является постоянным и не установлены факторы, обуславливающие манифестацию этой взаимосвязи.

1.5. Методы диагностики инсулинорезистентности и гиперинсулинемии

Пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) был первый метод определения чувствительности к инсулину *in vivo*, предложен в 1930 г. Himsworth и соавт. [128]. Были выполнены два ПГТТ, одну из проб сочетали с внутривенным введением инсулина, а чувствительность клеток к инсулину определяли как индекс площади под кривой глюкозы. Метод является недорогим и простым в исполнении. Методика проведения теста: при ПГТТ проводят измерение глюкозы и инсулина крови натощак и через 30, 60, 90 и 120 мин после приема *per os* 75 г сухой глюкозы, растворенной в 200 мл воды. Расчет интегральных показателей производят по "площади под кривой" методом суммы трапеций [148]. В настоящее время методику сочетают с определением уровня плазменной концентрации инсулина, что широко используется как косвенный способ оценки чувствительности к инсулину. В рутинной практике для определения степени риска развития различных компонентов синдрома ИР (т.е. АГ, дислипидемии, атеросклероза и СД типа 2) большую ценность представляет определение соотношения

тощакового и постпрандиального уровня инсулина плазмы крови [134]. «Золотым стандартом» диагностики ИР является метод эугликемического гиперинсулинемического клэмпа. Однако несмотря на возможность точного определения уровня ИР, методика проведения теста дорога и технически сложна, что делает использование его в рутинной практике невозможным. Поэтому в настоящее время более предложены другие методы выявления ИР. В ряде исследований используется гликемический индекс, рассчитываемый по соотношению содержания глюкозы крови натощак к инсулину натощак, а также инсулин-глюкозный индекс, представляющий собой отношение площади под кривой инсулина к площади под кривой глюкозы [125]. Метод НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment) основан на математическом моделировании гомеостаза, а D.R. Matthews (1985) выявлена высокая степень корреляции между клэмп-методом и НОМА-IR ($r = 0,83$ для группы здоровых и $r = 0,92$ для группы больных СД 2 типа) [66]. По мнению F. Саго (1991), достаточно достоверным критерием наличия ИР становится снижение отношения концентрации глюкозы крови натощак (ммоль/л) к уровню иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак (в мкЕд/мл) ниже 0,33 [89].

До настоящего момента нет четких критериев ГИ. В 1999 году В.А. Диденко [13] предложены критерии ГИ: уровень ИРИ натощак $>12,5$ мкЕд/мл; уровень ИРИ через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы >28 мкЕд/мл; площадь под инсулиновой кривой >80 мкЕд/мл х час. На основании этих данных предложена классификация ГИ, согласно которой только увеличение площади под кривой инсулина может быть расценено как «компенсированная ГИ». Вторая стадия, «субкомпенсированная ГИ» характеризуется не только повышенным суммарным инсулиновым ответом, но и повышенным ИРИ через 2 часа после углеводной нагрузки, при этом тест толерантности к глюкозе остается нормальным. Последующие стадии характеризуются развернутой клиникой МС, нарушениями углеводного

обмена, стойкой декомпенсированной ГИ. К сожалению, в изученной нами литературе присутствуют в основном данные по декомпенсированной ГИ, а этапам компенсированной и субкомпенсированной ГИ внимание не уделено.

1.6. Влияние антигипертензивных препаратов на степень выраженности инсулинорезистентности и гиперинсулинемии

На современном этапе изучения проблемы большое количество исследований посвящено действию ИАПФ и антагонистов кальциевых каналов [24]. Препараты этих групп вызывают снижение ИР и улучшение гликемического контроля, не влияют на липидный и пуриновый обмены; оказывают вазопротективное действие (SECURE-НОPE-substudy) и нефропротективное действие при диабетической и недиабетической нефропатии (FACET и др.) и т.д. Однако возможности использования этих групп препаратов могут быть ограничены развитием побочных эффектов более чем в 20% случаев (частоты развития сухого кашля на фоне приема ингибиторов АПФ 0,7-25%, частота развития эффектов, связанных с периферической вазодилатацией при приеме антагонистов кальция достигает 25%) [174].

Использование диуретиков у пациентов с АГ и ГИ оправдано ввиду имеющейся задержки натрия и гиперволемии, возникающей под влиянием ГИ. Однако их применение имеет целый ряд ограничений в связи с развитием побочных эффектов: снижение чувствительности периферических тканей к инсулину с компенсаторной ГИ; повышение гликемии; неблагоприятное влияние на липидный профиль; нарушение обмена мочевой кислоты; риск гипокалиемии [18, 46].

Альфа-адреноблокаторы повышают чувствительность тканей к инсулину и вследствие этого улучшают гликемический контроль, корректируют липидный профиль, благоприятно воздействуют на гемостаз и

эндотелиальную функцию. В то же время, промежуточные результаты исследования ALLHAT продемонстрировали увеличение количества сердечнососудистых событий, в том числе новых случаев сердечной недостаточности [129].

Агонисты I_1 -имидазолиновых рецепторов, уменьшая центральную симпатическую импульсацию, приводят к повышению чувствительности периферических тканей к инсулину, улучшению гликемического контроля и снижению активности РААС. Однако нет данных, основанных на принципах доказательной медицины, о влиянии этой группы лекарственных средств на прогноз у больных АГ, что не позволяет рекомендовать препараты этого класса в качестве средств первой линии в терапии АГ [19, 46].

Назначение бета-блокаторов (БАБ) больным с ГИ имеет неоспоримое определенное патогенетическое преимущество ввиду наличия гиперсимпатикотонии. Так, К. Watanabe и соавт. [183] продемонстрировали прямую тесную и сильную корреляционную взаимосвязь между ИР и симпатической активностью. Все побочные эффекты в основном связаны с применением неселективных и низкоселективных БАБ. Поэтому у пациентов с метаболическими факторами риска наиболее целесообразно применять высокоселективные БАБ (бетаксолол, бисопролол, небиволол) в составе комбинированной терапии в средней терапевтической дозировке. В настоящее время накоплены данные о возможной метаболической нейтральности этой группы препаратов. Есть исследования, подтверждающие метаболическую нейтральность у пациентов с АГ по отсутствию влияния на уровень глюкозы и инсулина натощак и после нагрузки глюкозой, но исследование проведено с участием всего 13 пациентов [67, 196, 210, 212]. Применение бисопролола у пациентов с СД 2 типа не привело к увеличению ИРИ натощак и увеличению гликемического индекса [23, 46, 55].

К настоящему моменту в литературе отсутствуют данные о влиянии на уровень инсулина, углеводный и липидный обмена препаратов группы прямых ингибиторов ренина (алискирен), что не позволяет рассматривать их как препараты «первой линии» терапии у пациентов группы метаболического риска.

- Блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) на современном этапе являются одной из наиболее активно изучаемых групп антигипертензивных препаратов. Продемонстрирована способность ингибиторов АПФ и антагонистов БРА снижать частоту впервые выявленного СД. На основании этих данных сделан вывод о способности указанных групп препаратов увеличивать чувствительность периферических тканей к инсулину [117]. Однако большинство исследований касается пациентов с развившейся сердечной недостаточностью, с предиабетом (нарушенной толерантностью и глюкозе и нарушенной гликемией натощак). В то же время, сведений о способности указанных групп препаратов увеличивать чувствительность периферических тканей к инсулину у пациентов на ранних стадиях развития ГБ, без сердечнососудистых осложнений и нарушений углеводного обмена, в доступной литературе нами обнаружено не было [103]. Показано, что некоторые БРА имеют свойства частичных активаторов PPR γ рецепторов, в связи с чем могут улучшать чувствительность к инсулину и уменьшать интраабдоминальное и интрагепатическое отложение жира [73, 165]. Такие свойства обнаружены у телмисартана и, отчасти, у ирбесартана [73, 165]. Позже у метаболитов лозартана (при условии высокой концентрации в крови) также выявлены свойства PPR γ – агонистов. Эти эффекты продемонстрированы у пациентов с сердечной недостаточностью: добавление лозартана к терапии привело к снижению индекса НОМА без существенного влияния на концентрацию глюкозы плазмы [69]. Однако до настоящего времени остается открытым вопрос: является ли способность увеличивать чувствительность периферических тканей к инсулину

групповым свойством или результатом действия на PRR γ -рецепторам [117]. Так, при использовании телмисартана было выявлено достоверно снижение индекса НОМА, уровня инсулина натощак и концентрации глюкозы крови натощак у больных с избытком массы тела и ожирением, а лечение олмесартаном подобной категории больных привело к достоверному снижению общего холестерина и ЛПНП без влияния на содержание инсулина и глюкозы [114]. В более позднем исследовании с участием трех БРА (кандесартан, телмисартан, валсартан) у пациентов в АГ и СД не было выявлено достоверно увеличения уровня инсулина натощак. Однако и достоверного снижения выраженности ГИ выявлено не было. На основании этих данных авторы выдвинули постулат о метаболической нейтральности препаратов этого класса, что ставит под сомнение возможность коррекции ГИ и оставляет лишь уверенность в безопасности использования подобных лекарственных средств при нарушениях углеводного обмена [97]. В двойном слепом исследовании, проведенном в Швеции (апрель 2005-март 2006г.) с участием больных без сахарного диабета, но с диагностированной АГ и абдоминальным ожирением терапия кандесартаном по влиянию на индекс резистентности НОМА натощак не отличалась от гипотиозида, т.е. кандесартан не повлиял на первую фазу секреции инсулина [131]. В результате 12-месячного лечения кандесартаном уровни общего холестерина (ОХ), ЛПНП, ЛПВП и ТГ, а также уровни мочевой кислоты не претерпели изменений, чем кандесартан оказался сопоставим с антагонистами кальция [131]. Авторы предположили 2 возможных механизма: известно, что дисфункция жировой ткани с накоплением висцерального жира и жировой гепатоз, а также хроническое воспаление небольшой активности стимулируют механизмы ИР [158, 170]. С другой стороны, накопление жировой ткани в печени может быть последствием ИР и ГИ [154]. Блокада рецепторов ангиотензина 2 тип 1 ассоциирована с противовоспалительным эффектом и уменьшением выраженности клеточного оксидативного стресса

[74, 115, 116]. Возможно, что повышение активности РАС может играть важную роль, т.к. АТ II может ингибировать адипогенез и новое привлечение инсулин-чувствительных адипоцитов, таким образом стимулируя «липидный всплеск» [138, 158, 160, 194]. Хотя присутствуют признаки системного воспаления, возможно именно локальная жировая РАС играет критическую роль, управляя воспалением жировой ткани и секрецией воспалительных медиаторов в циркуляцию [138, 194]. Гипотеза «РАС-воспаления» также поддерживается предшествующим клиническим исследованием, продемонстрировавшим снижение уровня С-реактивного протеина на фоне лечения БРА [206]. Последние данные поддерживают этот взгляд: на фоне использования даже низких доз кандесартана показано снижение интенсивности системного воспаления и воспаления в жировой ткани и снижение воспалительных медиаторов [72, 132]. Уровень ТГ является наиболее чувствительным к диете показателем липидного спектра [22]. Известно, что источником экзогенных ТГ являются пищевые жиры, при употреблении пищи значительное повышение содержания ТГ наблюдается уже через 10-15 минут и в течение 10-12 часов. В условиях ИР высокая концентрация ТГ сохраняется дольше, приводя к нарушению эндотелийзависимой вазодилатации, вызывает оксидативный стресс [30], таким образом ТГ играют значительную роль в развитии сердечнососудистых заболеваний [22, 215]. К настоящему моменту в доступной литературе отсутствуют данные о динамике концентрации ТГ на фоне углеводной нагрузки.

Помимо указанных объясненным механизмов, есть еще и другие причины, РАС-независимые, влияния БРА на чувствительность периферических тканей к действию эндогенного инсулина, которые до настоящего времени остаются не изученными. Например, в исследовании Mechanisms for the Diabetes Preventing Effect of Candesartan Trial была обнаружена более низкая частота сердечных сокращений (ЧСС) на фоне

лечения кандесартаном в сравнении с гипотиазидом, что может говорить об изменении активности симпатической: парасимпатической нервной системы и может влиять на активность инсулина [96, 106]. Также было показано, что РАС-зависимая ИР может быть определена напрямую в тканях, инсулин-отвечающих и глюкозу-метаболизирующих тканях (скелетные мышцы) [154]. Более того, есть потенциальный диабетогенный эффект повышенной активности РАС, вовлекающей панкреатические β -клетки и секрецию инсулина [157]. Таким образом теоретически существует вероятность воздействия представителей БРА, в том числе кандесартана, на выраженность ИР и ГИ. Например, в крупных исследованиях SCHARM и SCOPE показано снижение вероятности развития СД 2 типа на фоне использования кандесартана более чем на 20% [63], однако пациенты групп сравнения в качестве антигипертензивной терапии принимали БАБ, диуретики, антагонисты кальция. Поэтому, дифференцировать профилактические свойства кандесартана от диабетогенного действия прочих участвовавших в исследованиях препаратов не представляется возможным [110]. Таким образом, до настоящего времени остается открытым вопрос о возможности воздействия на выраженность ИР и ГИ представителями класса БРА.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования

Работы выполнены на базе кафедры внутренних болезней, клинической фармакологии и эндокринологии ГБОУ ВПО УГМА Минздравсоцразвития России (зав. кафедрой – проф., д.м.н. Смоленская О.Г.).

Обследовано 100 пациентов с АГ, выявленной при плановом медицинском осмотре, либо обратившихся к кардиологу/терапевту консультативно-диагностической поликлиники¹ ФБУ «354 ОВКГ» Минобороны России.

Проведено проспективное рандомизированное контролируемое исследование. Всем пациентам проводилось тщательное клиническое обследование, определялся ряд биохимических показателей (общего билирубина, креатинина, АСТ и АЛТ, общего белка, общего холестерина, ЛПВП, ТГ, ПТТГ), проводилось комплексное обследование для исключения ишемической болезни сердца (анализ клинико-anamnestических данных, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру, при необходимости - ВЭМ), симптоматической АГ (анализ клинико-anamnestических данных, Эхо-КГ, СМАД, при необходимости - определение уровня калия, ТТГ и свободного Т4, доплерография почечных артерий, компьютерная томография надпочечников).

Критериями включения в исследование являлись:

- информированное согласие на участие в исследовании
- возраст от 20 до 45 лет

¹ - Врач-кардиолог КДП ФГУ «354 ОВКГ» Минобороны России Медведева И.И., врач-терапевт Тыркова Н.М.

- артериальная гипертензия (АГ) 1 степени, т.е. до 160 мм рт.ст. систолическое и до 100 мм рт.ст. диастолическое (по критериям ВНОК, 2008г.) без регулярного приема антигипертензивных средств
- нормальные показатели перорального теста толерантности к глюкозе²

Критерии исключения:

- нарушения углеводного обмена (нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе, СД)
- ишемическая болезнь сердца
- тяжелая соматическая патология: почечная, печеночная, сердечная недостаточность, нарушение функции щитовидной железы.
- «опасный» или «вредный» уровень употребления алкоголя (ВОЗ, 2007).
- предшествующая регулярная антигипертензивная терапия
- возраст менее 20 или более 45 лет
- беременность, лактация
- отказ пациента от участия в исследовании

По результатам первичного обследования из дальнейшей работы были исключены 2 пациента с симптоматической артериальной гипертензией и 6 пациентов с верифицированной нагрузочными пробами и суточным мониторингом ЭКГ ишемической болезнью сердца. Гипергликемия натощак выявлена у 7 пациентов, у 9 больных – НТГ, у 8 пациентов впервые диагностирован СД 2 типа. Таким образом, отобрано 68 пациентов с нормальными показателями гликемии и АГ. Исследование соответствует Хельсинской декларации ВМА, все участники подписали информированное согласие на участие в исследовании и разрешение на использование персональных данных.

² – нормальным тест толерантности к глюкозе считался при значении гликемии натощак $\geq 3,3$ ммоль/л и $\leq 5,5$ ммоль/л, $< 7,8$ ммоль/л через 2 часа после углеводной нагрузки; сахарный диабет диагностировался при концентрации глюкозы $\geq 6,1$ ммоль/л натощак и $\geq 11,1$ ммоль/л через 2 часа после углеводной нагрузки; нарушенная толерантность к глюкозе при гликемии $< 6,1$ ммоль/л натощак и $\geq 7,8$ ммоль/л, но $< 11,1$ ммоль/л через 2 часа после углеводной нагрузки; нарушенная гликемия натощак $\geq 5,6$ ммоль/л натощак, но $< 6,1$ ммоль/л и $< 7,8$ ммоль/л через 2 часа после углеводной нагрузки (критерии ВОЗ, 2007).

Из указанного количества больных у 64 человек было установлено повышение уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) натощак и/или через 2 часа после углеводной нагрузки, после окончания первичного обследования 4 пациента выбыли из исследования по парамедицинским причинам.

Контрольную группу составили практически здоровые добровольцы без АГ сопоставимые с основной группой по полу и возрасту (n=15).

Отобранные пациенты с АГ и ГИ (n=60) при помощи генератора случайных чисел рандомизированы в две сопоставимые по полу и возрасту группы. Пациенты первой группы (n=30) в течение 12 недель получали антагонист рецепторов ангиотензина II кандесартан (Атаканд, Astra Zeneca). Группа сравнения (n=30) в качестве антигипертензивной терапии получала высокоселективный бета-блокатор бисопролол (Конкор, Nусomed). Дозы препаратов титровалась до необходимых для достижения целевого уровня АД и составили для кандесартана $7,46 \pm 1,38$ мг/сут., для бисопролола $6,0 \pm 1,93$ мг/сут. Во время промежуточных визитов с периодичностью 1 раз в 4 недели производился контроль АД, оценка самочувствия и коррекция дозировки антигипертензивных препаратов. Контрольное обследование проводилось через 12 недель на фоне антигипертензивной терапии и включало комплексное исследование углеводного обмена.

2.2. Клинико-анамнестические методы исследования

1. Анкета для определения статуса курения, семейного анамнеза, стажа артериальной гипертензии, предшествующее лечение, сопутствующие заболевания, статуса потребления алкоголя, определения уровня физической активности.

а) При указании на наличие сердечнососудистых заболеваний (АГ, ИБС, нарушения мозгового кровообращения) у кровных родственников в возрасте до 55 лет для мужчин и до 65 лет для женщин семейный анамнез пациента считался отягощенным [50], при отсутствии этих данных семейный анамнез считался не отягощенным.

б) Длительность заболевания исчислялась с момента впервые зафиксированного (самостоятельного или при измерении врачом) стойкого повышения АД до уровня 140/90 мм рт.ст. и выше. В виду того, что многие препараты влияют на уровень ИРИ крови, чувствительность периферических тканей к эндогенному инсулина, в исследование вошли пациенты не принимавшие антигипертензивных препаратов, либо использовавшие препараты ситуационно, для купирования гипертонических кризов.

с) Выявление сопутствующих заболеваний производилось для исключения иных причин ГИ, тяжелая соматическая патология являлась критерием исключения из исследования. В исследование не вошли пациенты, регулярно принимающие лекарственные препараты по поводу сопутствующего соматического заболевания.

д) Статус курения оценивался следующим образом: не курившие, курившие в прошлом, курящие (выкуривающие хотя бы 1 сигарету/сутки). Участники нашего исследования по результатам анкетирования были отнесены к категориям «никогда не курившие» и «курящие», пациентов указавших на курение в прошлом выявлено не было.

е) Гиподинамия диагностировалась при указании на физическую нагрузку менее 30 минут в день реже 5 дней в неделю [50].

ф) Статус употребления алкоголя оценивался следующим образом: «низкий» («ответственный») уровень употребления алкоголя 3 порции алкоголя в день или максимум 21 порция алкоголя в неделю с распределением по всей неделе (включая 2 дня без алкоголя) для мужчин, 2 порции алкоголя в день или 14 порций алкоголя в неделю для женщин,

порция эквивалентна 8 г. этанола; «опасный» уровень употребления алкоголя 3-7 порций в день или 22-49 порций в неделю для мужчин и 2-5 порций в день или 15-35 порций в неделю для женщин; «вредный» уровень употребления алкоголя констатировался при употреблении 7 и более порций в день или 50 и более порций в неделю для мужчин и 5 и более порций в день или 35 и более порций алкоголя в неделю для женщин [20]. Также для исключения скрытой алкогольной зависимости использовался вопросник CAGE, включающий 4 вопроса, при ответе «да» на 2 и более вопросов тест считался положительным [33]. Пациенты, участвующие в исследовании, имели «низкий» («ответственный») уровень употребления алкоголя, либо не употребляли алкоголь.

2. Опросник L.Reeder для определения уровня стресса, включающий 7 вопросов для оценки психоэмоциональной реакции и поведения на работе и в семейной жизни. Уровень фактического хронического стресса в зависимости от суммарного количества баллов оценивался как высокий (1-2 балла), средний (2,01 – 3 балла) и низкий (3,01 – 4 балла) [15].

3. Антропометрические измерения: измерение роста (см), измерение массы тела (кг) с точностью до 0,1кг. Индекс массы тела (ИМТ, индекс Кетле) рассчитывали как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах по формуле

$$\text{ИМТ} = m/p^2 \quad (1.1)$$

где m – масса тела человека (кг)

p – рост (м).

4. Определение окружности талии (ОТ) (см), окружности бедер (ОБ) (см), отношения ОТ/ОБ. Согласно рекомендациям ВОЗ, окружность талии измерялась между краем нижнего ребра и крестцовым отделом подвздошной кости с точностью измерения до 0,1 см.

5. Определение систолического (САД), диастолического (ДАД) артериального давления. Измерение АД проводилось методом Короткова с точностью до 2 мм рт.ст. двукратно с интервалом в 5 минут, в сидячем положении после 15 минутного отдыха. Для анализа использовалась средняя величина из 2 измерений. За АГ принимали уровень АД 140/90 мм рт.ст. и выше.

2.3. Лабораторные методы исследования

а) общеклинические исследования:

- общий и биохимический анализ крови, включавший определение общего билирубина, креатинина, АСТ и АЛТ, общего белка, а также уровня общего холестерина (ОХ), ЛПВП и триглицеридов (ТГ) ферментативным методом на биохимическом анализаторе «Biosystems» («Biosystems», Испания)

б) специальные исследования:

- определение уровня глюкозы методом спектрофотометрии (анализатор «Biosystems» Испания) (глюкозооксидаза/пероксидаза). Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке крови оценивался методом иммуноферментного анализа на микрочастицах при помощи автоматического анализатора "AXSYM" и тест системы «The AXSYM Insulin» (Abbott, Япония) в биохимической лаборатории³ ОДКБ№1 г.Екатеринбурга. Глюкоза, ИРИ и ТГ определяли натощак и через 2 часа после пероральной нагрузки 75 г глюкозы. С этой целью пациенту в кубитальную вену устанавливался катетер типа "баттерфляй". Взятие крови для определения исходных биохимических параметров осуществлялось после предшествующего 12-часового голодания, через 30 минут после отдыха в положении лежа. Затем проводилась углеводная нагрузка с

³ - зав. лабораторией – д.м.н., проф. Цвиренко С.В., врач-лаборант Берешева А.Р.

помощью приема внутрь 75 г глюкозы, растворенной в 200 мл воды, после которой образцы крови для анализа брались через 30, 60, 90 и 120 минут.

- расчет индекса инсулинорезистентности НОМА-IR по формуле:

НОМА-IR = глюкоза натощак (ммоль/л) x ИРИ натощак (мкЕд/мл)/22,5 [164, 209] (1.2)

- расчет индекса инсулинорезистентности Саго осуществлялся по формуле

индекс Саго = глюкоза (ммоль/л)/ ИРИ (мкЕд/мл) [89] (1.3)

- расчет показателя «площадь под кривой инсулина» производился методом суммы трапеций по формуле

ИРИ S= (ИРИ натощак + 2ИРИ через 30 минут после нагрузки глюкозой + 2ИРИ через 60 минут после нагрузки глюкозой + 2ИРИ через 90 минут после нагрузки глюкозой + ИРИ через 120 минут после нагрузки глюкозой)/2 x 0,5 часа [148] (1.4)

- определение уровня ТГ крови производили ферментативным методом на биохимическом анализаторе «Biosystems» («Biosystems», Испания; реактив глицеролфосфатоксидаза/пероксидаза) натощак, через 30, 60, 90 и 120 минут после нагрузки глюкозой.

2.4. Инструментальные методы исследования

- а) Холтеровское мониторирование ЭКГ (система суточного мониторирования ЭКГ «CardioDay Holter», Германия) – как метод

дополнительной объективизации результатов клинико-anamнестического исследования и исключения ишемической болезни сердца,

б) Эхокардиографическое и ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов с определением толщины комплекса интима-медиа в луковице сонной артерии (ультразвуковая система Logiq6, Япония). ЭКГ исследование проводилось на многоканальном электрокардиографе «МАС-500» (GE-Medical Systems, США).

2.5. Статистическая обработка материала

Проведена с использованием пакета прикладных программ SPSS (версия 17.0) и Microsoft Office Excell 2007.

Нормальность распределения данных проверялась дескриптивными методами (на основе показателей эксцесса и асимметрии), визуализацией (с построением гистограммы и наложением кривой нормального распределения) и оценкой критерия согласия распределений Шапиро-Уилкса [59]. Значения всех изучаемых переменных имели ненормальное распределение.

Непрерывные величины были представлены в виде медианы и 25 и 75 перцентилей (Me, 25÷75%), для статистической их обработки были использованы непараметрические критерии.

Достоверность корреляции определялась с помощью рангового коэффициента (r) Спирмена. При значении $r > 0,7$ и $p \leq 0,01$ связь считалась сильной, при $0,5 > r > 0,7$ и величине $0,01 < p \leq 0,05$ – средней, при $0,3 > r > 0,5$ и значениях $0,05 < p \leq 0,1$ – умеренной, с тенденцией к достоверной связи, при $0,2 > r > 0,3$ и величине $p > 0,1$ - слабой, статистически незначимой. Для исключения ложных корреляций использовались частные коэффициенты корреляций (например, при оценке корреляционных отношений толщины

комплекса интима-медиа и уровня ТГ сыворотки крови исключалось влияние концентрации ЛПНП).

Определение статистической значимости различий непрерывных величин проводилось с использованием непараметрического теста – U-критерия Манна-Уитни.

Для оценки достоверности различий групп до и после лечения использовался критерий Уилкоксона.

Для оценки различий двух групп по номинальным признакам использовался точный критерий Фишера при количестве ожидаемых частот < 5 , хи-критерий (χ^2) с поправкой Йетса при количестве ожидаемых частот ≥ 5 . Достоверность различий частот в группах оценивалась с помощью критерия χ^2 . При неудовлетворении условий применения асимптотических методов (количество ячеек со значениями менее 5), использовался точный тест Monte-Carlo с доверительным интервалом 95% или точное значение p (для таблиц 2x2).

Чувствительность (Se) и специфичность (Sp) показателей рассчитывалась при помощи четырехпольных таблиц.

Коэффициент правдоподобия положительного результата вычислялся по формуле

$$LR+ = \text{чувствительность} / (1 - \text{специфичность}) \quad (1.5)$$

где LR+ - коэффициент правдоподобия положительного результата

Коэффициент правдоподобия отрицательного результата вычислялся по формуле

$$LR- = (1 - \text{чувствительность}) / \text{специфичность} \quad (1.6)$$

где LR- - коэффициент правдоподобия отрицательного результата

Прогностическая сила метода определялась при помощи построения ROC-кривых с подсчетом площади под ROC-кривой (AUC). В зависимости от значения AUC прогностическая сила интерпретировалась следующим образом: AUC 0,9-1,0 отличная, 0,8-0,9 очень хорошая, 0,7-0,8 хорошая, 0,6-0,7 средняя, 0,5-0,6 неудовлетворительная.

2.6. Клиническая характеристика пациентов с артериальной гипертензией

Основные клинические характеристики пациентов, вошедших в исследование, представлены в таблице 2.1.

Таблица 2.1 - Характеристика пациентов, вошедших в исследование⁴

Пол: мужчины	61(89,7%)
Женщины	7(10,3%)
Возраст (лет)	32(24,25; 40,75)
ИМТ (кг/м ²)	26,0 (24,0; 29,0)
ОТ (см)	94,5 (84,0; 102,75)
ОБ (см)	102,0 (98,0; 108,0)
ОТ/ОБ	0,92 (0,84; 0,95)
Стаж ГБ (мес.)	36 (12; 84)
Уровень САД (мм рт. ст.)	145(140; 150).
Уровень ДАД (мм рт.ст.)	95 (90; 100)
Сопутствующие заболевания	
Не выявлено сопутствующих заболеваний	33 (48,52%)
Липоматоз передней брюшной стенки	1 (1,47%)
Остеохондроз отделов позвоночника	9 (13,2%)
Хронический гастрит в стадии ремиссии	9 (13,2%)
Язвенная болезнь в стадии ремиссии	2 (2,94%)
Узловой эутиреоидный зоб	3 (4,41%)
ЗЧМТ в анамнезе	4 (5,9%)
Хронический тонзиллит в фазе ремиссии	2 (2,94%)
Пролапс митрального клапана без регургитации	2 (2,94%)
Хронический простатит в фазе ремиссии	1 (1,47%)
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	2 (2,94%)
Прием сопутствующих препаратов	
Не принимали препараты	64 (94,1%)
Ингибиторы протонной помпы ситуационно	3 (4,4%)

⁴ - здесь и далее оформление таблиц произведено в соответствии с рекомендациями, изложенными в практическом руководстве «Методика написания и правила оформления диссертации» (Методика написания и правила оформления диссертации. Практическое руководство / Под ред. О.П. Ковтун. – Екатеринбург, 2011.- 67 с.)

Продолжение табл. 2.1

НПВС ситуационно	1(1,47%)
Предшествующая антигипертензивная терапия	
Прием препаратов для купирования кризов	15 (22,0%)
Эпизодический прием бета-блокаторов в анамнезе	4 (5,9%)
Эпизодический прием антагонистов кальция в анамнезе	2 (2,9%)
Не принимали антигипертензивные препараты	47 (69,1%)
ОХ (ммоль/л)	5,3 (4,75; 5,95)
ТГ (ммоль/л)	1,4 (1,1; 1,88)
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,6 (1,4; 1,61)
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,1 (2,55; 3,7)
Коэффициент атерогенности (у.е.)	2,5 (2,1; 2,8)
Липопротеиды (г/л)	4,6 (3,8; 5,2)
Гиперинсулинемия	
верифицирована натощак и/или после углеводной нагрузки	64(94,1%)
не выявлена	4 (5,9%)
ИРИ натощак (мкЕд/мл)	9,85 (7,3; 13,35)
ИРИ через 30 мин. после нагрузки	67,13 (39,0; 97,35)
ИРИ через 60 мин. после нагрузки	78,7 (55,47; 113,71)
ИРИ через 90 мин. после нагрузки	52,72(32,75; 77,99)
ИРИ через 120 мин. после нагрузки	33,0 (16,9; 53,55)
Площадь под кривой инсулина (мкЕд x час)/мл	124,94 (86,67; 164,15)
Индекс НОМА	2,08 (1,54; 2,87)

Таким образом, у 64 пациентов (91,4%) обнаружено повышение уровня ИРИ натощак и/или после нагрузки глюкозой, либо выявлено увеличение показателя площади под кривой инсулина свыше 80 (мкЕд x час)/мл, и лишь 4 пациента с АГ (5,9%) имели нормальные показатели ИРИ натощак, после нагрузки глюкозой при значениях показателя площади под кривой инсулина менее 80 (мкЕд x час)/мл.

2.7. Характеристика контрольной группы

Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев без АГ и нормальными показателями индекса Саго на всем протяжении теста толерантности к глюкозе. Как видно из приведенных данных (табл.2.2), при сравнении с контрольной группой больные с АГ имели достоверно большие окружность талии и бедер ($p=0,009$ и $p=0,020$ соответственно), а также показатель ИМТ ($p=0,004$).

Таблица 2.2 - Основные клинические характеристики пациентов с АГ и ГИ и пациентов контрольной группы

Параметры	Пациенты с артериальной гипертензией n = 64	Контрольная группа n = 15	P * ₁₋₂
	1	2	
Пол: мужчины женщины	58 (90,63%) 6 (9,37%)	12 (80%) 3 (20%)	0,600
Возраст (лет)	32(25; 40)	26 (23; 41)	0,927
ИМТ (кг/м ²)	26,0 (24,25; 29,0)	23,0 (22,0; 24,0)	0,004**
ОТ (см)	94,5(84,0;102,75)	81,0 (72,0; 85,0)	0,009*
ОБ (см)	102,0 (98,0; 108,0)	97,0 (94,0; 100,0)	0,020*
ОТ/ОБ	0,915 (0,84; 0,95)	0,84 (0,78; 0,85)	0,021*
Стаж ГБ (мес.)	38 (12; 93)	-	-

Примечание: * - здесь и далее для сравнения двух независимых групп использовался U-критерий

Манна- Уитни

** - здесь и далее различия достоверны, $p < 0,05$

Показатели липидного спектра больных АГ и контрольной группы представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3 - Показатели липидного спектра больных артериальной гипертензией и контрольной группы

Параметр	Пациенты с артериальной гипертензией n = 64	Контрольная группа n=15	P ₁₋₂
	1	2	
общий холестерин (ммоль/л)	5,4 (4,8; 6,05)	4,90 (3,60; 5,90)	0,027
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,1 (2,56; 3,7)	2,72 (2,10; 3,90)	0,059
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,6 (1,4; 1,61)	1,60 (1,40; 1,70)	0,957
ТГ натощак (ммоль/л)	1,77 (1,19; 2,18)	1,01 (0,76; 1,60)	0,019
ТГ через 30 мин. после нагрузки	1,71 (1,18; 2,19)	1,05 (0,86; 1,61)	0,015
ТГ через 60 мин. после нагрузки	1,71 (1,20; 2,20)	1,07 (0,86; 1,61)	0,114
ТГ через 90 мин. после нагрузки	1,70 (1,11; 2,19)	1,02 (0,75; 1,70)	0,012
ТГ через 120 мин. после нагрузки	1,54 (1,03; 2,04)	0,95 (0,65; 1,53)	0,017
коэффициент атерогенности (у.е.)	2,5 (2,1; 2,8)	2,30 (1,80; 2,87)	0,505

Таким образом, пациенты с АГ имели достоверно более высокий уровень общего холестерина ($p=0,027$). Из приведенных данных видно, что уровень ТГ как натощак, так и постпрандиальный, у пациентов с АГ достоверно превышал этот показатель у нормотензивных добровольцев

($p < 0,05$). Уровень ЛПНП в группе гипертоников с ГИ недостоверно превышал показатель в контрольной группе ($p = 0,059$), эти данные согласуются с известным фактом, что как АГ, так и ГИ являются фактором, способствующим атерогенезу [91]. Достоверных различий концентрации ЛПВП выявлено не было ($p > 0,05$). В настоящее время общепринятой является положение, что ГИ ассоциируется с повышенным уровнем ТГ и сниженным уровнем ЛПВП [51]. Эти данные согласуются с полученными нами результатами по уровню ТГ, однако уровень ЛПВП достоверно не различался между группой пациентов с АГ и ГИ и группой здоровых добровольцев. Это противоречие можно объяснить с одной стороны небольшим объемом контрольной группой ($n = 15$), с другой стороны – тем фактом, что в нашем исследовании участвовали пациенты с АГ и ГИ без учета прочих критериев МС. Так, ожирение имели лишь 23,4% участников нашего исследования, а любые нарушения углеводного обмена являлись критериями исключения для включения в исследование. Поэтому, возможно, увеличение уровня ТГ при нормальных значениях ХС ЛПВП появляется на более ранних стадиях до появления признаков развернутого метаболического синдрома.

2.8. Анализ показателей глюкозо-инсулинового обмена

Основные параметры глюкозо-инсулинового обмена в группе пациентов с АГ и ГИ в сравнении с контрольной группой представлены в таблице 2.4. Как видно из приведенных данных, здоровые добровольцы имели достоверно более низкие уровни ИРИ на всем протяжении глюкозотолерантного теста, показатели гликемии натощак, через 30, 60 и 120 минут после углеводной нагрузки, а также индекс НОМА и площадь под кривой инсулина ($p < 0,01$).

Таблица 2.4 - Характеристика параметров углеводного обмена больных артериальной гипертензией и контрольной группы

Показатель	Пациенты с артериальной гипертензией n=64	Контрольная группа n=15	P ₁₋₂
	1	2	
Гликемия натощак (ммоль/л)	4,96 (4,37; 5,47)	4,49 (4,0; 4,70)	0,015
Гликемия через 30 мин. после нагрузки	7,75(6,90; 8,93)	5,70 (4,84; 6,90)	0,000
Гликемия через 60 мин. после нагрузки	7,40 (6,46; 8,90)	5,70 (4,29; 6,20)	0,001
Гликемия через 90 мин. после нагрузки	6,15 (4,74; 7,0)	5,29 (4,80; 5,60)	0,111
Гликемия через 120 мин. после нагрузки	5,75 (4,72; 6,57)	4,30 (4,12; 5,34)	0,018
ИРИ натощак (мкЕд/мл)	9,95 (7,72; 13,87)	4,38 (3,65; 7,13)	0,000
ИРИ через 30 мин. после нагрузки	67,69 (40,0; 98,2)	18,40 (13,40; 21,30)	0,000
ИРИ через 60 мин. после нагрузки	81,03 (60,38; 114,9)	17,42 (22,0; 23,82)	0,000
ИРИ через 90 мин. после нагрузки	54,0 (35,33; 78,0)	21,30 (18,36; 24,50)	0,000
ИРИ через 120 мин. после нагрузки	35,25 (18,62; 54,00)	10,0 (5,0; 11,56)	0,000
Индекс НОМА натощак	1,94 (2,40; 3,21)	0,77 (0,70; 1,44)	0,000
Площадь под кривой инсулина (мкЕд x час/мл)	110,2 (85,79; 160,83)	33,95 (31,54; 36,49)	0,000

Достоверных отличий уровня гликемии через 90 минут после нагрузки глюкозой между контрольной группой и пациентами с АГ обнаружено не было ($p > 0,05$). При анализе показателя площади под кривой инсулина установлено, что 3 из 15 пациентов контрольной группы имели значение показателя площади под кривой инсулина более 80 мкЕд x час/мл при нормальных показателях ИРИ натощак и через 2 часа после углеводной нагрузки. Динамика показателей ИРИ на протяжении теста толерантности к глюкозе в группе пациентов с АГ и ГИ и в контрольной группе отражена на рис. 1.

Как видно из представленных данных (рис.1), наибольшая разница показателей ИРИ была выявлена через 30, 60 и 90 минут после нагрузки глюкозой, в меньшей степени показатель изменился через 120 минут при проведении глюкозотолерантного теста, а наименьшая разница показателей ИРИ в группе пациентов с АГ и у здоровых добровольцев наблюдался натощак.

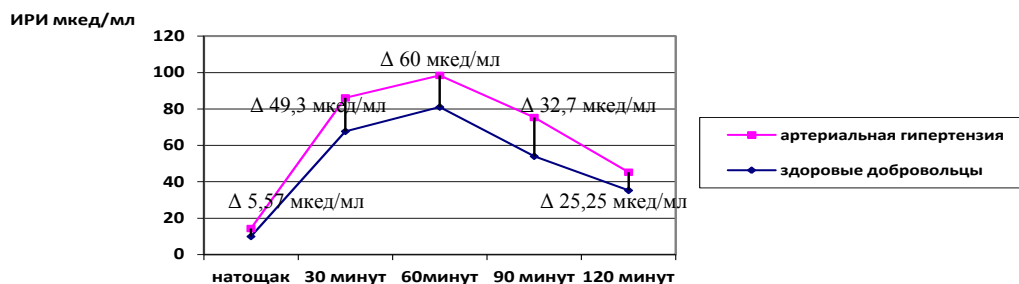


Рис.1 - Динамика показателей ИРИ в контрольной и основной группах на фоне углеводной нагрузки.

Таким образом, наиболее значимыми для выявления скрытой ГИ могут служить показатели концентрации ИРИ через 30, 60 и 90 минут после углеводной нагрузки, а не показатели натощак или через 120 минут после нагрузки, как это принято в рутинной практике.

По мнению F. Саго (1991), достаточно достоверным критерием наличия ИР становится снижение отношения концентрации глюкозы крови натощак (ммоль/л) к уровню иммуно-реактивного инсулина (ИРИ) натощак (в мкЕд/мл) ниже 0,33 [89]. Результаты сравнительного анализа индекса Саго в группе пациентов с АГ и в контрольной группе представлены в таблице 2.5.

Таблица 2.5 - Индекс Саго у пациентов с артериальной гипертензией и в контрольной группе

Показатель	Пациенты с артериальной гипертензией n=64	Контрольная группа n=15	P ₁₋₂
	1	2	
Индекс Саго натощак	0,48 (0,35; 0,66)	0,82 (0,67; 1,25)	0,002
Индекс Саго через 30 минут	0,12 (0,08; 0,18)	0,38(0,34; 0,43)	0,000
Индекс Саго через 60 минут	0,09(0,07; 0,13)	0,34 (0,33; 0,38)	0,000
Индекс Саго через 90 минут	0,11 (0,08; 0,17)	0,35 (0,33; 0,40)	0,000
Индекс Саго через 120 минут	0,18 (0,11; 0,28)	0,46 (0,40; 0,89)	0,000

Как видно из представленных данных, все пациенты контрольной группы имели значение индекса Саго более 0,33 на всех этапах глюкозотолерантного теста. В группе пациентов с АГ значения показателя

соответствовали норме только натощак, однако были достоверно ниже соответствующего показателя в контрольной группе ($p=0,002$). В целом, значения индекса Саго на всех этапах теста толерантности к глюкозе в контрольной группе достоверно превышали значения в группе пациентов с АГ ($p<0,01$). Полученные нами данные согласуются с результатами многих исследований: к настоящему моменту накоплены данные о частом сочетании АГ и ГИ, примерно в 60% случаев АГ сочетается с ИР и компенсаторной ГИ [28, 32, 172, 174].

Таким образом, показатели концентрации ИРИ у здоровых добровольцев достоверно отличаются от подобных показателей у пациентов АГ с нормальными показателями теста толерантности к глюкозе ($p<0,05$), а в первую очередь – показатели постпрандиальной концентрации ИРИ. Этот факт может свидетельствовать о том, что на ранних стадиях развития АГ и начальных проявлениях ГИ в первую очередь изменяются показатели ИРИ после нагрузки глюкозой, поэтому расчетные критерии ГИ на основании этих показателей могут быть диагностически более ценными, нежели индекс НОМА, концентрации ИРИ натощак или через 2 часа после нагрузки глюкозой, как принято в рутинной практике.

ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ ГЛЮКОЗО-ИНСУЛИНОВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ АГ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ РАЗЛИЧНЫХ ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО- СОСУДИТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Оценка факторов риска при АГ играет важную роль в клинической практике, т.к. определяет прогноз, тяжесть и тактику лечения заболевания. Как известно, сопутствующая АГ хроническая персистирующая ГИ обладает целым рядом патологических эффектов [83, 91, 200]. Поэтому определение структуры факторов риска, а вместе с тем – коррекция и возможность раннего выявления пациентов с дополнительным метаболическим риском, при АГ в сочетании с ГИ на этапе до развития нарушений углеводного обмена может иметь высокую клиническую ценность.

3.1. Анализ корреляционных связей показателей иммунореактивного инсулина у пациентов с артериальной гипертензией и гиперинсулинемией

При анализе корреляционных отношений в группе пациентов с ГИ выявлена независимая положительная корреляция ИРИ натощак с ИМТ ($r=0,318$, $p=0,011$); уровень ИРИ через 30 и 60 минут после нагрузки глюкозой коррелировал с соотношением ОТ/ОБ ($r=0,308$, $p=0,013$ и $r=0,540$, $p<0,001$ соответственно) и с ИМТ ($r=0,357$, $p=0,004$ и $r=0,440$, $p<0,001$) (таб. 3.1). Достоверных корреляций уровня ИРИ через 2 часа после нагрузки глюкозой выявлено не было. Также не выявлено достоверных связей уровней ИРИ, площади под кривой инсулина и индекса НОМА с показателями липидного обмена. В литературе присутствуют сведения о выявленных

положительных корреляционных связях НОМА-IR с уровнем ТГ крови и отрицательных – с уровнем ЛПВП в группе лиц с нормогликемией [199].

Таблица 3.1 - Корреляционные взаимоотношения между антропометрическими показателями и показателями иммунореактивного инсулина у пациентов с артериальной гипертензией и гиперинсулинемией

n=64	ОТ см		ОБ см		ОТ/ОБ		Масса кг		ИМТ	
	г*	р**	г	р	г	р	г	Р	г	р
ИРИ натощак	0,251	0,046	нд***		нд		Нд		0,318	0,011
ИРИ через 30 мин.	0,340	0,006	нд		0,308	0,013	Нд		0,357	0,004
ИРИ через 60 мин.	0,443	0,000	нд		0,540	0,000	0,307	0,013	0,440	0,000
ИРИ через 90 мин.	0,250	0,046	нд		0,325	0,009	Нд		нд	
ИРИ через 120 мин.	нд		нд		нд		Нд		нд	

Примечание: * - здесь и далее коэффициент корреляции (г) Спирмена

** - здесь и далее показатель достоверности (р)

*** - здесь и далее корреляционная связь статистически не значимая

Различные результаты могут быть связаны с тем обстоятельством, что в анализируемую Meshkani R. группу вошли пациенты как с АГ, так и нормотоники, при этом в основном корреляции описаны в подгруппе женщин, в то время как в нашем исследовании женщины составили лишь 10,3% пациентов. Кроме того, связь уровня ТГ и ИР, определенной на основании НОМА-IR и повышения уровня ИРИ натощак, имеет этническую зависимость [189]. Корреляционные взаимоотношения показателей глюкозо-инсулинового обмена с уровнем офисного АД и стажем гипертонической болезни представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 - Корреляционные отношения показателей артериального давления и уровней иммунореактивного инсулина

n=64	Уровень САД мм рт.ст.		Уровень ДАД мм рт.ст.	Стаж ГБ месс.
	г	р	г	р
ИРИ натощак	-0,291	0,020	нд	
ИРИ через 30 мин.	-0,295	0,018	нд	
ИРИ через 60 мин.	нд		нд	
ИРИ через 90 мин.	нд		нд	
ИРИ через 120 мин.	нд		нд	
Индекс НОМА	нд		нд	
Площадь под кривой инсулина	-0,269	0,039	нд	

В группе пациентов с АГ и ГИ достоверных корреляций уровнем АД и стажа гипертонической болезни не было выявлено. Обращает внимание отрицательная средней силы связь уровня офисного САД с показателями ИРИ натощак и через 30 минут после нагрузки глюкозой ($r=-0,291$, $p=0,020$ и $r=-0,295$, $p=0,018$ соответственно) и площадью под кривой инсулина ($r=-0,269$, $p=0,039$). Однако, при анализе частных корреляций и исключении влияния возраста, ОБ и ИМТ связь офисного САД с концентрацией ИРИ натощак и площадью под кривой инсулина утратила достоверность ($r=-0,040$, $p=0,759$ и $r=-0,211$, $p=0,102$ соответственно). Концентрация ИРИ через 30 минут после нагрузки глюкозой независимо отрицательно коррелировала с уровнем офисного САД ($r=-0,283$, $p=0,027$), однако связь была слабой и клинически не значимой.

3.2. Характеристика гиперинсулинемии у пациентов с артериальной гипертензией

При анализе группы пациентов с ГИ натощак или после нагрузки глюкозой получены следующие данные: индекс резистентности НОМА более 2,77 имели 18 пациентов (28,1%), что несколько превышает данные Nuan Y. и соавт. (18%) [127] и может быть объяснено расовыми особенностями метаболизма, т.к. данные Y.Nuan получены в популяции чернокожих пациентов. Увеличение содержания ИРИ натощак выявлено у 19 пациентов (29,7%), увеличение ИРИ через 2 часа после нагрузки глюкозой имели 20 пациентов (31,2%), сочетание увеличения содержания ИРИ натощак с увеличением ИРИ через 2 часа после нагрузки глюкозой выявлено в 15 случаях (23,4%), при этом увеличение показателя площади под кривой инсулина более 80 (мкед x час)/мл выявлено у 54 пациентов (84,4%). Частота

изменения показателей инсулинового обмена на фоне проведения теста толерантности к глюкозе представлена на рисунке 2.

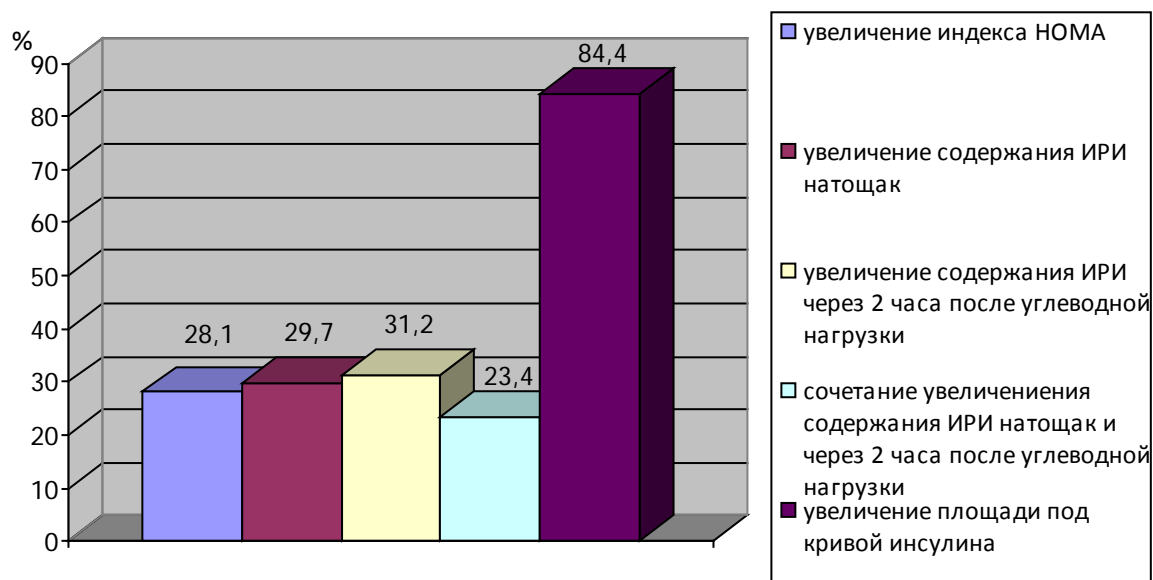


Рис. 2 - Анализ группы пациентов с выявленной гиперинсулинемией.

Согласно приведенным на рис.1 данным, лишь небольшое количество пациентов ($n=19$, 29,7%), вошедших в исследование, на ранних этапах развития АГ до появления признаков нарушения углеводного обмена имеют повышение уровня ИРИ натощак. Поэтому этот показатель и расчетные индексы на его основе (в том числе индекс НОМА натощак) не могут расцениваться как ранние признаки ГИ. Подобная ситуация и с показателем увеличения ИРИ через 2 часа после углеводной нагрузки: по нашим данным, только в 31,2% из всех случаев выявленной ГИ этот показатель оказался повышенным. В то же время, увеличение площади под кривой инсулина выявлено у 84,4% пациентов с АГ ($n=54$), причем изолированное увеличение площади под кривой инсулина без увеличения уровня ИРИ натощак и после углеводной нагрузки выявлено у 11,8% пациентов ($n=8$), что позволяет считать этот показатель наиболее информативным для выявления ранних признаков ГИ. По нашим данным, использование показателей,

учитывающих инсулиновый ответ на углеводную нагрузку (в частности, расчет площади под кривой инсулина), для диагностики ГИ на ранних стадиях имеет неоспоримые преимущества и является более информативным методом (Se 84,4%, Sp 80%, LR+ = 4.2, LR- = 0.225), нежели определение уровня ИРИ натощак (чувствительность 29,7%) или после углеводной нагрузки (чувствительность 31,2%) и расчет индексов, основанных на этих показателях, что полностью соответствует данным литературы [12]. По нашим данным, определение показателя площади под кривой инсулина имеет большую прогностическую ценность для раннего выявления ГИ (AUC 0,949, ДИ 95% 0,895 – 1,000) в сравнении с традиционно используемым индексом инсулинорезистентности НОМА (AUC 0,624, ДИ 95% 0,365 – 0,882). В нашем исследовании 94,1% (n=64) пациентов имели различные варианты ГИ, что несколько выше данных литературы: Джанашия П.Х. и соавт. выявили ГИ в 61,5% случаев ГИ, а по данным Brunnek Study 58% пациентов с АГ инсулинорезистентны (а следовательно, имеют ГИ) [174]. Однако нужно принять во внимание, что в первом случае анализировались случаи АГ без других метаболических нарушений (в том числе с нормальной массой тела) и диагностика ГИ осуществлялась только по увеличению показателя площади под кривой инсулина, а в наше исследование вошли пациенты с любыми проявлениями ГИ (в том числе, пациенты с увеличением ИРИ только натощак без увеличения площади под кривой инсулина) и пациенты с избытком массы тела, что могло послужить причиной подобных различий. Во втором же случае выводы о наличии ИР производились на основании гомеостатической модели, т.е. по увеличению индекса НОМА, а в исследование включались больные АГ независимо от стадии заболевания.

3.3. Анализ факторов риска в группе пациентов с артериальной гипертензией и гиперинсулинемией

Характеристика выявленных факторов риска в группе пациентов, страдающих АГ с выявленной ГИ представлена в таблице 3.3.

Таблица 3.3 - Факторы риска у пациентов с артериальной гипертензией и гиперинсулинемией

Фактор риска	Количество больных (%)
Отягощенный семейный анамнез	53 (83,6%)
Стрессовые ситуации	52 (81,3%)
Гиподинамия	35 (54,7%)
Курение	25 (39,1%)
Увеличение соотношения ОТ/ОБ	36 (56,2%)
Из них мужчины	33
Женщины	3
Ожирение I степени (ИМТ > 30 кг/м ²)	15 (23,4%)
Избыток массы тела (ИМТ 25-29,9 кг/м ²)	33 (51,56%)
Общий холестерин > 5,0 ммоль/л	39 (60,9%)
ЛПНП >3,0 ммоль/л	31 (48,3%)
ТГ > 1,7 ммоль/л	33 (51,56%)
ЛПВП <1,0 ммоль/л	2 (3,2%)

В результате проведенного анализа было выявлено, что подавляющее большинство пациентов с АГ и ГИ имеют такие факторы риска как отягощенный семейный анамнез (n=53, 83,6%), стрессовые ситуации (n=52, 81,3%) и ожирение/избыток массы тела (n=48, 75%), а курение как фактор риска удалось выявить у 25 пациентов с АГ и ГИ (39,1%). Сопоставимые данные получены Давидович М.И. и соавт.[52]: ожирение/избыток массы тела выявлено у 82,6% пациентов с АГ. Однако курение выявлено в 80,2% случаев, что можно объяснить специфическим контингентом исследования (офицеры сухопутных войск). В исследовании по изучению распространения компонентов метаболического синдрома Конради А.О. и соавт. в 28% случаев отмечена гипертриглицеридемия, а абдоминальное ожирение диагностировано в 45,6%, но в выборку для анализа были включены пациенты без учета наличия АГ [174]. В то же время H.Sadeghi-Bazargani указывает на превалирование следующих факторов: избытка массы тела/ожирения, гиподинамии, курения [185]. Эти данные могут быть результатом культурных, этнических различий в образе жизни, особенностях

питания. Высокая частота выявления отягощенного семейного анамнеза может подтверждать гипотезу о генетической основе развития ГИ в сочетании с АГ [144].

3.4. Анализ показателей липидного спектра у пациентов с артериальной гипертензией и гиперинсулинемией

Из общего числа обследованных больных с АГ и ГИ (n=64) нормальное содержание ТГ имели 31 пациент (48,4%), содержание ТГ более 1,7 ммоль/л выявлено у 33 пациентов (51,6%). Сравнительная характеристика пациентов с АГ без гипертриглицеридемии и содержанием ТГ в сыворотке крови выше 1,7 ммоль/л представлена в таблице 3.4. Как следует из приведенных данных, пациенты с АГ и повышенным уровнем ТГ достоверно старше пациентов с нормальным содержанием ТГ ($p=0,010$). Также у пациентов с повышенным уровнем ТГ выявлены более высокие уровни ИРИ и глюкозы крови через 30, 60, 90 и 120 минут после углеводной нагрузки ($p<0,05$). Однако, уровень ИРИ и глюкозы натощак, также как и индекс НОМА, достоверно не отличались ($p>0,05$). Выявлены достоверные различия в антропометрических показателях: у пациентов с повышенным уровнем ТГ масса тела, ИМТ, окружность талии и отношении ОТ/ОБ достоверно превышали соответствующие показатели у пациентов с содержанием ТГ менее 1,7 ммоль/л ($p=0,044$, $p=0,003$, $p=0,001$ и $p=0,001$ соответственно).

Обращают внимание достоверно более высокие показатели толщины КИМ в группе пациентов с повышенным содержанием ТГ ($p=0,014$), что согласуется с данными литературы. В последних исследованиях выявлена связь между повышенным уровнем ТГ с/без снижения ХС ЛПВП и высоким риском кардио-васкулярных осложнений [181, 204].

Таблица 3.4 - Сравнительный анализ подгруппы пациентов с гипертриглицеридемией и нормальным содержанием триглицеридов

Показатель	Пациенты с нормальным содержанием триглицеридов n=31	Пациенты с гипертриглицеридемией n=33	P ₁₋₂
	1	2	
Возраст	28 (24; 36,75)	37,50 (29,25; 40,75)	0,010
Масса (кг)	85,0 (72,0; 89,0)	86,0 (80,0; 96,0)	0,044
ИМТ	25,5 (24,0; 28,0)	27,0 (26,0; 30,0)	0,003
ОТ (см)	88,0 (81,0; 95,75)	97,5 (91,5; 104,0)	0,001
ОБ (см)	102,0 (96,62; 106,50)	105,0 (99,12; 110,0)	0,073
ОТ/ОБ	0,85 (0,82; 0,94)	0,93 (0,89; 0,95)	0,001
КИМ (мм)	0,75 (0,6; 0,8)	0,8 (0,8; 0,975)	0,014
Гликемия натощак (ммоль/л)	4,7 (4,22; 5,40)	5,0 (4,72; 5,67)	0,145
Гликемия через 30 мин. после нагрузки	7,34 (6,15; 8,50)	8,55 (7,54; 9,06)	0,007
Гликемия через 60 мин. после нагрузки	6,90 (6,20; 8,20)	8,0 (6,92; 9,08)	0,001
Гликемия через 90 мин. после нагрузки	5,18 (4,61; 6,27)	6,75 (5,18; 7,49)	0,000
Гликемия через 120 мин. после нагрузки	5,34 (4,84; 6,42)	6,05 (5,20; 6,85)	0,012
ИРИ натощак (мкЕд/мл)	10,38 (8,01; 16,40)	10,30 (8,72; 13,35)	0,314
ИРИ через 30 мин. после нагрузки	66,0 (40,09; 92,83)	88,93 (53,93; 117,5)	0,082
ИРИ через 60 мин. после нагрузки	74,42 (59,42; 95,0)	97,45 (79,90; 127,59)	0,000
ИРИ через 90 мин. после нагрузки	42,5 (30,87; 53,25)	77,99 (59,0; 103,0)	0,000
ИРИ через 120 мин. после нагрузки	30,0 (23,8; 41,9)	48,6 (36,25; 68,75)	0,000
Индекс НОМА	2,44 (1,74; 3,70)	2,25 (1,86; 3,05)	0,397

Толщина КИМ большинством исследователей признается сонографическим маркером раннего атеросклеротического поражения сосудистой стенки и отражает не только местные изменения, но и распространенность системного атеросклероза. Во многих клинических исследованиях показано, что увеличение толщины КИМ на 0,1 мм ассоциировалась с увеличением риска инфаркта миокарда и развития инсульта [61, 90, 137, 173]. При анализе связи толщины комплекса интима-медиа сонной артерии выявлена достоверная положительная умеренной силы связь с содержанием ТГ ($r = 0,460$, $p=0,005$), причем эта связь сохранялась и даже усиливалась при анализе частных корреляций с исключением влияния показателей концентрации ХС ЛПНП ($r = 0,580$, $p=0,000$) и ХС ЛПВП ($r=0,570$, $p=0,001$), что еще раз подтверждает полученные в современных исследованиях данные: D.Szostak-Weqierek и соавт. показали, что у пациентов без СД 2 типа с толщиной КИМ более 0,6 мм были выявлены достоверно более высокие уровни ТГ и низкие уровни

ЛПВП [181]. Корреляционные взаимоотношения уровня ТГ крови и основных антропометрических показателей представлены в таблице 3.5.

Таблица 3.5 - Анализ корреляционных отношений антропометрических показателей и уровня триглицеридов у пациентов с артериальной гипертензией

n=33	Концентрация триглицеридов ммоль/л	
	г	р
Возраст	0,373	0,003
ИМТ	0,324	0,001
ОТ	0,328	0,009
ОБ	нд	
ОТ/ОБ	0,321	0,010

Таким образом, выявлены достоверные корреляции средней силы уровня ТГ с возрастом, ИМТ, окружности талии у пациентов с АГ и ГИ ($p=0,003$, $p=0,001$ и $p=0,009$ соответственно). Основные корреляционные связи уровня ТГ и показателей глюкозо-инсулинового обмена представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 - Анализ корреляционных отношений показателей глюкозо-инсулинового обмена и уровня триглицеридов

n=33	триглицериды ммоль/л	
	г	р
ИРИ натощак	нд	
ИРИ через 30 мин.	0,267	0,035
ИРИ через 60 мин.	0,415	0,001
ИРИ через 90 мин.	0,568	0,000
ИРИ через 120 мин.	0,398	0,001
Глюкоза натощак	нд	
Глюкоза через 30 мин.	0,427	0,000
Глюкоза через 60 мин.	0,457	0,000
Глюкоза через 90 мин.	0,560	0,000
Глюкоза через 120 мин.	0,278	0,027
НОМА натощак	нд	
Площадь под кривой инсулина	нд	

Как видно из представленных данных, достоверных корреляций показателей ИРИ, индекса НОМА, площади под кривой инсулина и глюкозы натощак выявлено не было ($p>0,05$). Выявлены достоверные корреляции средней силы ТГ крови и концентраций глюкозы и ИРИ через 30,60, 90 и 120

минут после углеводной нагрузки ($p < 0,05$). Таким образом, выявленная закономерность свидетельствует о взаимосвязи в первую очередь постпрандиальной ГИ с концентрацией ТГ.

В настоящем исследовании пациенты с нормальным содержанием ХС ЛПВП составили 96,8% всех пациентов с АГ ($n=62$). При сравнении их с подгруппой со сниженным содержанием ЛПВП ($n=2$, 3,2%) достоверных различий в антропометрических, метаболических и других показателях выявить не удалось ($p > 0,05$). Вероятно, подобные данные связаны с малым размером выборки пациентов с содержанием ЛПВП $< 1,0$ ммоль/л.

Таким образом, выявлены следующие особенности метаболического профиля у пациентов с АГ и ГИ без нарушения углеводного обмена: уровень ТГ оказался повышенным в 51,56% случаев, при этом снижение ХС ЛПВП ниже 1,0 ммоль/л выявлено лишь у 3,2% пациентов, при этом уровень ТГ независимо коррелировал с постпрандиальной ГИ. Вероятно, ранние этапы нарушения глюкозо-инсулинового обмена сопровождаются в первую очередь гипертриглицеридемией, степень которой пропорциональна постпрандиальной ГИ и не зависит от уровня ИРИ натощак, а уже в последующем можно будет наблюдать снижение ХС ЛПВП и повышение ИРИ натощак.

3.5. Анализ подгруппы пациентов с отягощенным семейным анамнезом

Из общего числа пациентов с АГ и ГИ указания на сердечно-сосудистые заболевания у кровных родственников имел 53 пациент (83,6%), в том числе 5 пациентов имели указания на наличие СД 2 типа у кровных родственников, у 10 пациентов (15,62%) семейный анамнез не отягощен, 1 пациент (1,56%) затруднился указать заболевания кровных родственников.

При анализе подгруппы с отягощенным семейным анамнезом 14 пациентов (21,9%) указали на наличие сердечно-сосудистых заболеваний

только у отца, 24 пациента (37,5%) – у матери, 13 пациентов (20,3%) – у обоих родителей (рис. 3).

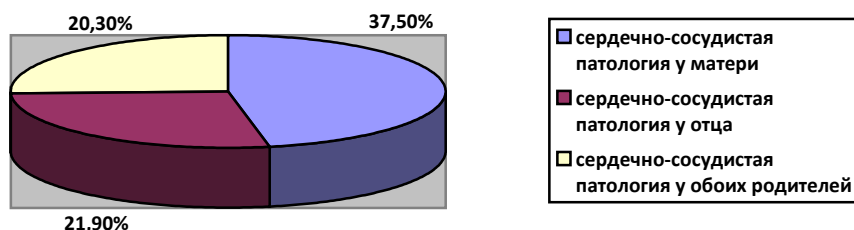


Рис. 3 - Анализ подгруппы пациентов с отягощенным семейным анамнезом.

Клиническая характеристика пациентов с отягощенным анамнезом и не имеющих отягощенного семейного анамнеза представлена в таблице 3.7.

Таблица 3.7 - Характеристика пациентов с отягощенным семейным анамнезом

показатель	Пациенты с отягощенным семейным анамнезом n= 53	Пациенты без отягощенного семейного анамнеза n= 10	P ₁₋₂
	1	2	
Возраст (лет)	35 (26,0; 40,0)	33 (24,25; 40,4)	0,787
Масса (кг)	86,0 (75,5; 94,0)	78,5 (72,5; 87,6)	0,258
ИМТ (кг/м ²)	26,0 (25,0; 30,0)	25,0 (22,5; 27,5)	0,094
ОТ (см)	95,0 (85,0; 103,0)	87,0 (82,25; 95,0)	0,169
ОБ (см)	103,0 (98,5; 107,5)	102,0 (94,6; 106,7)	0,545
ОТ/ОБ	0,92 (0,85; 0,96)	0,86 (0,84; 0,87)	0,099
ОХ (ммоль/л)	5,6 (5,0; 6,07)	4,9 (3,7; 5,1)	0,020
ТГ(ммоль/л)	1,45 (1,2; 1,89)	1,6(1,0; 1,87)	0,547
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,61 (1,5; 1,7)	1,5 (1,4; 1,51)	0,038
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,25 (2,9; 3,8)	2,5 (2,1; 2,72)	0,013
КА у.е.	2,5 (2,35; 2,8)	2,3 (1,7; 2,4)	0,027
Толщина комплекса интима-медиа (мм)	0,8 (0,6; 0,9)	0,5 (0,5; 0,55)	0,014
Площадь под кривой инсулина мкЕд/мл*час	113,67 (90,2; 161,10)	78,43 (68,61; 116,39)	0,051
НОМА	2,21 (1,73; 3,31)	1,68 (1,17; 2,5)	0,149
ИРИ натощак (мкЕд/мл)	10,0 (7,9; 14,1)	8,1 (5,5; 9,74)	0,067
ИРИ через 30 мин. после нагрузки	68,6 (42,76; 98,1)	49,2 (39,41; 71,64)	0,212
ИРИ через 60 мин. после нагрузки	89,0 (68,6; 115,35)	53,64 (46,68; 80,12)	0,070
ИРИ через 90 мин. после нагрузки	54,0 (38,3; 79,0)	29,35 (18,4; 67,5)	0,070
ИРИ через 120 мин. после нагрузки	37,0 (20,25; 52,2)	31,2 (27,79; 33,17)	0,868
Глюкоза натощак (ммоль/л)	4,98 (4,38; 5,45)	4,93 (4,42; 5,59)	0,922
Глюкоза через 30 мин. после нагрузки	8,0 (6,75; 8,97)	7,54 (6,95; 8,175)	0,704
Глюкоза через 60 мин. после нагрузки	7,46 (6,5; 8,97)	7,13 (5,74; 7,97)	0,361
Глюкоза через 90 мин. после нагрузки	6,2 (4,8; 7,25)	5,77 (4,86; 6,27)	0,279
Глюкоза через 120 мин. после нагрузки	5,8 (4,5; 6,57)	5,48 (4,87; 6,15)	0,938
ТГ натощак ммоль/л	1,9 (1,20; 2,25)	1,28 (0,97; 1,88)	0,075

В подгруппе пациентов с отягощенным семейным анамнезом были выявлены достоверно более высокие уровни общего холестерина, ХС ЛПНП, коэффициента атерогенности, а также достоверно большая толщина КИМ ($p=0,02$, $p=0,013$, $p=0,027$, $p=0,014$); достоверных различий в уровне ИРИ как натощак, так и после углеводной нагрузки, ТГ, глюкозы крови, антропометрических показателей выявлено не было. Отсутствие различий в показателях глюкозо-инсулинового обмена между подгруппами пациентов с/без отягощенного семейного анамнеза с учетом высокой распространенности этого фактора риска (83,6%) среди пациентов с АГ и ГИ может говорить о том, что влияние этого фактора одинакова в группе пациентов с АГ вообще и при наличии ГИ. Обращает внимание тот факт, что в подгруппе пациентов с отягощенным семейным анамнезом были выявлены достоверно более высокие уровни ХС ЛПВП ($p=0,038$). Вероятно, эта находка связана с различным вкладом различных факторов риска в развитие сердечно-сосудистых заболеваний. Корреляционные отношения антропометрических показателей с основными параметрами глюкозо-инсулинового обмена представлены в таблице 3.8.

Таблица 3.8 - Корреляционные отношения антропометрических показателей с уровнями ИРИ, индексом НОМА и площадью под кривой инсулина в подгруппе пациентов с отягощенным семейным анамнезом

n=53	Масса кг		ОТ см		ОБ см		ОТ/ОБ		ИМТ	
	г	р	г	р	г	р	г	р	г	Р
ИРИ натощак	нд		нд		нд		нд		нд	
ИРИ через 30 мин.	0,378	0,006	0,456	0,001	0,390	0,004	нд		0,424	0,002
ИРИ через 60 мин.	0,412	0,002	0,497	0,000	нд		0,619	0,000	0,459	0,001
ИРИ через 90 мин.	нд		нд		нд		0,334	0,016	нд	
ИРИ через 120 мин.	нд		нд		нд		нд		0,285	0,041
Индекс НОМА	нд		нд		нд		нд		0,449	0,001
Площадь под кривой инсулина	нд		0,506	0,000	0,306	0,027	0,570	0,000	0,470	0,000

Как видно из приведенных данных, при анализе подгруппы пациентов с отягощенным семейным анамнезом выявлены независимые корреляции средней силы ИМТ с индексом НОМА и площадью под кривой инсулина ($p=0,001$ и $p=0,000$ соответственно). Достоверной взаимосвязи других антропометрических показателей с индексом НОМА выявлено не было. Обнаружены достоверные корреляции средней силы площади под кривой инсулина с окружностью талии ($p=0,000$), окружностью бедер ($p=0,027$), отношением ОТ/ОБ ($p=0,000$). Корреляционные отношения показателей липидного спектра и основных параметров глюкозо-инсулинового обмена представлены в таблице 3.9.

Таблица 3.9 - Корреляционные отношения показателей ИРИ, индекса НОМА и площади под кривой инсулина с показателями липидного спектра

n=53	ОХ ммоль/л		ТГ ммоль/л		ХС ЛПНП ммоль/л		ХС ЛПВП ммоль/л	
	г	р	г	р	г	р	г	р
ИРИ натощак	нд		нд		нд		нд	
ИРИ через 30 мин.	нд		нд		нд		нд	
ИРИ через 60 мин.	нд		нд		нд		нд	
ИРИ через 90 мин.	нд		нд		нд		нд	
ИРИ через 120 мин.	нд		нд		-0,319	0,026	нд	
Индекс НОМА	нд		нд		нд		нд	
Площадь под кривой инсулина	нд		0,306	0,029	нд		нд	

При анализе подгруппы с отягощенным семейным анамнезом выявлена корреляционная связь средней силы площади под кривой инсулина с уровнем ТГ крови ($r=0,306$, $p=0,029$). Также выявлена отрицательная средней силы достоверная корреляционная связь концентрации ИРИ через 120 минут после нагрузки глюкозой с содержанием ХС ЛПНП ($r=-0,319$, $p=0,026$). Корреляционные отношения параметров глюкозо-инсулинового обмена и показателями офисного АД представлены в таблице 3.10.

Таблица 3.10 - Корреляционные отношения показателей ИРИ, индекса НОМА и площади под кривой инсулина с показателями офисного артериального давления и толщиной комплекса интима-медиа у пациентов с отягощенным семейным анамнезом.

n=53	Офисное САД мм рт.ст.		Офисное ДАД мм рт.ст.		Толщина КИМ мм	
	г	р	г	р	г	р
ИРИ натощак	-0,352	0,010	нд		нд	
ИРИ через 30 мин.	-0,306	0,027	нд		нд	
ИРИ через 60 мин.	нд		нд		нд	
ИРИ через 90 мин.	-0,303	0,027	нд		0,340	0,049
ИРИ через 120 мин.	-0,340	0,014	нд		нд	
Индекс НОМА	-0,349	0,011	нд		нд	
Площадь под кривой инсулина	-0,356	0,010	нд		нд	

При анализе связей офисного АД и показателей инсулинового обмена, выявлены отрицательные достоверные связи средней силы уровня САД с концентрацией ИРИ натощак, через 30,90 и 120 минут после углеводной нагрузки ($p=0,010$, $p=0,027$, $p=0,023$, $p=0,014$ соответственно), а также с индексом НОМА и площадью под кривой инсулина ($p=0,011$ и $p=0,010$). А также толщина КИМ достоверно коррелировала с концентрацией ИРИ через 90 минут после нагрузки глюкозой ($r=0,340$, $p=0,049$), причем эта связь сохранялась на прежнем уровне при исключении влияния содержания ХС ЛПНП, ХС ЛПВП и стажа гипертонической болезни ($r=0,382$, $p=0,037$). Достоверных и значимых корреляций офисного ДАД не выявлено.

3.6. Анализ подгруппы курящих пациентов с артериальной гипертензией и гиперинсулинемией.

При анализе подгруппы курящих и некурящих пациентов, выявлено недостоверное различие в окружности талии: 91 см (81; 98) у некурящих и 96 см (88,106) у курящих пациентов ($p=0,058$) (см. табл. 3.11). Обращает внимание тот факт, что уровень ИРИ натощак в группе курильщиков оказался недостоверно ниже, чем в группе некурящих пациентов (8,78(7,2; 10,69) мкЕд/мл и 10,2 (7,7; 15,1) мкЕд/мл соответственно, $p=0,065$), а индекс

резистентности НОМА у курящих достоверно ниже, чем у некурящих пациентов (1,94 (1,54; 2,30) и 2,42 (1,77; 3,49) соответственно, $p=0,625$).

Таблица 3.11 - Клиническая характеристика подгрупп курящих и некурящих пациентов с артериальной гипертензией и гиперинсулинемией

Показатель	Некурящие пациенты n=39	Курящие пациенты n=25	P ₁₋₂
	1	2	
Возраст (лет)	31 (25; 40)	36 (24; 40)	0,988
Масса (кг)	85 (74; 89)	86 (76; 96)	0,346
ИМТ (кг/м ²)	26 (24; 29)	27 (25,29)	0,529
ОТ (см)	91 (81; 98)	96 (88,106)	0,058
ОБ (см)	101 (97; 107)	102 (99,5; 108)	0,371
ОТ/ОБ	0,87 (0,83; 0,94)	0,93 (0,86; 0,96)	0,097
ОХ (ммоль/л)	5,3 (4,85; 6,0)	5,45 (4,72; 5,92)	0,923
ТГ(ммоль/л)	1,4 (1,2; 1,91)	1,4 (1,06; 1,88)	0,595
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,6 (1,5; 1,7)	1,5 (1,4; 1,6)	0,149
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,15 (2,62; 3,59)	3,0 (2,53; 3,75)	0,932
КА (у.е.)	2,5 (2,1; 2,78)	2,7 (2,15; 2,9)	0,514
Бета-липопротеиды	4,55 (3,8; 5,2)	4,6 (3,6; 5,1)	0,570
КИМ (мм)	0,8 (0,6; 0,8)	0,8 (0,625; 0,975)	0,528
Площадь под кривой инсулина (мкЕд x час)/мл	104,47 (82,87; 164,69)	106,73 (86,56; 153,25)	0,842
Индекс НОМА	2,42 (1,77; 3,49)	1,94 (1,54; 2,30)	0,625
ИРИ натощак (мкЕд/мл)	10,2 (7,7; 15,1)	8,78 (7,2; 10,69)	0,065
ИРИ через 30 мин. после нагрузки	68,6 (35,0; 110,0)	67,26 (53,91; 85,35)	0,625
ИРИ через 60 мин. после нагрузки	80,0 (61,0; 110,4)	78,2 (56,58; 115,22)	0,929
ИРИ через 90 мин. после нагрузки	48,0 (32,0; 76,0)	59,0 (36,87; 80,0)	0,573
ИРИ через 120 мин. после нагрузки	30,6 (22,0; 59,0)	34,5 (18,2; 45,0)	0,527
Гликемия натощак (ммоль/л)	4,96 (4,3; 5,5)	4,95 (4,4; 5,4)	0,945
Гликемия через 30 мин. после нагрузки	7,8 (6,6; 8,7)	7,7 (6,99; 9,1)	0,630
Гликемия через 60 мин. после нагрузки	7,3 (6,46; 8,9)	7,3 (6,3; 8,86)	0,977
Гликемия через 90 мин. после нагрузки	6,1 (4,66; 6,8)	6,1 (4,8; 7,0)	0,710
Гликемия через 120 мин. после нагрузки	5,7 (4,8; 6,5)	5,59 (4,4; 6,5)	0,685
ТГ натощак (ммоль/л)	1,575 (1,13; 2,19)	1,9 (1,3; 2,1)	0,478
ТГ через 30 мин. после нагрузки	1,6 (1,1; 2,18)	1,82 (1,25; 2,18)	0,466
ТГ через 60 мин. после нагрузки	1,6 (1,15; 2,2)	1,82 (1,33; 2,2)	0,361
ТГ через 90 мин. после нагрузки	1,43 (1,0; 2,03)	1,74 (1,35; 2,19)	0,417
ТГ через 120 мин.после нагрузки	1,50 (1,0; 2,05)	1,55 (1,18; 2,02)	0,466

Вне сомнений, полученные результаты демонстрируют скорее не «протективную» роль курения в случае ГИ, а вероятно связаны с малым объемом выборки. Прочие показатели не имели отличий при сравнении пациентов по статусу курения. Вопрос влияния курения на развитие ИР и ГИ на современном этапе изучен недостаточно. Прямых указаний на снижение чувствительности тканей к эндогенному инсулину на фоне употребления табака нет. Однако есть данные, свидетельствующие об опосредованном воздействии курения на развитие ИР через изменение массы тела. Так, при

обследовании пациентов в течение 2 месяцев воздерживающихся от курения, было выявлено достоверное увеличение НОМА-IR и глюкозы крови натощак, что исследователи связали с увеличением массы тела на фоне отмены курения; показатели липидного спектра (ХС ЛПВП, ТГ, ОХ) изменений не претерпели [195]. Наши данные могут также свидетельствовать об отсутствии дополнительного влияния курения на состояние глюкозо-инсулинового обмена. Корреляционные отношения показателей глюкозо-инсулинового обмена и показателей статуса курения представлены в таблице 3.12.

Таблица 3.12 - Корреляционные отношения показателей уровня ИРИ, стажа курения и количества выкуриваемых сигарет у пациентов-курильщиков

n=27	Стаж курения мес.		Количество выкуриваемых сигарет шт.	
	r	p	r	p
ИРИ натощак	нд		-0,492	0,009
ИРИ через 30 мин.	нд		нд	
ИРИ через 60 мин.	0,451	0,018	нд	
ИРИ через 90 мин.	нд		нд	
ИРИ через 120 мин.	нд		нд	
Индекс НОМА	нд		нд	
Площадь под кривой инсулина	нд		нд	

Таким образом, выявлена достоверная умеренная отрицательная корреляция количества выкуриваемых сигарет с концентрацией ИРИ натощак ($r=-0,492$, $p=0,009$), а также содержание ИРИ через 60 минут после нагрузки глюкозой коррелировало со стажем курения ($r=0,451$, $p=0,018$). Таким образом, продемонстрирована связь постпрандиальной ГИ со стажем курения, эти данные могут быть причиной отсутствия различий в метаболических показателях у пациентов-курильщиков и некурящих пациентов: в нашем исследовании стаж курения составил 10 (5; 15) лет; возможно, этот стаж недостаточно продолжителен для появления различий в показателях глюкозо-инсулинового обмена. Хотя данные Lee S.S. и соавт. о некотором повышении индекса НОМА и концентрации глюкозы на фоне отказа от курения [195] и наши данные о недостоверно более высоком

индексе НОМА у некурильщиков и выявленная отрицательная достоверная связь ИРИ натошак с количеством выкуриваемых сигарет ($r=-0,492$; $p=0,009$) требуют дальнейшего изучения влияния этого фактора на глюкозо-инсулиновый обмен. Корреляционные отношения антропометрических показателей и параметров статуса курения у пациентов-курильщиков представлены в таблице 3.13.

Таблица 3.13 - Корреляционные отношения стажа курения и количества выкуриваемых сигарет с основными антропометрическими показателями и уровнем артериального давления

n=27	Стаж курения мес.		Количество выкуриваемых сигарет шт.	
	г	р	г	р
Масса кг	0,544	0,003	нд	
ИМТ	0,589	0,001	нд	
ОТ см	0,622	0,001	нд	
ОБ см	0,483	0,011	нд	
ОТ/ОБ	0,521	0,005	нд	
Офисное САД	нд		нд	
Офисное ДАД	0,505	0,007	0,577	0,002

Как видно из приведенных данных, основные антропометрические показатели (ИМТ, окружность талии, бедер, соотношение ОТ/ОБ) коррелировали со стажем курения ($p<0,01$). Также выявлена умеренная положительная достоверная связь уровня ДАД со стажем курения и количеством выкуриваемых сигарет ($r=0,505$, $p=0,007$ и $r=0,577$, $p=0,002$ соответственно). Взаимосвязь антропометрических данных и уровней офисного АД у пациентов-курильщиков представлена в таблице 3.14.

Таблица 3.14 - Корреляционные отношения уровня артериального давления с основными антропометрическими показателями у пациентов-курильщиков

n=27	Офисное САД мм рт.ст.		Офисное ДАД мм рт.ст.	
	г	р	г	р
ОТ	нд		0,427	0,026
ОБ	нд		0,381	0,050
ОТ/ОБ	нд		нд	

В отличие от группы пациентов с АГ и ГИ в общем и подгруппы пациентов с отягощенным семейным анамнезом, у пациентов-курильщиков выявлена умеренная достоверная корреляционная связь уровня офисного

ДАД с показателями ОТ и ОБ ($r=0,427$, $p=0,026$ и $r=0,381$, $p=0,050$ соответственно). Достоверных и значимых корреляций уровня офисного САД с антропометрическими показателями выявлено не было. Корреляционные взаимоотношения антропометрических показателей и основных параметров глюкозо-инсулинового обмена у пациентов-курильщиков отражены в таблице 3.15.

Таблица 3.15 - Корреляционные отношения основных антропометрических показателей с показателями индекса НОМА, площади под кривой инсулина у курящих пациентов

n=27	Масса кг		ОТ см		ОБ см		ОТ/ОБ		ИМТ	
	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р
ИРИ натощак	нд		нд		нд		нд		нд	
ИРИ через 30 мин.	нд		нд		нд		0,474	0,013	нд	
ИРИ через 60 мин.	нд		0,492	0,009	нд		0,622	0,001	0,435	0,023
ИРИ через 90 мин.	нд		нд		нд		нд		нд	
ИРИ через 120 мин.	нд		нд		нд		нд		нд	
Индекс НОМА	нд		нд		нд		нд		нд	
Площадь под кривой инсулина	0,383	0,049	0,475	0,012	0,399	0,039	0,588	0,039	нд	

Согласно представленным данным, выявлены достоверные и значимые корреляции площади под кривой инсулина с массой тела, окружностью талии, бедер и отношением окружности талии к окружности бедер ($p=0,049$, $p=0,012$, $p=0,039$, $p=0,039$ соответственно).

3.7. Анализ подгруппы пациентов с гиподинамией

Характеристика пациентов с регулярной физической активностью и с гиподинамией приведена в таблице 3.16.

В подгруппе пациентов без регулярной физической нагрузки выявлены достоверно большие окружности талии, бедер, ИМТ, уровень общего холестерина, а также уровни глюкозы крови через 90 и 120 минут после углеводной нагрузки ($p < 0,05$).

Таблица 3.16 - Сравнительная характеристика подгруппы пациентов с достаточным уровнем физической активности и с гиподинамией

Показатель	Группа с регулярной физической нагрузкой n=29	Пациенты без регулярной физической нагрузки n=35	P ₁₋₂
	1	2	
Возраст (лет)	26 (23; 34)	39 (30,5; 42,0)	0,000
Масса	85 (70; 89)	88 (77; 94,5)	0,057
ИМТ (кг/м ²)	25 (21; 27)	27 (26; 30)	0,002
ОТ (см)	88 (80; 98)	95,0 (91,0; 103,5)	0,017
ОБ (см)	100 (96; 104)	105,0 (100,0; 110,0)	0,009
ОТ/ОБ	0,87 (0,82; 0,95)	0,92 (0,86; 0,96)	0,094
Общий холестерин (ммоль/л)	5,05 (4,57; 5,72)	5,8 (4,9; 6,2)	0,060
Триглицериды (ммоль/л)	1,4 (0,8; 1,75)	1,6 (1,3; 2,17)	0,083
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,6 (1,42; 1,6)	1,6 (1,5; 1,7)	0,335
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,05 (2,5; 3,33)	3,2 (2,7; 3,9)	0,058
КА (у.е.)	2,4 (2,1; 2,7)	2,56 (2,4; 2,825)	0,076
Толщина комплекса интима-медиа (мм)	0,7 (0,6; 0,8)	0,8 (0,7; 0,9)	0,168
Площадь под кривой инсулина (мкЕд/мл x час)	123,54 (80,65; 153,25)	102,94 (92,53; 166,43)	0,438
НОМА	2,08 (1,596; 1,67)	2,26 (1,67; 3,16)	0,806
ИРИ натощак (мкЕд/мл)	9,8 (7,7; 12,0)	10,07 (7,85; 15,05)	0,509
ИРИ через 30 мин. после нагрузки	69,49 (33,3; 104,07)	67,26 (50,37; 86,78)	0,741
ИРИ через 60 мин. после нагрузки	79,2 (58,64; 115,53)	88,72 (65,06; 107,7)	0,808
ИРИ через 90 мин. после нагрузки	48,0 (36,87; 73,0)	55,0 (35,67; 82,5)	0,278
ИРИ через 120 мин. после нагрузки	38,0 (16,0; 54,0)	34,5 (24,2; 50,65)	0,676
Гликемия натощак (ммоль/л)	4,78 (4,2; 5,5)	4,98 (4,5; 5,4)	0,217
Гликемия через 30 мин. после нагрузки	7,8 (6,6; 8,8)	7,7 (7,05; 9,05)	0,438
Гликемия через 60 мин. после нагрузки	7,8 (6,47; 9,0)	7,25 (6,47; 8,175)	0,907
Гликемия через 90 мин. после нагрузки	5,08 (4,52; 6,5)	6,64 (5,18; 7,66)	0,003
Гликемия через 120 мин. после нагрузки	5,2 (4,2; 6,0)	6,0 (5,19; 6,67)	0,020
ТГ натощак (ммоль/л)	1,6 (1,02; 2,1)	1,91 (1,2; 2,27)	0,230
ТГ через 30 мин. после нагрузки	1,67 (1,1; 2,0)	1,72 (1,245; 2,345)	0,266
ТГ через 60 мин. после нагрузки	1,7 (1,15; 2,1)	1,82 (1,25; 2,35)	0,170
ТГ через 90 мин. после нагрузки	1,7 (1,1; 2,1)	1,74 (1,27; 2,38)	0,212
ТГ через 120 мин. после нагрузки	1,56 (1,0; 2,0)	1,53 (1,084; 2,11)	0,321

Уровень НОМА и ИРИ натощак оказались недостоверно выше в подгруппе пациентов с гиподинамией ($p > 0,05$). В основном, эти данные соответствуют литературным, где показано уменьшение выраженности ИР, определенной на основании НОМА-IR, на фоне физических нагрузок [113]. Недостоверность различий между группами можно объяснить с одной

стороны небольшим размером выборки, с другой стороны – тем фактом, что в нашем исследовании лишь 28,1% пациентов имели увеличение индекса НОМА выше нормальных значений. Обращает внимание, что пациенты без регулярной физической нагрузки достоверно старше подгруппы с физической нагрузкой достаточного уровня ($p < 0,01$). Корреляционные взаимоотношения антропометрических показателей с основными параметрами глюкозо-инсулинового обмена представлены в таблице 3.17.

Таблица 3.17 - Корреляционные отношения основных антропометрических показателей с площадью под кривой инсулина, индексом НОМА до лечения у пациентов с гиподинамией

n=35	Масса кг		ОТ см		ОБ см		ОТ/ОБ		ИМТ	
	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р
ИРИ натощак	нд		нд		нд		нд		нд	
ИРИ через 30 мин.	нд		нд		нд		нд		нд	
ИРИ через 60 мин.	нд		0,339	0,043	нд		0,415	0,012	0,447	0,006
ИРИ через 90 мин.	нд		0,339	0,043	нд		0,443	0,007	0,334	0,047
ИРИ через 120 мин.	нд		нд		нд		нд		нд	
Индекс НОМА	нд		нд		нд		нд		нд	
Площадь под кривой инсулина	нд		0,402	0,015	нд		0,428	0,009	0,461	0,005

В подгруппе пациентов с гиподинамией выявлены достоверные и значимые корреляции площади под кривой инсулина с окружностью талии ($p=0,015$), отношением ОТ/ОБ ($p=0,009$), ИМТ ($p=0,005$). Также площадь под кривой инсулина после лечения коррелировала с окружностью бедер и ИМТ ($p=0,020$ и $p=0,000$ соответственно). Корреляционная связь показателей инсулинового обмена с параметрами офисного АД и показателями липидного спектра отражены в таблице 3.18.

В анализируемой подгруппе выявлена отрицательная корреляционная связь между индексом НОМА и уровнем офисного ДАД у пациентов с гиподинамией ($r = - 0,398$, $p=0,016$), а также положительная связь между толщиной КИМ и площадью под кривой инсулина ($r=0,469$, $p=0,028$).

Таблица 3.18 - Корреляционные отношения показателей ИРИ, НОМА и площади под кривой инсулина с показателями офисного артериального давления и липидного спектра у пациентов с гиподинамией

n=35	Офисное САД мм рт.ст.		Офисное ДАД мм рт.ст.		ОХ ммоль/л		ТГ ммоль/л		ХС ЛПНП ммоль/л		ХС ЛПВП ммоль/л		КИМ мм	
	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р
ИРИ натощак	нд		-0,409	0,013	нд		нд		нд		нд		нд	
ИРИ через 30 мин.	нд		нд		нд		нд		нд		нд		нд	
ИРИ через 60 мин.	нд		нд		нд		нд		нд		нд		нд	
ИРИ через 90 мин.	нд		нд		нд		нд		нд		нд		нд	
ИРИ через 120 мин.	нд		нд		нд		нд		нд		нд		нд	
Индекс НОМА	нд		-0,398	0,016	нд		нд		нд		нд		нд	
Площадь под кривой инсулина	нд		нд		нд		нд		нд		нд		0,469	0,028

Связь состояния ИР и развития атеросклероза уже подчеркивалась многими исследователями [91, 181, 200] и наши данные дополнительно иллюстрируют этот факт.

3.8. Анализ подгрупп пациентов по наличию стрессовых ситуаций

Стресс является независимым фактором риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний. По мнению Р.Г.Оганова и Г.В.Погосовой, при выборе врачебной тактики обязательно должна учитываться степень выраженности стресса, в лечении пациентов должны быть включены меры по борьбе и профилактике стресса [36]. Характеристика подгруппы пациентов, имеющих средний и высокий уровень стресса и подгруппы пациентов, имеющих низкий уровень стресса представлена в таблице 3.19. Как видно из приведенных данных, группа пациентов с высоким и средним уровнем стресса достоверно не отличалась по анализируемым параметрам от группы пациентов с низким уровнем стресса ($p > 0,05$).

Таблица 3.19 - Сравнительная характеристика подгрупп пациентов с различным уровнем стресса

Показатель	Испытывающие стресс n= 52	Не испытывающие стресс n= 12	P ₁₋₂
	1	2	
Возраст (лет)	34,5 (25,75; 41,0)	27,5 (21,75; 40,0)	0,139
Масса (кг)	85,5 (75,0; 93,25)	84,0 (71,0; 94,5)	0,582
ИМТ (кг/м ²)	26 (25; 29)	25,5 (22,0; 28,5)	0,392
ОТ (см)	95 (85,75; 101,5)	84,5 (79,75; 103,0)	0,419
ОБ (см)	103 (99; 108)	99,0 (95,9; 106,5)	0,228
ОТ/ОБ	0,92 (0,84; 0,95)	0,87 (0,85; 0,96)	0,717
Общий холестерин (моль/л)	5,45 (4,9; 6,07)	5,0 (4,25; 5,8)	0,343
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,55 (1,4; 1,6)	1,6 (1,5; 1,65)	0,559
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,1 (2,67; 3,72)	3,0 (2,15; 3,55)	0,956
КА (у.е.)	2,5 (2,38; 2,8)	2,1 (1,86; 2,75)	0,193
КИМ (мм)	0,8 (0,6; 0,9)	0,6 (0,55; 0,65)	0,074
Площадь под кривой инсулина (мкЕд x час)/мл	109,07 (86,87; 160,82)	119,85 (78,80; 156,11)	0,582
НОМА	2,23 (1,68; 3,15)	2,17 (1,41; 2,96)	0,842
ИРИ натощак (мкЕд/мл)	9,9 (7,87; 13,62)	10,55 (5,75; 14,94)	0,810
ИРИ через 30 мин. после нагрузки	68,14 (41,71; 98,06)	58,85 (28,63; 101,4)	0,419
ИРИ через 60 мин. после нагрузки	81,01 (61,78; 115,30)	86,6 (55,1; 105,4)	0,699
ИРИ через 90 мин. после нагрузки	53,5 (36,0; 78,5)	59,0 (34,2; 69,7)	0,884
ИРИ через 120 мин. после нагрузки	36,5 (21,25; 52,72)	32,25 (16,87; 54,0)	0,711
Гликемия натощак (ммоль/л)	4,97 (4,4; 5,4)	4,9 (4,1; 5,55)	0,770
Гликемия через 30 мин. после нагрузки	7,95 (6,99; 8,95)	7,3 (5,78; 8,62)	0,180
Гликемия через 60 мин. после нагрузки	7,53 (6,67; 8,95)	6,73 (5,73; 8,02)	0,270
Гликемия через 90 мин. после нагрузки	6,05 (4,78; 6,84)	6,47 (4,9; 7,02)	0,760
Гликемия через 120 мин. после нагрузки	5,75 (4,67; 6,54)	5,7 (4,99; 6,52)	0,776
ТГ натощак (ммоль/л)	1,71 (1,2; 2,2)	1,9 (0,9; 2,1)	0,491
ТГ через 30 мин. после нагрузки	1,71 (1,23; 2,22)	1,71 (1,09; 2,18)	0,686
ТГ через 60 мин. после нагрузки	1,71 (1,2; 2,25)	1,76 (1,1; 2,2)	0,827
ТГ через 90 мин. после нагрузки	1,71 (1,2; 2,22)	1,7 (1,01; 2,13)	0,790
ТГ через 120 мин. после нагрузки	1,54 (1,04; 2,08)	1,61 (0,94; 2,02)	0,744

На основании приведенных данных можно предположить, что влияние стресса как фактора риска сопоставимо как в группе пациентов с АГ в общем, так и при наличии сопутствующей ГИ.

При анализе корреляционных отношений антропометрических показателей и основными показателями глюкозо-инсулинового обмена в подгруппе пациентов с высоким уровнем стресса (табл. 3.20), выявлены средней силы достоверные корреляционные связи концентрации ИРИ натощак, через 60 минут после нагрузки, индекса НОМА и площади под кривой инсулина со всеми антропометрическими показателями ($p < 0,05$). В то же время, взаимосвязи концентрации ИРИ через 2 часа после нагрузки

глюкозой с основными антропометрическими показателями не было выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 3.20 - Корреляционные отношения основных антропометрических показателей и показателей ИРИ, индекса НОМА, площади под кривой инсулина в подгруппе пациентов, регулярно испытывающих стресс

n=52	Масса кг		ОТ см		ОБ см		ОТ/ОБ		ИМТ	
	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р
ИРИ натощак	0,287	0,034	0,359	0,007	0,394	0,003	0,283	0,036	0,400	0,002
ИРИ через 30 мин.	нд		0,370	0,005	0,297	0,027	0,321	0,017	0,334	0,013
ИРИ через 60 мин.	0,335	0,012	0,501	0,000	0,274	0,043	0,565	0,000	0,466	0,000
ИРИ через 90 мин.	нд		0,299	0,026	нд		0,398	0,003	0,289	0,032
ИРИ через 120 мин.	нд		нд		нд		нд		нд	
Индекс НОМА	0,275	0,042	0,354	0,008	0,350	0,009	0,322	0,017	0,396	0,003
Площадь под кривой инсулина	0,300	0,026	0,478	0,000	0,302	0,025	0,515	0,000	0,410	0,001

Основные корреляционные отношения показателей глюкозо-инсулинового обмена с показателями липидного спектра и толщиной КИМ представлены в таблице 3.21.

Таблица 3.21 - Корреляционные отношения показателей ИРИ, НОМА и площади под кривой инсулина с показателями липидного спектра, толщиной КИМ у пациентов, имеющих высокий уровень стресса

n=52	ОХ ммоль/л		ТГ ммоль/л		ХС ЛПНП ммоль/л		ХС ЛПВП ммоль/л		КИМ мм	
	г	р	г	р	г	р	г	р	г	р
ИРИ натощак	нд		нд		нд		нд		нд	
ИРИ через 30 мин.	нд		нд		нд		нд		0,398	0,016
ИРИ через 60 мин.	нд		нд		нд		нд		0,478	0,003
ИРИ через 90 мин.	нд		нд		нд		нд		0,383	0,021
ИРИ через 120 мин.	нд		нд		нд		нд		0,360	0,031
Индекс НОМА	нд		нд		нд		нд		нд	
Площадь под кривой инсулина	нд		0,296	0,031	нд		нд		0,479	0,003

В соответствии с полученными нами данными, выявлена достоверная средней силы корреляционная связь толщины КИМ с концентрацией ИРИ через 30, 60, 90 и 120 минут после нагрузки глюкозой, а также с показателем площади под кривой инсулина в подгруппе пациентов с высоким уровнем стресса. При исключении влияния содержания ХС ЛПНП и ХС ЛПВП взаимосвязь толщины КИМ и концентрации ИРИ через 30, 60 минут, а также площади под кривой инсулина сохранялась ($r=0,411$, $p=0,019$; $r=0,474$, $p=0,006$; $r=0,424$, $p=0,016$ соответственно). Однако в этой же ситуации корреляционная взаимосвязь толщины КИМ и концентрации ИРИ через 90 и 120 минут после нагрузки глюкозой исчезла ($p>0,05$). Полученные нами данные могут свидетельствовать о том, что при наличии стрессовых ситуаций ГИ (особенно избыточное постпрандиальное повышение уровня ИРИ) может способствовать увеличению толщины комплекса интима-медиа, как раннего проявления атерогенеза. Эти данные согласуются с литературными источниками. Так, была выявлена взаимосвязь повышения индекса НОМА с толщиной интима-медиа у детей с ожирением [91], а также увеличение риска развития атеросклероза (по результатам Са-score) при увеличении индекса НОМА не зависимо от других компонентов МС [200]. По данным D.Szostak-Weqierek и соавт. [181], у пациентов без СД 2 типа с толщиной КИМ более 0,6 мм были выявлены достоверно более высокие уровни ТГ и низкие уровни ЛПВП, а также недостоверно более высокое значение индекса НОМА ($p=0,074$). Нужно отметить, что в нашем исследовании достоверных и значимых корреляционных связей индекса НОМА с толщиной КИМ выявлено не было. Это можно объяснить тем обстоятельством, что индекс НОМА является расчетным показателем на основании уровней ИРИ и гликемии натощак. В нашем исследовании только 28,1% пациентов имели увеличение показателя НОМА, а приведенные литературные данные включали пациентов с развернутой картиной МС. Оценка толщины КИМ является ранним сонографическим маркером атеросклеротического поражения и вошла национальные рекомендации по

артериальной гипертензии [50]. Методика определения состояния сонных артерий проста и не инвазивна, а связь толщины КИМ и постпрандиальных уровней ГИ у пациентов с отягощенным анамнезом и высокими уровнями стресса можно расценить как возможный прогностический фактор у этих категорий больных. Без сомнения, эта методика приобретает особую ценность у пациентов с АГ и сопутствующей ГИ.

Анализ структуры ГИ у пациентов с АГ показал, что наиболее информативным на ранних стадиях развития заболевания, до появления признаков нарушения углеводного обмена, является определение постпрандиальных уровней ИРИ (через 30 и 60 минут после углеводной нагрузки) или площади под кривой инсулина (чувствительность 83,4%, специфичность 80%), показателя суммарного инсулинового ответа, нежели показатель ИРИ через 120 минут после углеводной нагрузки или индекс НОМА натощак. По результатам анализа структура факторов риска при АГ с сопутствующей ГИ, можно сделать вывод, что в целом превалирующие факторы риска не отличаются от таковых у пациентов с АГ в общем. Преимущественно обследованные пациенты указали на наличие отягощенного семейного анамнеза (83,6%) и стрессовый фактор (81,3%), вероятнее всего иллюстрируя общие патогенетические механизмы развития как АГ, так и ГИ. При анализе особенностей глюкозо-инсулинового обмена в зависимости от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний обнаружены достоверные отличия в группе пациентов с повышенным уровнем ТГ выявлены следующие особенности метаболического профиля у пациентов с АГ и ГИ без нарушения углеводного обмена: уровень ТГ оказался повышенным в 51,56% случаев, при этом снижение ХС ЛПВП ниже 1,0 ммоль/л выявлено лишь у 3,2% пациентов, при этом уровень ТГ независимо коррелировал с постпрандиальной ГИ. Вероятно, ранние этапы нарушения глюкозо-инсулинового обмена сопровождаются в первую очередь гипертриглицеридемией, степень которой пропорциональна постпрандиальной ГИ и не зависит от уровня ИРИ

натоцк, а уже в последующем можно будет наблюдать снижение ХС ЛПВП и повышение ИРИ натоцк.

ГЛАВА 4. АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕЗИНА II И БЕТА-БЛОКАТОРОВ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ, ГИПЕРИНСУЛИНЕМИЕЙ И НОРМАЛЬНЫМИ УРОВНЯМИ ГЛИКЕМИИ

Основная цель лечения пациентов в АГ состоит в максимальном снижении риска развития сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них [50]. Для достижения этой цели необходимо не только снижение АД до целевых цифр, но и воздействие на сопутствующие и ассоциированные заболевания. Частое сочетание АГ и метаболических нарушений, в первую очередь – с СД 2 типа и МС, значительное утяжеление течения заболевания на их фоне привело к вводу в употребление термина «кардиометаболический континуум» [24]. Поэтому при выборе антигипертензивного препарата необходимо учитывать его влияние на метаболические процессы. Без сомнения препарат для лечения АГ не должен провоцировать или усугублять уже имеющиеся нарушения углеводного обмена. В случае с сочетанием АГ и ГИ это направление становится наиболее актуальным.

4.1. Описание основной группы и группы сравнения

Пациенты с диагностированной ГИ натощак и/или после пероральной нагрузки глюкозой были рандомизированы в две сопоставимые по полу, возрасту, стажу гипертонической болезни, показателям липидного спектра, площади под кривой инсулина группы (табл. 4.1).

Таблица 4.1 - Антропометрические и биохимические показатели пациентов основной группы и группы сравнения

Характеристика	Группа кандесартана n=30	Группа бисопролола n=30	P ₁₋₂
	1	2	
Возраст (лет)	33,5 (25,0; 41,25)	33,0 (22,0; 40,25)	0,355
Пол м/ж	29/1 (96,7%/3,3%)	25/5 (83,3%/ 16,7%)	0,088
ИМТ (кг/м ²)	26,5 (25,0; 30,0)	26,0 (23,0; 29,0)	0,629
ОТ/ОБ	0,92 (0,85; 0,96)	0,88 (0,82; 0,94)	0,195
Стаж ГБ (мес.)	60,0 (12,0; 99,0)	30,5 (12,0; 60,0)	0,582
Общий холестерин(ммоль/л)	5,45 (4,82; 5,9)	5,35 (4,57; 6,1)	0,629
ХС ЛПНП (ммоль/л)	3,2 (2,6; 3,8)	3,0 (2,49; 3,7)	0,533
ХС ЛПВП (ммоль/л)	1,5 (1,5; 1,6)	1,6 (1,4; 1,66)	0,713
ТГ (ммоль/л)	1,5 (1,2; 2,27)	1,3 (0,98; 1,8)	0,178
Коэффициент атерогенности (у.е.)	2,5 (2,3; 2,8)	2,45 (2,1; 2,8)	0,397
ИРИ натощак (мкед/мл)	9,98 (7,96; 14,5)	10,1 (8,26; 14,25)	0,860
ИРИ через 30 минут после углеводной нагрузки (мкед/мл)	74,62 (44,69; 99,95)	66,0 (39,42; 105,55)	0,391
ИРИ через 60 минут (мкед/мл)	96,45 (66,96; 118,93)	79,6 (61,19; 98,69)	0,360
ИРИ через 90 минут (мкед/мл)	60,5 (36,74; 82,15)	53,5 (35,0; 78,0)	0,440
ИРИ через 120 минут(мкед/мл)	34,5 (12,22; 66,25)	37,5 (28,85; 52,65)	0,965
Индекс НОМА натощак	2,38 (1,60; 3,20)	2,25 (1,65; 3,25)	0,051
Площадь под кривой инсулина (мкед /мл) x час	141,10 (91,81; 175,94)	103,71 90(85,33; 155,71)	0,294

Как видно из приведенных данных, основные показатели в двух группах сопоставимы по полу, возрасту и основным показателям глюкозо-инсулинового обмена.

4.2. Анализ результатов лечения в основной группе

Пациенты основной группы больных (n=30) получали антагонист рецепторов ангиотензина II Кандесартан (Атаканд, Астра Зенека), группа сравнения (n=30) – высокоселективный бета-блокатор Бисопролол (Конкор, Никомед АГ). Дозы препаратов титровались до достижения целевых уровней АД и составили для кандесартана $7,46 \pm 1,38$ мг/сут, для бисопролола $6,0 \pm 1,93$ мг/сут. Во время промежуточных визитов с периодичностью 1 раз в 4 недели производился контроль АД, оценка самочувствия и коррекция дозировки препарата. Все больные, включенные в исследование, достигли целевых уровней АД. Контрольное обследование проводилось через 12

недель на фоне антигипертензивной терапии и включало комплексное исследование углеводного обмена, оценку показателей липидного спектра.

Основные результаты приведены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 - Результаты лечения в основной группе

Показатель	До лечения	После лечения	P* ₁₋₂
	1	2	
Гликемия натощак (ммоль/л)	4,92 (4,40; 5,52)	5,1 (4,56; 5,38)	0,696
Гликемия через 30 мин. после нагрузки	8,4 (7,23; 9,49)	7,8 (6,95; 9,05)	0,071
Гликемия через 60 мин. после нагрузки	7,67 (6,74; 9,72)	7,85 (6,75; 9,25)	0,361
Гликемия через 90 мин. после нагрузки	6,3 (4,83; 7,60)	6,5 (5,23; 6,95)	0,516
Глюкоза через 120 мин. (ммоль/л)	5,85 (4,09; 6,67)	5,06 (4,43; 6,0)	0,294
ТГ натощак (ммоль/л)	1,9 (1,24; 2,20)	1,74 (1,32; 2,33)	0,658
ТГ через 30 мин. после нагрузки	1,82 (1,34; 2,26)	1,8 (1,25; 2,25)	0,307
ТГ через 60 мин. после нагрузки	1,87 (1,20; 2,32)	1,80 (1,32; 2,10)	0,287
ТГ через 90 мин. после нагрузки	1,71 (1,19; 2,34)	1,70 (1,18; 2,09)	0,194
ТГ через 120 мин. после нагрузки	1,58 (1,06; 2,15)	1,60 (1,12; 2,11)	0,353
ИРИ натощак (мкед/мл)	9,99 (7,96; 14,5)	10,0 (7,15; 13,5)	0,350
ИРИ через 30 мин. после нагрузки	74,62 (44,69; 99,95)	63,0 (48,0; 89,8)	0,019
ИРИ через 60 мин. после нагрузки	96,45 (66,97; 118,93)	76,6 (53,18; 99,03)	0,001
ИРИ через 90 мин. после нагрузки	60,5 (36,74; 82,15)	45,65 (25,0; 77,3)	0,002
ИРИ через 120 мин. после нагрузки	34,5 (12,22; 66,25)	22,6 (10,57; 45,75)	0,000
НОМА натощак	2,38 (1,60; 3,20)	2,29 (1,19; 3,12)	0,102
Площадь под кривой инсулина (мкед/мл) x час)	141,10 (91,81; 175,94)	113,63 (80,59; 143,32)	0,000

Примечание: * - здесь и далее для сравнения данных двух связанных групп использовался критерий Уилкоксона

В группе больных, получавшей кандесартан, индекс НОМА и уровень ИРИ натощак не изменились ($p=0,350$ и $p=0,102$ соответственно). Эти данные соответствуют литературным сведениям: у пациентов с АГ и СД не было выявлено достоверных изменений индекса НОМА на фоне использования кандесартан [97], те же данные получены в группе больных с АГ и ожирением, но без СД 2 типа [131]. В то же время выявлено достоверное снижение уровня ИРИ через 30, 60, 90 и 120 минут после углеводной нагрузки ($p=0,019$, $0,001$, $0,002$ и $0,000$ соответственно), а также выявлено достоверное уменьшение показателя площади под кривой инсулина ($p=0,000$). В доступной нам литературе не удалось обнаружить сведения о влиянии кандесартана на динамику ИРИ на протяжении теста толерантности к глюкозе и суммарный инсулиновый ответ. Однако есть основания

предполагать положительное метаболическое влияние этого препарата. Так, в исследованиях CHARM и SCOPE показано снижение вероятности развития СД 2 типа на фоне использования кандесартана более чем на 20% [63]. К настоящему моменту исследователи предполагают несколько механизмов, через которые могут быть реализованы благоприятные метаболические эффекты:

- блокада рецепторов АГ II 1 типа ассоциирована с противовоспалительным эффектом и уменьшением выраженности клеточного оксидативного стресса. В нескольких исследованиях продемонстрировано снижение выраженности местного воспаления в жировой ткани и системного воспаления как у пациентов с АГ и ожирением [131], так и с СД 2 типа [72].
- возможное изменение активности симпатической/парасимпатической нервной системы на фоне использования кандесартана, что может влиять на активность инсулина [96, 106].

блокада РАС, повышенная активность которой обладает потенциальным диабетогенным эффектом, вовлекая β -клетки и изменяя секрецию инсулина [157]. Динамика ИРИ на протяжении теста толерантности к глюкозе до лечения и на фоне терапии кандесартаном представлена на рисунке 4.

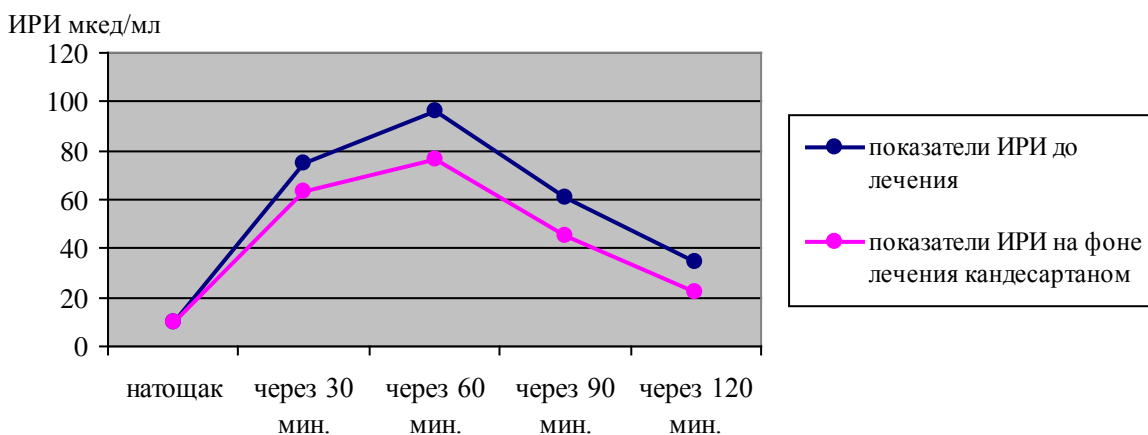


Рис. 4. Динамика показателей ИРИ на протяжении теста толерантности к глюкозе на фоне терапии кандесартаном.

Согласно нашим данным, уровень глюкозы и ТГ на фоне терапии кандесартаном на всем протяжении теста толерантности к глюкозе изменений не претерпели ($p > 0,05$). Эти данные также не противоречат данным литературы: на фоне терапии кандесартаном не выявлено изменений уровня ТГ [101, 131] и глюкозы у пациентов с АГ [101].

В настоящее время возможные метаболические эффекты кандесартана продолжают изучаться. В экспериментальном исследовании продемонстрированы различное действие препарата в ситуации ожирения и без него: у грызунов с ожирением длительная терапия кандесартаном привела к снижению уровня ТГ и ухудшению толерантности к глюкозе, а у особей без ожирения все показатели остались неизменными [197].

4.3. Анализ результатов лечения в группе сравнения

В 2006 году К. Watanabe и соавт. показали тесную и сильную корреляционную связь между состоянием ИР и симпатической активностью [183]. В свете этих данных назначение БАБ больным с ГИ имеет определенное патогенетическое преимущество ввиду наличия гиперсимпатикотонии. По результатам исследования ПИФАГОР, назначения бисопролола в России составляют 41% от всех назначений бета-блокаторов [62]. Эти факты обусловили выбор препарата.

Группа сравнения ($n=30$) в качестве антигипертензивной терапии получала высокоселективный бета-блокатор бисопролол (Конкор®, Nусомед). Доза препарата титровалась до необходимой для достижения целевого уровня АД и составила $6,0 \pm 1,93$ мг/сут. Во время промежуточных визитов с периодичностью 1 раз в 4 недели производился контроль артериального давления, оценка самочувствия и коррекция дозировки препарата. Контрольное обследование проводилось через 12 недель на фоне терапии бисопрололом и включало комплексное исследование углеводного

обмена, оценку показателей липидного спектра. Основные результаты терапии на фоне применения высокоселективного бета-блокатора бисопролола представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 - Результаты лечения в группе сравнения

Показатель	До лечения	После лечения	P ₁₋₂
	1	2	
Гликемия натощак (ммоль/л)	5,0 (4,2; 5,42)	5,1 (4,23; 5,52)	0,170
Гликемия через 30 мин. после нагрузки	7,56 (6,03; 8,7)	7,54 (6,07; 8,63)	0,990
Гликемия через 60 мин. после нагрузки	6,0 (4,7; 6,84)	6,45 (5,17; 7,6)	0,430
Гликемия через 90 мин. после нагрузки	7,1 (6,15; 8,9)	7,55 (6,77; 9,0)	0,206
Гликемия через 120 мин. после нагрузки	5,75 (5,19; 6,42)	5,27 (5,0; 6,52)	0,462
ТГ натощак (ммоль/л)	1,45 (1,13; 2,12)	1,74 (1,05; 2,20)	0,463
ТГ через 30 мин. после нагрузки	1,48 (1,09; 2,21)	1,66 (1,17; 2,22)	0,554
ТГ через 60 мин. после нагрузки	1,6 (1,17; 2,25)	1,68 (1,15; 2,3)	0,374
ТГ через 90 мин. после нагрузки	1,61 (1,09; 2,25)	1,63 (1,1; 2,25)	0,461
ТГ через 120 мин. после нагрузки	1,51 (1,0; 2,02)	1,6 (0,95; 2,01)	0,289
ИРИ натощак (мкед/мл)	10,1 (8,26; 14,25)	13,30 (9,27; 17,10)	0,000
ИРИ через 30 мин. после нагрузки	66,0 (39,42; 105,55)	73,55 (47,38; 97,56)	0,041
ИРИ через 60 мин. после нагрузки	79,6 (61,19; 98,69)	98,25 (72,17; 117,96)	0,001
ИРИ через 90 мин. после нагрузки	53,5 (35,0; 78,0)	67,0 (41,5; 84,7)	0,043
ИРИ через 120 мин. после нагрузки	37,5 (28,85; 52,65)	49,5 (29,0; 65,0)	0,007
НОМА натощак	2,25 (1,65; 3,25)	2,56 (2,11; 4,20)	0,001
Площадь под кривой инсулина (мкед x час)/мл	103,71 (85,33; 155,71)	134,92 (102,6; 163,17)	0,003

Уровни глюкозы и ТГ на фоне лечения в группе сравнения остались неизменными на всем протяжении теста толерантности к глюкозе через 12 недель после использования бисопролола ($p > 0,05$). Эти данные соответствуют данным литературы. Так в исследовании Owada и соавт. уровень глюкозы натощак и через 120 минут после углеводной нагрузки достоверно не изменился на фоне использования бисопролола [196], также не было выявлено изменений в уровне гликемии натощак у пациентов с СД 2 типа [67, 210, 212]. Однако на фоне приема высокоселективного БАБ выявлено достоверное увеличение уровня ИРИ как натощак, так и через 30,60, 90 и 120 минут после углеводной нагрузки ($p=0,000$, $p=0,041$, $p=0,001$, $p=0,043$ и $p=0,007$ соответственно).

Динамика ИРИ на протяжении теста толерантности к глюкозе до лечения и на фоне терапии биспрололом отражена на рисунке 5.

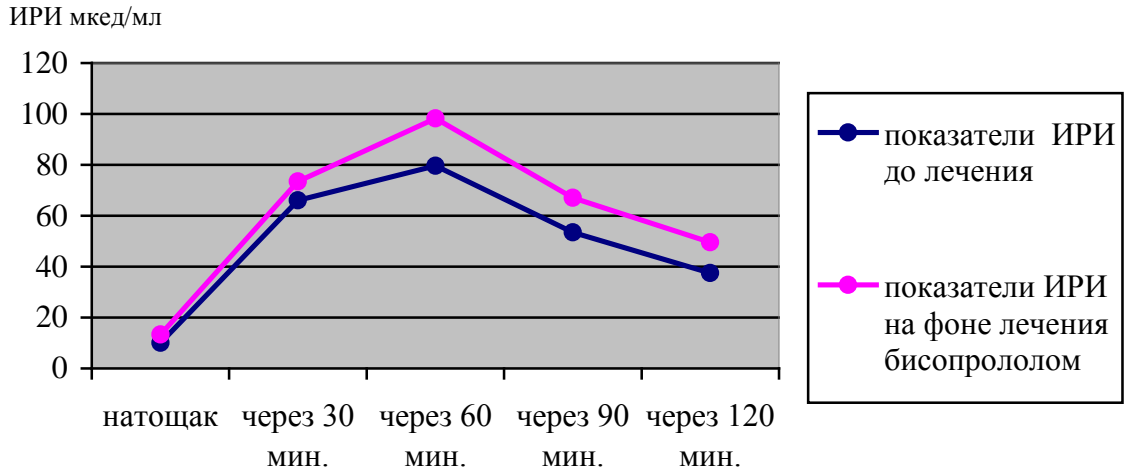


Рис. 5 Динамика показателей ИРИ на протяжении теста толерантности к глюкозе до лечения на фоне терапии биспрололом.

Отмечено достоверное увеличение индекса НОМА натощак ($p=0,001$) и площади под кривой инсулина ($p=0,003$). Эти данные противоречат сведениям литературы. Так, у пациентов с нормогликемией и эссенциальной АГ на фоне использования биспролола не было выявлено увеличения уровня ИРИ как натощак, так и через 120 минут после углеводной нагрузки [196], но исследование проведено с участием лишь 13 пациентов, т.е. такую выборку трудно назвать репрезентативной. Другие литературные данные, свидетельствующие о метаболической нейтральности биспролола, опираются на результаты исследований, проведенных при участии пациентов с различными нарушениями углеводного обмена и основываются на отсутствии увеличения потребности в экзогенном инсулине [67,210]. Также было показано отсутствие увеличения индекса НОМА и гликемического индекса на фоне использования биспрололом у пациентов с СД 2 типа [23, 46, 55]. Вероятно, противоречия полученных нами данных с данными литературы можно объяснить различным контингентом исследуемых: для

нашего исследования любое нарушение углеводного обмена (НТГ, НГН, СД 2 типа) являлись критериями исключения.

4.4. Сравнение эффективности использования блокаторов рецепторов ангиотензина II и бета-блокаторов у пациентов с артериальной гипертензией и гиперинсулинемией

При сопоставлении данных на фоне использования селективного БАБ и БРА (табл. 4.4), показатели ИРИ натощак, через 30 и 60 минут после нагрузки глюкозой в группе получавшей кандесартан оказались недостоверно ниже (10,0 (7,15; 13,5) мкЕд/мл в группе кандесартана против 13,3 (9,27; 17,1) мкЕд/мл в группе биспролола, $p= 0,068$; 63,0 (48,0; 89,8) мкЕд/мл против 73,55 (47,38; 97,56) мкЕд/мл, $p= 0,767$, 76,6 (53,18; 99,03) мкЕд/мл против 98,25 (72,17; 117,96) мкЕд/мл, $p = 0,074$ соответственно).

Таблица 4.4 – Сравнение эффективности использования биспролола и кандесартана у пациентов с артериальной гипертензией и гиперинсулинемией

Показатель на фоне терапии	Группа биспролола n=30	Группа кандесартана n=30	P ₁₋₂
	1	2	
ИРИ натощак (мкЕд/мл)	13,3 (9,27; 17,1)	10,0 (7,15; 13,5)	0,068
ИРИ через 30 мин. после нагрузки	73,55 (47,38; 97,56)	63,0 (48,0; 89,8)	0,767
ИРИ через 60 мин. после нагрузки	98,25 (72,17; 117,96)	76,6 (53,18; 99,03)	0,074
ИРИ через 90 мин. после нагрузки	67,0 (41,5; 84,7)	45,65 (25,0; 77,3)	0,044
ИРИ через 120 мин. после нагрузки	49,5 (29,0; 65,0)	22,6 (10,57; 45,75)	0,000
Гликемия натощак (ммоль/л)	5,1 (4,23; 5,52)	5,1 (4,56; 5,38)	0,919
Гликемия через 30 мин. после нагрузки	7,54 (6,07; 8,63)	7,8 (6,95; 9,05)	0,258
Гликемия через 60 мин. после нагрузки	7,55 (6,77; 9,0)	7,85 (6,75; 9,25)	0,940
Гликемия через 90 мин. после нагрузки	6,45 (5,17; 7,6)	6,5 (5,23; 6,95)	0,885
Гликемия через 120 мин. после нагрузки	5,27 (5,0; 6,52)	5,06 (4,43; 6,0)	0,181
ТГ натощак (ммоль/л)	1,74 (1,05; 2,2)	1,74 (1,32; 2,33)	0,469
ТГ через 30 мин. после нагрузки	1,66 (1,17; 2,22)	1,8 (1,25; 2,25)	0,654
ТГ через 60 мин. после нагрузки	1,68 (1,15; 2,3)	1,8 (1,32; 2,1)	0,660
ТГ через 90 мин. после нагрузки	1,63 (1,1; 2,25)	1,7 (1,18; 2,09)	0,606
ТГ через 120 мин. после нагрузки	1,6 (0,95; 2,01)	1,6 (1,12; 2,11)	0,565
НОМА натощак	2,56 (2,11; 4,20)	2,29 (1,19; 3,12)	0,080
Площадь под кривой инсулина (мкЕд х час)/мл	134,92 (102,6; 163,17)	113,63 (80,59; 143,32)	0,036

Однако, на фоне использования кандесартана выявлены достоверно более низкие уровни ИРИ через 90 и 120 минут после нагрузки глюкозой, а также показатель площади под кривой инсулина ($p=0,044$, $p=0,000$ и $p=0,036$ соответственно). Сравнение основных биохимических показателей представлено на рисунке 6.

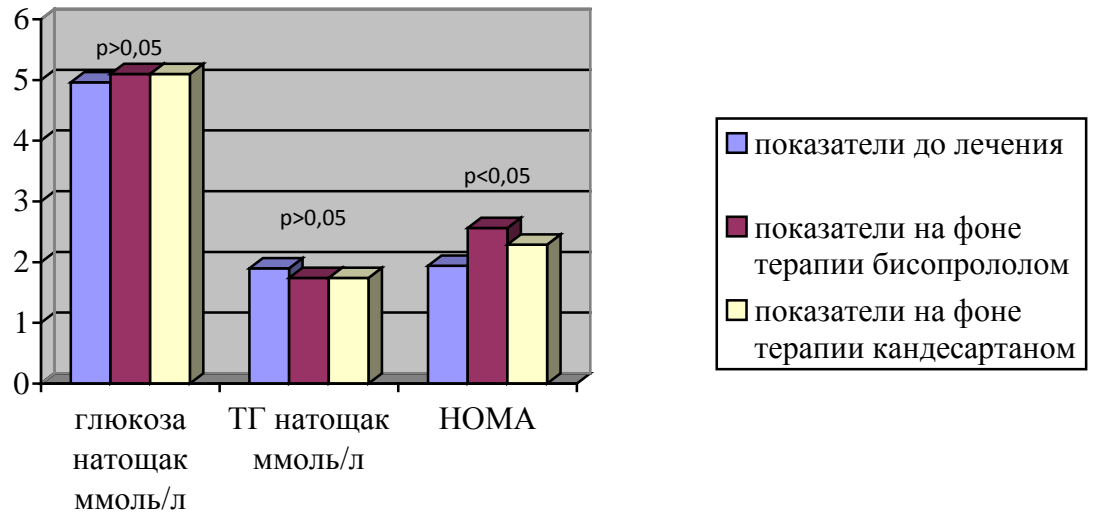


Рис. 6 Сравнение основных биохимических показателей на фоне антигипертензивной терапии.

При сравнении показателей на фоне терапии уровни глюкозы и ТГ на всем протяжении теста толерантности к глюкозе не имели достоверных различий ($p>0,05$). Индекс резистентности НОМА при сравнении на фоне использования антигипертензивных препаратов достоверно не отличался ($p>0,05$).

Согласно нашим данным, терапия кандесартаном приводит к достоверному улучшению показателей глюкозо-инсулинового обмена, поэтому может иметь преимущество в назначении пациентам с АГ и ГИ. Напротив, на фоне использования бисопролола выявлено увеличение концентраций ИРИ, поэтому у пациентов с выявленной сопутствующей ГИ назначение этого препарата нежелательно.

Сравнение глюкозо-инсулинового индекса Caro в основной группе и группе сравнения во время проведения глюкозотолерантного теста

представлена в таблице 4.5. Как следует из приведенных данных, при включении в исследование обе группы пациентов имели сопоставимые значения глюкозо-инсулинового индекса Caro ($p > 0,05$).

Таблица 4.5 - Сравнение индекса Caro больных основной и группы сравнения во время проведения глюкозо-толерантного теста

Тест	кандесартан	бисопролол	P ₁₋₂
	1	2	
До лечения			
Натощак	0,47 (0,34; 0,59)	0,46 (0,32; 0,68)	0,965
30мин	0,12 (0,08; 0,15)	0,11 (0,08; 0,19)	0,906
60 мин	0,08 (0,07; 0,12)	0,09 (0,06; 0,11)	0,824
90мин	0,09 (0,08; 0,16)	0,11 (0,07; 0,16)	0,663
120мин	0,16 (0,08; 0,25)	0,16 (0,10; 0,21)	0,871
Через 12 недель лечения			
Натощак	0,47 (0,35; 0,63)	0,37 (0,29; 0,57)	0,220
30мин	0,13 (0,08; 0,18)	0,10 (0,07; 0,17)	0,451
60 мин	0,09 (0,77; 0,15)	0,08 (0,06; 0,10)	0,049
90мин	0,15 (0,09; 0,22)	0,09 (0,08; 0,14)	0,038
120мин	0,22 (0,12; 0,40)	0,12 (0,09; 0,18)	0,002

Через 12 недель на фоне терапии кандесартаном индекса инсулинорезистентности Caro оказался достоверно выше через 60, 90 и 120 минут после нагрузки глюкозой в сравнении с терапией бисопрололом ($p = 0,049$, $p = 0,038$ и $p = 0,002$ соответственно), что может свидетельствовать об усилении ИР на фоне использования селективного БАБ.

Диденко В.А. предложена классификация ГИ, согласно которой только увеличение площади под кривой инсулина может быть расценено как «компенсированная ГИ». Вторая стадия, «субкомпенсированная ГИ» характеризуется не только повышенным суммарным инсулиновым ответом, но и повышенным ИРИ через 2 часа после углеводной нагрузки, при этом тест толерантности к глюкозе остается нормальным. Последующие стадии характеризуются развернутой клиникой МС, нарушениями углеводного обмена, стойкой декомпенсированной ГИ [13]. В настоящее время этап декомпенсированной ГИ достаточно изучен. Однако, процессы происходящие на этапе компенсированной и субкомпенсированной ГИ, также как и способы коррекции на этих стадиях, не ясны. Полученные нами данные свидетельствуют не только о метаболической нейтральности

кандесартана, но и о возможности коррекции ГИ у больных с гипертонической болезнью еще до появления признаков нарушения углеводного обмена. Заслуживает внимания увеличение степени ГИ на фоне терапии селективным БАБ. Этот факт противоречит литературным данным, доказывающим метаболическую нейтральность бисопролола по отсутствию влияния на уровни ИРИ натощак, глюкозы и липидов крови у больных с различными нарушениями углеводного обмена [23, 67, 210]. Тем не менее, нужно учесть, что исследования в основном касались пациентов с уже развившимися нарушениями углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе или СД 2 типа), а в качестве критериев нейтральности в основном использовались уровни глюкозы крови (этот показатель и в нашем исследовании изменений на фоне лечения не претерпел), потребность в инсулине и уровень ИРИ натощак. Крупных исследований, посвященных комплексной оценке метаболической нейтральности селективных БАБ у пациентов с нормальными уровнями гликемии не проводилось. Без сомнений, влияние антигипертензивных препаратов на степень ГИ требует дальнейшего изучения.

Таким образом, при сравнимом гипотензивном эффекте кандесартан и бисопролол не вызывают достоверных изменений уровня глюкозы натощак и при ГТТ у пациентов с АГ и нормальным углеводным обменом, но оказывают разное влияние на показатели ИРИ у больных АГ и компенсированной и субкомпенсированной ГИ. Блокатор рецепторов ангиотензина II кандесартан приводит к достоверному снижению как абсолютных показателей ИРИ, так и интегрального показателя площади под кривой инсулина через 12 недель лечения. С другой стороны, бисопролол способствуют повышению перечисленных показателей, что свидетельствует об усилении ИР.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тесная связь между механизмами, лежащими в основе ИР и ГИ и патологии сердечно-сосудистой системы, в том числе АГ, определяет часто сочетание метаболических нарушений и АГ. Как известно, подобное сочетание взаимно утяжеляет течение каждого из заболеваний, ухудшает прогноз. В связи с этим внимание многих исследователей сосредоточено на изучении общих патогенетических механизмов, лежащих в основе ИР и патологии сердечно-сосудистой системы. Обращает внимание, что большинство имеющихся работ посвящено изучению ГИ при имеющихся ССО (инфаркте миокарда или хронической сердечной недостаточности) или на фоне уже развившихся нарушений углеводного обмена (СД 2 типа, НТГ или нарушение гликемии натощак). В то время как процессы, лежащие у истоков, на самых ранних этапах развития патологии сердечно-сосудистой системы до момента развития углеводных нарушений, остаются не изученными. Основные критерии ГИ, используемые в повседневной практике, в основном опираются на показатели ИРИ натощак или через 2 часа после углеводной нагрузки. Обычно на таком этапе уже наблюдается развернутая картина МС и диагностика ГИ уже не представляет особых трудностей. Подобная ситуация складывается и с изучением дополнительных традиционных антигипертензивных препаратов: большинство исследований посвящено метаболическим эффектам на фоне уже развившихся нарушений углеводного обмена, в то время как возможности профилактики метаболических нарушений при помощи антигипертензивных препаратов внимание в доступной литературе не уделено.

В настоящей работе предпринята попытка проанализировать частоту и особенности ГИ у пациентов на ранних этапах развития АГ, выявить

взаимосвязь показателей глюкозо-инсулинового обмена и традиционных факторов риска ССО, а также проанализировать возможность использования антигипертензивных средств у пациентов с АГ и ГИ до развития нарушений углеводного обмена. Работа выполнена на 100 пациентах с АГ, из которых, согласно критериям включения и исключения, были отобраны 68 пациентов с АГ и нормальными уровнями гликемии, из которых у 94,1% пациентов (n=64) выявлены различные проявления ГИ. Контрольную группу составили 15 здоровых добровольцев сопоставимого пола и возраста.

При обследовании пациентов наряду с традиционными общеклиническими методами были использованы: опросник для выявления уровня стресса Reeder, опросник для выявления скрытой алкогольной зависимости SAGE, измерение ОТ, ОБ, определение уровня ИРИ, глюкозы натощак и на фоне углеводной нагрузки, определение толщины комплекса интима-медиа брахицефальных сосудов.

Результаты исследования свидетельствуют о высокой частоте выявления ГИ у пациентов с АГ (94,1%). По результатам проведенного исследования установлено, что наиболее часто изменяемыми показателями у пациентов с АГ и нормальными уровнями гликемии являются концентрации ИРИ через 30, 60 и 90 минут после нагрузки глюкозой, а следовательно и расчетный показатель площади под кривой и инсулина (чувствительность 84,4%, специфичность 80%), а не показатели ИРИ натощак (чувствительность 29,7%), через 120 минут после нагрузки глюкозой (чувствительность 31,2%) и индекс инсулинорезистентности НОМА (чувствительность 28,1%), как это принято в повседневной клинической практике. Большую прогностическую силу для выявления ранних признаков ГИ имеет определение показателя площади под кривой инсулина (AUC 0,949, ДИ 95% 0,895 – 1,000) в сравнении широко используемым в повседневной практике индексом инсулинорезистентности НОМА (AUC 0,624, ДИ 95% 0,365 – 0,885).

Наиболее часто выявляемыми факторами риска при АГ и ГИ являются отягощенный семейный анамнез (81,6%) и стрессовый фактор (81,3%). Высокая частота выявления отягощенного семейного анамнеза может подтверждать гипотезу о генетической основе развития ГИ в сочетании с АГ [144]. В то же время лишь 7,8% пациентов (n=5) указали на наличие случаев сахарного диабета 2 типа у кровных родственников, что может свидетельствовать о большей значимости отягощения семейного анамнеза по сердечно-сосудистой патологии. Высокая частота выявления стрессового фактора может быть результатом этнических, культурных особенностей и, вероятно, имеет патогенетическую связь с развитием АГ посредством увеличения тонуса симпато-адреналовой системы [183]. В общем, структура факторов риска у пациентов с АГ и ГИ не отличается от таковой при АГ в общем [52], что мы склонны объяснять общими патогенетическими механизмами развития АГ и ГИ.

На основании полученных данных анализа подгрупп пациентов с различными факторами риска, можно предположить, что не все традиционные факторы риска значимы для развития ГИ при АГ. Так у пациентов с гипертриглицеридемией были выявлены достоверно более высокие уровни ИРИ через 30, 60 и 90 минут после нагрузки глюкозой (97,45 (79,90; 127,59) мкед/мл у пациентов с гипертриглицеридемией против 74,42 (59,42; 95,0) мкед/мл у пациентов с нормальным уровнем ТГ, $p=0,000$; 77,99 (59,0; 103,0) мкед/мл против 42,5 (30,87; 53,25), $p=0,000$; 48,60 (36,25; 68,75) мкед/мл против 30,0 (23,8; 41,9) мкед/мл, $p=0,000$ соответственно). Наряду с этим, выявлены следующие особенности метаболического профиля у пациентов с АГ и ГИ без нарушения углеводного обмена: уровень ТГ оказался повышенным в 51,56% случаев, при этом снижение ХС ЛПВП ниже 1,0 ммоль/л выявлено лишь у 3,2% пациентов, при этом уровень ТГ независимо коррелировал с постпрандиальной ГИ через 60, 90 и 120 минут ($r=0,415$, $p=0,001$; $r=0,568$, $p=0,000$; $r=0,398$, $p=0,001$ соответственно).

Вероятно, ранние этапы нарушения глюкозо-инсулинового обмена сопровождаются в первую очередь гипертриглицеридемией, степень которой пропорциональна постпрандиальной ГИ и не зависит от уровня ИРИ натощак, а уже в последующем можно будет наблюдать снижение ХС ЛПВП и повышение ИРИ натощак. В то же время, при сравнении подгруппы пациентов с гиподинамией с больными АГ и достаточным уровнем физической активности, достоверных различий в концентрации ИРИ на всем протяжении ПГТТ выявлено не было ($p > 0,05$). Неожиданными были данные, полученные при анализе подгруппы курильщиков. Обращает внимание тот факт, что уровень ИРИ натощак в группе курильщиков оказался недостоверно ниже, чем в группе некурящих пациентов (8,78(7,2; 10,69) мкЕд/мл и 10,2 (7,7; 15,1) мкЕд/мл соответственно, $p = 0,065$), а индекс резистентности НОМА у курящих недостоверно ниже, чем у некурящих пациентов (1,94 (1,54; 2,30) и 2,42 (1,77; 3,49) соответственно, $p = 0,625$). Интерпретацию полученных результатов затрудняет отсутствие исследований по этому вопросу в литературных источниках. Однако есть указания на некоторое увеличение индекса инсулинорезистентности НОМА после прекращения курения [195], что автор связывает с увеличением массы тела на фоне отказа от курения. В соответствии с нашими данными, есть достоверная умеренная отрицательная корреляционная связь количества выкуриваемых сигарет с концентрацией ИРИ натощак ($r = -0,492$, $p = 0,009$), а также содержание ИРИ через 60 минут после нагрузки глюкозой коррелировало со стажем курения ($r = 0,451$, $p = 0,018$). Эти данные могут объяснить отсутствие различий в метаболических показателях у пациентов-курильщиков и некурящих пациентов: в нашем исследовании стаж курения составил 10 (5; 15) лет; возможно, этот стаж недостаточно продолжителен для появления различий в показателях глюкозо-инсулинового обмена. Хотя данные Lee S.S. и соавт. о некотором повышении индекса НОМА и концентрации глюкозы на фоне отказа от курения [195] и наши данные о

недостаточно более высоким индексе НОМА у некурильщиков и выявленная отрицательная достоверная связь ИРИ натощак с количеством выкуриваемых сигарет ($r=-0,492$; $p=0,009$) требуют дальнейшего изучения влияния этого фактора на глюкозо-инсулиновый обмен.

В результате проведенного исследования было установлено, что при сравнимом гипотензивном эффекте кандесартан и бисопролол не вызывают достоверных изменений уровня глюкозы натощак и при ГТТ у пациентов с АГ и нормальным углеводным обменом ($p>0,05$). Кандесартан и бисопролол оказывают разное влияние на показатели ИРИ у больных АГ и компенсированной и субкомпенсированной ГИ. Было продемонстрировано достоверное снижение уровня ИРИ через 30,60, 90 и 120 минут после углеводной нагрузки ($p=0,019$, $0,001$, $0,002$ и $0,000$ соответственно) через 12 недель использования кандесартана, а также выявлено достоверное уменьшение показателя площади под кривой инсулина ($p=0,000$). С другой стороны, бисопролол способствовал концентрации ИРИ через 30,60, 90 и 120 минут после нагрузки глюкозой ($p=0,041$, $p=0,001$, $p=0,043$, $p=0,007$ соответственно), а также уровня ИРИ натощак ($p=0,000$), индекса НОМА ($p=0,001$) и площади под кривой инсулина ($p=0,003$), что свидетельствует об усилении ИР. Таким образом, пациенты с диагностированной ГИ требуют дифференцированного подхода к антигипертензивной терапии. Без сомнений, при лечении пациентов этой категории необходимо использовать препараты, не усугубляющие имеющуюся ГИ.

ВЫВОДЫ

1. У больных АГ 1 степени с нормальными показателями гликемии компенсированная ГИ и ИР выявляется в 94,1% случаев.
2. У больных АГ в сочетании с ГИ наиболее часто встречающимися факторами риска являются отягощенный семейный анамнез (83,6%) и высокий уровень стресса (81,3%).
3. Кандесартан приводит к достоверному снижению инсулинорезистентности по сравнению с бисопрололом при лечении пациентов с артериальной гипертензией, гиперинсулинемией и нормогликемией, $p < 0,01$.
4. При выявлении скрытой ГИ наибольшую диагностическую ценность имеют показатели ИРИ через 30, 60 и 90 минут после нагрузки глюкозой, наиболее чувствителен интегральный показатель «площадь под кривой инсулина» (чувствительность 84,3%, специфичность 80%).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При наличии отягощенного семейного анамнеза по артериальной гипертензии и стрессового фактора больным с АГ рекомендуется проведение классического ГТТ с определением уровня ИРИ и площади под кривой инсулина.
2. Больные с ГИ и ИР должны быть выделены в дополнительную группу риска, требующую особого внимания в связи с большой вероятностью развития СД 2 типа.
3. Назначение гипотензивной терапии должно проводиться с учетом влияния препаратов на уровень ИРИ и ИР, особенно у больных с исходно выявленной ИР и ГИ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алишева Е.К. Методы диагностики инсулинорезистентности / Е.К.Алишева, Е.И.Красильникова, Е.В.Шляхто // Артериальная гипертензия. - 2002. – Т. 8, №1. - С. 29-34.
2. Артериальная гипертензия: распространенность, осведомленность, прием антигипертензивных препаратов и эффективность лечения среди населения Российской Федерации / С.А.Шальнова, Ю.А.Баланова, В.В.Константинов [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2006. – № 4. – С. 45—50.
3. Асташкин Е.И. Ожирение и артериальная гипертензия / Е.И.Асташкин, М.Г.Глезер // Проблемы женского здоровья. – 2008. - Т. 3, №4. – С. 23–33.
4. Балаболкин М.И. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета типа 2 / М.И.Балаболкин, Е.М.Клебанова // Сахарный диабет. – 2001. – Т.1, №10. – С. 28-36.
5. Барышникова Г.А. Сравнительный мета-анализ эффективности сартанов при лечении артериальной гипертензии / Г.А.Барышникова // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т.18, №22. – С.1356-1359.
6. Верткин А.Л. Жизнь – театр, а люди в нем – актеры / А.Л.Верткин, А.С.Скотников // Consilium-medicum. – 2010. – Т. 12, №1. - С. 50-56.
7. Верткин А.Л. Место антагонистов рецепторов ангиотензина II в терапии артериальной гипертензии у пациентов с полипатией / А.Л.Верткин, А.С.Скотников // Русский медицинский журнал. - 2010. - №22. – С. 1315-1321.
8. Возможности коррекции факторов риска у больных артериальной гипертензией на фоне ожирения / С.В.Недогода, И.Н. Барыкина, У.А. Брель [и др.] // Лечащий врач. - 2008. - №4. – С. 91–92.
9. Гендлин Г.Е. Применение бисопролола в практике кардиолога /

- Г.Е.Гендлин, С.Н.Борисов, А.В.Мелехов // *Consilium-medicum*. – 2010. – Т. 12, №10. – С. 67 - 72.
10. Гороховская Г.Н. Эффективность бисопролола у больных артериальной гипертонией с сопутствующей сердечно-легочной патологией / Г.Н.Гороховская, М.М.Петина // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. – 2009. – №4. – С. 58 - 64.
 11. Демидова Т.Ю. Ожирение и инсулинорезистентность / Т.Ю.Демидова // *Трудный пациент*. – 2006. - №7. – С. 25–28.
 12. Джанашия П.Х. Оценка состояния инсулинового обмена у больных артериальной гипертонией, как метод ранней диагностики сопутствующего метаболического х-синдрома. [Электронный ресурс] / П.Х.Джанашия, В.А.Диденко. – Электрон. дан. – *Российский кардиологический журнал*. – 1999. – №5. – Режим доступа: <http://medi.ru/doc/6690501.htm>. - 18.04.2011.
 13. Диденко В.А. Метаболический синдром X: история вопроса и этиопатогенез [Электронный ресурс] / В.А.Диденко. – Электрон.дан. - *Лабораторная медицина* - 1999. - №2. – Режим доступа: <http://www.ramld.ru/labmed/lab2/metabsin.htm>. - 17.04.2011.
 14. Инсулинемия и содержание С–пептида натощак и в ответ на нагрузку глюкозой как показателя инсулинорезистентности у больных с гипертонической болезнью / Ю.В.Зимин, Т.В.Родоманченко, Т.А.Бойко [и др.] // *Клинический Вестник*. – 1997. – №4. – С. 20–23.
 15. Калинина А.М. Прогностическая значимость поведенческих привычек (курение, употребление алкоголя, двигательной активности) в популяции мужчин 40-59 лет г.Москвы / А.М.Калинина, Л.В.Чазова // *Тер. архив*. – 1991. - №1. – С. 20 - 24.
 16. Кардиоселективный бета-блокатор Конкор в лечении кардиологических больных / В.С.Задионченко, К.М. Багатыров,

- Г.Г.Шехян [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2010. – №10. – С. 702 -707.
17. Карпов Ю.А. Блокаторы ангиотензиновых рецепторов: новые показания / Ю.А.Карпов // Болезни сердца и сосудов. – 2009. – №4. – С. 27 - 33.
 18. Касатова Т.Б. Обоснование выбора рациональных гипотензивных препаратов в терапии АГ: кому отдать предпочтение / Т.Б.Касатова, А.В.Шипилов, Н.В., Н.В.Малышева // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, №30. – С. 1870-1873.
 19. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Лечение и профилактика / А.Н.Шишкин, Ю.И. Строев, Л.П.Чурилов [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского Университета. - 2009. - № 3. – С. 24 - 37.
 20. Комитет экспертов ВОЗ по проблемам, связанным с употреблением алкоголя. Второй доклад (Электронный ресурс) / ВОЗ. – Электрон. дан. – 2007. – Режим доступа: <http://www.who.int./publications>. - 11.08.2011.
 21. Коррекция факторов риска у пациентов с избыточной массой тела, сочетающейся с инсулинорезистентностью и артериальной гипертонией / А.М.Шилов, А.Ш.Авшалумов, Е.Н.Синицына [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т.19, №13. – С. 805 - 812.
 22. Кухарук В.В. Дислипидемии и сердечно-сосудистые заболевания (Часть 1) (Электронный ресурс) / Болезни сердца и сосудов. – Электрон. дан. – 2010. - №1. – Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com>. - 17.08.2011.
 23. Лапина Ю.В. Селективный бета-блокатор бисопролол: эффективность и безопасность в комплексной терапии пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сахарным диабетом 2 типа. Результаты исследования RAMBO-DM CHF / Ю.В.Лапина //

- Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2008. - № 4. – С. 57 - 59.
24. Маколкин В.И. Возможности применения ингибиторов АПФ у больных метаболическим синдромом / В.И.Маколкин // Русский медицинский журнал. - 2007. - Т. 15, № 4. – С. 272 - 274.
25. Мамедов М.Н. Возможности самоконтроля проявлений метаболического синдрома в домашних условиях / М.Н.Мамедов, Е.А.Поддубская, Р.Т.Дидигова // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т.19, № 5. – С. 329 - 334.
26. Марцевич С.Ю. Бета-блокаторы / С.Ю.Марцевич, С.Н.Толпыгина // Кардиология: национальное руководство / Под ред. Ю.Н.Беленкова, Р.Г.Оганова. - М: ГЭОТАР-МЕДИА, 2008. – С. 377 - 396.
27. Место телмисартана в лечении метаболического синдрома / В.Б.Мычка, Д.Э.Душивши, К.М.Мамырбаева [и др.] // Терапевтический архив. - 2006. – Т. 78, № 8. – С. 63 – 67.
28. Метаболический синдром и антагонисты рецепторов ангиотензина II / К.М.Мамырбаева, В.Б.Мычка, В.Б.Сергиенко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2007. – Т.6, № 2. – С. 42 - 51.
29. Мкртумян А.М. Инсулин – в норме и при патологии / А.М.Мкртумян. – М:ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – 64 с.
30. Мкртумян А.М. Метаболический синдром / А.М.Мкртумян // Справочник поликлинического врача. – 2007. - № 8. – С. 30 - 35.
31. Могутова П.А. Некоторые аспекты применения б-блокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / П.А.Могутова, Р.З.Пашаев // Русский медицинский журнал.– 2010 .– Т. 18, № 5 .– С. 240 - 243.
32. Мычка В.Б. Метаболический синдром – миф или реальность? /

- В.Б.Мычка, И.Е.Чазова // Системные гипертензии. – 2008. – № 2. – С. 41 - 49.
33. Наркология: национальное руководство / Под ред. Н.Н.Иванца, И.П.Анохиной, М.А.Винниковой. – М.:ГЭОТАР-Медиа. – 2008. – 720 с.
34. Недогада С.В. Бисопролол в лечении артериальной гипертензии / С.В.Недогада // Русский медицинский журнал. – 2011. – Т.19, № 4. – С. 192 - 196.
35. Оганов Р.Г. Инсулин и артериальная гипертензия: роль гиперсимпатикотонии / Р.Г.Оганов, А.А.Александров // Терапевтический архив. – 2002. - № 12. – С. 5 - 7.
36. Оганов Р.Г. Стресс: что мы знаем сегодня об этом факторе риска? / Р.Г.Оганов, Г.В.Погосова // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 3. – С. 60-67.
37. Осадчий К.К. β -Адреноблокаторы при артериальной гипертензии: фокус на бисопролол / К.К.Осадчий // Кардиология. – 2010. – Т. 50, № 1. – С. 84 – 89.
38. Олейникова Г.Л. Некоторые аспекты применения бисопролола при сердечно-сосудистой патологии / Г.Л.Олейникова // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 8.– С. 614 – 617.
39. Остроумова О.Д. Антагонисты рецепторов ангиотензина II: новое время – новые возможности для лечения пациентов высокого риска / О.Д.Остроумова // Consilium-medicum. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 34 - 38.
40. Остроумова О.Д. Все ли сартаны одинаковы? / О.Д.Остроумова, В.А.Дудаев, Л.И.Фролова // Consilium-medicum. – 2010. – Т. 12, № 10. – С. 72-75.
41. Оценка распространенности факторов риска в случайной городской выборке мужчин и женщин / А.А. Евдокимова, М.Н.Мамедов,

- С.А.Шальнова [и др.] // Профилактическая медицина. – 2010. – № 2. – С. 4 - 8.
42. Плейотропные эффекты блокаторов ангиотензина II телмисартана у больных артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением / Е.А.Баженова, О.Д.Беляева, А.В.Березина [и др.] // Болезни сердца и сосудов. – 2010. – № 4. – С. 20 - 25.
43. Подзолков В.И. Бета-блокаторы: взгляд XXI века / В.И.Подзолков, К.К.Осадчий // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, № 10. – С. 737 - 743.
44. Постановление Правительства Российской Федерации «Об утверждении перечня социально-значимых заболеваний и перечня заболеваний, представляющих опасность для окружающих» от 1 декабря 2004 года №715 / Российская газета. – 2004. – 7 декабря. - № 271. – С. 10. – Прил. Перечень социально-значимых заболеваний.
45. Потемкина Р.А. Разработка системы мониторинга поведенческих факторов риска неинфекционных заболеваний / Р.А. Потемкина, И.С. Глазунов // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2007. – № 2. – С. 8 - 11.
46. Потешкина Н.Г. Лечение артериальной гипертензии при сахарной диабете / Н.Г.Потешкина, Е.Ю. Мирина // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 9. – С. 565 - 567.
47. Распространенность и особенности проявлений метаболического синдрома во взрослой городской популяции / З.Н.Токарева, М.Н.Мамедов, А.Д.Деев [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2010. - № 1. – С. 10 - 14.
48. Распространенность метаболического синдрома и его структура в зависимости от массы тела у работающих мужчин г. Мирного / Е.А. Гинсар, В.Г. Селяницкая, Ю.В. Лутов [и др.] // Профилактическая медицина. – 2010. – № 1. - С. 37 - 41.

49. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю.Реброва. – М.: Медиасфера. – 2002. – 312 с.
50. Российские рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностике и лечению артериальной гипертензии (четвертый пересмотр) / ВНОК // М., 2010. – 21 с.
51. Российские рекомендации экспертов всероссийского общества кардиологов по диагностике и лечению метаболического синдрома. Второй пересмотр / ВНОК // М., 2009. – 22 с.
52. Сердечно-сосудистая патология у мужчин молодого возраста, офицеров сухопутных войск: влияние артериальной гипертензии и сопутствующих факторов риска / М.И. Давидович, О.В.Афонасьев, В.А.Зубок [и др.] // Consilium-medicum. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 19 - 21.
53. Современная антигипертензивная терапия: место β -блокатора бисопролола / О.А.Манешина, С.Б.Ерофеева, Ю.Б.Белоусов [и др.] // Consilium-medicum. – 2011. – Т.13, № 1. – С. 28 - 33.
54. Современные аспекты антигипертензивной терапии: в фокусе – сартаны / Ю.И.Скворцов, В.В. Скворцов, А.В, Тумаренко [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 18. – С. 658 - 662.
55. Современные подходы к лечению метаболического синдрома [Электронный ресурс] / В.Б.Мычка, Ю.В.Жернакова, В.П.Масенко [и др.]. – Электрон. дан. - Consilium medicum. – 2009. – № 5. – Режим доступа <http://www.con-med.ru>. - 17.01.2011.
56. Соколов Е. Особенности метаболизма у больных ишемической болезнью сердца по данным инсулиновой пробы / Е.Соколов // Кардиология. – 1990. - № 7. – С. 43 - 46.
57. Структура факторов риска, поражения органов-мишеней и метаболических изменений у больных артериальной гипертензией в

- различных возрастных группах / С.А.Бойцов, А.М.Уринский, Р.Л.Кузнецов [и др.] // Кардиология. - 2009. - № 4. – С. 1924 - 1930.
58. Сыркин А.Л. Место бисопролола в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы / А.Л. Сыркин, А.В.Добровольский // Русский медицинский журнал. – 2010. – Т. 18, № 22. – С. 1352 - 1355.
59. Сидоренко Е.В. Методы математической обработки в психологии / Е.В. Сидоренко. - Спб. : ООО Речь. – 2004. – 350 с.
60. Терещенко С.Н. Все ли бета-блокаторы одинаково полезны для лечения артериальной гипертонии (по Британским рекомендациям по лечению артериальной гипертонии) / С.Н.Терещенко, И.В.Жиров // Системные Гипертензии.– 2007.– Т. 9, № 1.– С. 55 - 58.
61. Толщина комплекса интима-медиа сонных артерий у больных артериальной гипертонией – возможности фиксированной комбинации логимакс / О.Д.Остроумова, О.В.Жукова, А.Г.Ерофеева [и др.] // РМЖ. - 2009. - Т. 17, № 8. - С. 548 – 552.
62. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России (по результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III) / М.В.Леонова, Ю.Б.Белоусов, Л.Л.Штейнберг [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2011. – № 2. – С. 9 - 16.
63. Цветкова О.А. Органопротективные возможности и безопасность блокаторов рецепторов ангиотензина II / О.А.Цветкова, М.Х.Мустафина // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 8. – С. 600 - 606.
64. Шальнова С.А. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и факторы риска в России. Кадиология: Национальное руководство / под ред. Ю.Н.Беленкова, Р.Г.Оганова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 37 – 51.
65. Шилов А.М. Кардиоселективные бета-блокаторы при лечении артериальной гипертонии, ассоциированной с сахарным диабетом 2

- типа / А.М. Шилов // Трудный пациент. – 2010. – № 4. – С. 35 – 40.
66. Шостак Н.А. К вопросу о диагностических критериях метаболического синдрома / Н.А.Шостак, Д.А.Аничков // Русский медицинский журнал. - 2002. – Т. 10, № 27.- С. 1255 – 1257.
67. Эффективность и безопасность различных β -блокаторов у пациентов с изолированной систолической гипертензией и сопутствующими сахарным диабетом и обструктивными болезнями легких / В.Г.Кукес, О.Д.Остроумова, В.И.Мамаев [и др.] // Терапевтический Архив. – 2003. – Т. 75, №8. – С. 43 – 47.
68. Ability of different measures of adiposity to identify high metabolic risk in adolescent (Electronic resource) / C.Moreira, R.Santos, S.Vale [et al.] // J Obes. – 2011 (July 11). - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles>.
69. Addition of Losartan to Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors Improves Insulin Resistance in Patients With Chronic Heart Failure Treated Without β -Blockers / K.Ogino, K.Masahiko, Y. Furuse [et al.] // Circul. J. – 2010. – Vol. 74. – P. 2346 - 2352.
70. Ameliorating hypertension and insulin resistance in subjects at increased cardiovascular risk: effects of acetyl-L-carnitine therapy / P.Ruggenti, D.Cattaneo, G.Loriga [et al.] // Hypertension. - 2009. – Vol. 54. – P. 567 – 574.
71. Anastassios G.P. Adipocytokines and Insulin Resistance / G.P.Anastassios, A.J.Nandini, A.S.Greenberg // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 447 - 452.
72. Angiotensin blockade in diabetic patients decreases insulin resistance-associated low-grade inflammation / M.G.Pavlatou, G.Mastorakos, A.Marqeli [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2011. – Vol. 41, № 6. – P. 652 - 658.
73. Angiotensin type 1 receptor antagonists induce human in-vitro

- adipogenesis through peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activation / J.Janke, M.Schupp, S.Engeli [et al.] // *J. Hypertens.* – 2006. – Vol. 24. – P. 1809 – 1816.
74. Angiotensin-II-induced oxidative stress elicits hypoadiponectinaemia in rats / Y.Hattori, K.Akimoto, S.S.Gross [et al.] // *Diabetologia.* – 2005.- Vol. 48. – P. 1066 – 1074.
75. ARB candesartan and CCB amlodipine in hypertensive patients: the CASE-J trial / T.Ogihara, A.Fujimoto, K.Nakao [et al.] // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* – 2008. – Vol. 6. – P. 1195 – 1201.
76. A role for pancreatic beta-cell secretory hyperresponsiveness in catch-up growth hyperinsulinemia: Relevance to thrifty catch-up fat phenotype and risks for type 2 diabetes / M.Casimir, P.B.DeAndrade, A.Gjinovci [et al.] // *Nutr. Metab. (Lond).* – 2011. – Vol. 8, № 1. – P. 2 - 5.
77. Atabek M.E. Evidence for association between insulin resistance and premature carotid atherosclerosis in children obesity / M.E.Atabek, O.Pirgon, A.S.Kivrak // *Pediatr. Res.* – 2007. – Vol. 61. – P. 345 – 349.
78. Barnett A. Hypertension and insulin resistance / A.Barnett // *Hyperten. Ann.* – 1992. – Vol. 1. - P. 2 - 18.
79. Blocking the rennin-angiotensin-aldosterone system to prevent diabetes mellitus / D.K.McGuire, J.Winterfield, J.A.Rytlewsky [et al.] // *Diab. Vasc. Dis.* – 2008. – Vol. 5. – P. 59 - 66.
80. Blood lipids in 75 048 type 2 diabetic patients: a population-based survey from the Swedish National diabetes register / M. Eriksson, B. Zethelius, K.Eeg-Olofsson [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehab.* - 2011. – Vol. 18. – P. 97 - 105.
81. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. Blood pressure-dependent and independent effects of agents that inhibit the

- renin-angiotensin system // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 951 – 958.
82. Blood pressure-independent effect of candesartan on cardio-ankle vascular index in hypertensive patients with metabolic syndrome / K.Bokuda , A.Ichihara, M.Sakoda [et al.] // *Health Risk Manag.* – 2010. – Vol. 6. – P. 571 – 578.
83. Body weight, plasma insulin, and coronary events with gemfibrozil in the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial (VA-HIT) / S.J.Robins, D.Collins, J.R. McNamara [et al.] // *Atherosclerosis.* - 2008. – Vol. 196, № 2. – P. 849 – 855.
84. Brands M.W. Hyperinsulinemia and hypertonia / M.W.Brands, J.E.Hall // *NMCD.* – 1993. – Vol. 3. – P. 155 - 157.
85. Bruce D.K. The Developmental Origins, Mechanisms, and Implications of Metabolic Syndrome / D.K.Bruce, M.A.Hanson // *J. Nutr.* – 2010. – Vol. 140, № 3. – P. 648 - 652.
86. Campion J. Individuality and epigenetics in obesity / J.Campion, F.I.Milagro, J.A.Martinez // *Obes. Rev.* – 2009. – Vol. 10. – P. 383 – 392.
87. Candesartan decreases carotid intima-media thickness by enhancing nitric oxide and decreasing oxidative stress in patients with hypertension / H.Ono, S.Minatoguchi, K.Watanabe [et al.] // *Hypertens. Res.* - 2008. – Vol. 31. – P. 271 – 279.
88. Candesartan effect on inflammation in hypertension / G.Derosa, P.Maffioli, S.A.Salvadeo [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2010. – Vol. 33, № 3. – P. 209 - 213.
89. Caro F. Insulin resistance in obese and nonobese man / F.Caro // *Clin. Endocrinol. Metab.* - 1991. – Vol. 73. - P. 691 – 695.
90. Carotid intima-media thickness and the risk of new vascular events in patients with manifest atherosclerotic disease / J.M.Dijk, G.Van der

- Graat, M.L.Bots [et al.] // Eur Heart J. - 2006. - Vol. 24. - P. 1971 – 1978.
91. Carotid Intima-media thickness in childhood and adolescent obesity relations to abdominal obesity, high triglyceride level and insulin resistance / J.Fang, J.Ping Zhang, C. Xia Luo [et al.] // Int J Med Sci. – 2010. – Vol. 7, № 5. – P. 278 – 283.
 92. Chul Sung K. Hyperinsulinemia and Homeostasis Model Assessment of insulin resistance as predictors of hypertension: a 5-years follow-up study of Korean sample (Electronic resource) / K.Chul Sung, S.Lim, R.S.Rosenson // Am J of Hypertension. – 2011(May 26). – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
 93. Cigarette Smoking Among Adults – United States, 2007 / Morbid. and Mort. Weekly Repot. – 2008. – Vol. 57, № 45. – P. 1221 – 1226.
 94. Col V. New insights into insulin resistance pathophysiology: how it affects glucose and lipid metabolism / V.Col // Rev. Assoc. Belge technol. lab. - 2002. – Vol. 29, № 1. - P. 9 – 19.
 95. Coleman D. Obesity genes: Beneficial effects in geterozygous mice / D.Coleman // Science. – 1979. – Vol. 203. – P. 663 - 665.
 96. Comparative effects of candesartan and hydrochlorothiazide on blood pressure, insulin sensitivity, and sympathetic drive in obese hypertensive individuals: results of the CROSS study / G.Grassi, G.Seravalle, R.Dell'Oro [et al.] // J. Hypertens. – 2003. – Vol. 21. – P. 1761 – 1769.
 97. Comparison of the effects of three angiotensin II receptor type 1 blockers on metabolic parameters in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus / N.Ozaki, Y.Nomura , H.Sobajima [et al.] // Eur. J. Intern. Med. – 2010. – Vol. 21, № 3. – P. 236 - 239.

98. DeFronzo R. A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009 / R.A.DeFronzo // *Diabetologia*. – 2010. – Vol. 53, № 7. – P. 1270 – 1287.
99. DeFronzo R.A. Is insulin resistance atherogenic? Possible mechanisms / R.A.DeFronzo // *Atherosclerosis*. – 2006. – Vol. 7. – P. 11 – 15.
100. Diabetes incidence in Rima indians: contributions of obesity and parental diabetes / W.C.Knowler, D.J.Pettitt, P.J.Savage [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 1981. – Vol. 113. – P. 144 - 156.
101. Differential effects of candesartan and olmesartan on adipose tissue activity biomarkers in type II diabetic hypertensive patients / G.Derosa, P.Maffioli, S.A.Salvadeo [et al.] // *Hypertens Res.* - 2010. - Vol. 33, № 8. – P.790 - 795.
102. Direct regulation of insulin secretion by angiotensin II in human islets of Langerhans / R.D.Ramracheya, D.S.Muller, Y.Wu [et al.] // *Diabetologia*. - 2006. – Vol. 49. – P. 321 – 331.
103. Do angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers prevent diabetes mellitus? A meta-analysis / M.Al-Mallah, O. Khawaja, M.Sinno [et al.] // *Cardiol. Journal*. – 2010. – Vol. 17, №5. – P. 448 - 456.
104. Dodson P.M. Hypertension and insulin resistance: mechanisms and implications for treatment / P.M.Dodson // *J. Hum. Hypertens.* – 1991. - № 5. – P. 1 - 6.
105. Dynamics of insulin action in hypertension: assessment from minimal model interpretation of intravenous glucose tolerance test data / R.BBurattini, M.Moretti, F.Di Nardo [et al.] // *Med Biol Eng Comput.* – 2011. – Vol. 49, № 7. - P. 831 - 841.
106. Dysregulation of the autonomic nervous system can be a link between visceral adiposity and insulin resistance / S.Lindmark, L.Lonn,

- U.Wiklund [et al.] // *Obes. Res.* – 2005. – Vol. 13. – P. 717 – 728.
107. Early Hypertension Is Associated With Reduced Regional Cardiac Function, Insulin Resistance, Epicardial, and Visceral Fat / A.M. Sironi, A.Pingitore, S.Ghione [et al.] // *Hypertension.* - 2008. – Vol. 51. – P. 282 - 288.
108. Early microvascular complications of prediabetes in mice with impaired glucose tolerance and dyslipidemia / C. Schaefer, T.Biermann, M.Schroeder [et al.] // *Acta Diabetologica.* - 2010. – Vol. 47, № 1. – P. 19 - 27.
109. Effect of acute physiological hyperinsulinemia on gene expression in human skeletal muscle in vivo / D.Coletta, B.Balas, A.O.Chavez [et al.] // *Am. J. Physiol. Endo. Metab.* – 2008. – Vol. 294. – P. 910 – 917.
110. Effects of Candesartan on the Development of a New Diagnosis of Diabetes Mellitus in Patients With Heart Failure / S. Yusuf, J.B.Ostergren, H.C.Gerstein [et al.] // *Circulation.*– 2005.– Vol. 112.– P. 48 – 53.
111. Effects of insulin resistance on endothelial function: Possible mechanisms and clinical implications / D.Tousoulis, K.Tsarpalis, D.Cokkinos [et al.] // *Diabetes Obes. Metab.* – 2008. – Vol. 10. – P. 834 – 842.
112. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension / S.E.Kjeldsen, J.Stalhammar, P.Hasvold [et al.] // *J. Hum. Hypertens.* – 2010. – Vol. 24. – P. 263 – 273.
113. Effects of one-year swimming training on blood pressure and insulin sensitivity in mild hypertensive young patients / H.H.Chen, Y.L.Chen, C,Y.Huang [et al.] // *Clin J Phisiol.* - 2010. - Vol. 53, № 3. – P. 185 - 189.
114. Effects of telmisartan vs olmesartan on metabolic parameters, insulin

- resistance and adipocytokines in hypertensive obese patients / D. A. de Luis, R. Conde, M. González-Sagrado [et al.] // *Nutr. Hosp.* – 2010. – Vol. 25, № 2. – P. 275 - 279.
115. Eriksson J.W. Metabolic stress in insulin's target cells leads to ROS accumulation - A hypothetical common pathway causing insulin resistance / J.W.Eriksson // *FEBS Lett.* – 2007. – Vol. 581. – P. 3734–3742.
116. Ernsberger P. Metabolic effects of antihypertensive agents: role of sympathoadrenal and renin-angiotensin systems / P.Ernsberger, R.J.Koletsky // *Arch. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 373. – P. 245 – 258.
117. Ernsberger P. Metabolic actions of angiotensin receptor antagonists: PPAR- γ agonist actions or a class effect? / P.Ernsberger, R.Koletsky // *Curr. Opin. Pharmacol.* – 2007. – Vol.7, № 2. – P. 140 – 145.
118. EUROASPIRE Study Group. EUROASPIRE III: a survey on the lifestyle, risk factors and use of cardioprotective drug therapies in coronary patients from 22 European countries / K.Kotseva, D.Wood, G.De Backer [et al.] // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* – 2009. – Vol. 16. – P. 121 - 137.
119. Fat consumption and factor VII coagulant activity in middle-aged men / G.Miller, J.Cruickshank, L.Ellis [et al.] // *Atherosclerosis.* – 1989. – Vol. 78. – P. 19 - 24.
120. Ferrannini E. Metabolic syndrome: a solution in search of a problem / E.Ferrannini // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92. – P. 396 – 398.
121. Ferrannini E. The association of hypertension, diabetes and obesity: A review / E.Ferrannini, R.A. De Fronzo // *J. Nephrol.* – 1989. – Vol. 1. – P. 3 - 15.
122. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data / P.M.Kearney, M.Whelton, K.Reynolds [et al.] // *Lancet.* – 2005. –

- Vol. 365. – P. 217 – 223.
123. Gluckman P.D. Non-genomic transgenerational inheritance of disease risk / P.D.Gluckman, M.A.Hanson, A.S.Beedle // *Bioassays*. – 2007. – Vol. 29. – P. 145 – 154.
 124. Gupta A. Metabolic syndrome: What are the risks for humans? / A.Gupta, V.Gupta // *BioScience Trends*.- 2010. - Vol. 4, № 5. – P. 204 - 212.
 125. Haffner S.M. Hyperinsulinemia in a population at high risk for NIDDM / S.M.Haffner // *N. Eng. J. Med.* – 1986. – Vol. 315. – P. 220 – 224.
 126. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / W.Rosamond, K.Flegal, K.Furie [et al.] // *Circulation*. – 2008. –Vol. 117, № 4. – P. 125 - 146.
 127. High blood pressure and obesity increase the risk of abnormal glucose tolerance in young adult African Americans / Y.Huan, S.Deloah, S.W.Keith [et al.] // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. – 2011. – Vol. 13, № 6. – P. 397 - 403.
 128. Himsworth H.P. Diabetes mellitus. Its differentiation into insulin-sensitive and insulin-insensitive types / H.P.Himsworth // *Lancet*. – 1936. – Vol. 1. – P. 127 – 301.
 129. Historical perspective: visceral obesity and related comorbidity in Joannes Baptista Morgagni’s “De sedibus et causis morborum per anatomen indagata” / G. Enzi, L.Busetto, E.M.Inelmen [et al.] // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* – 2003. – Vol. 27. – P. 534 - 535.
 130. Human urotensin II promotes hypertension and atherosclerotic cardiovascular disease / T.Watanabe, S.Arita, Y.Shiraishi [et al.] // *Curr. Med. Chem.* – 2009. – Vol. 16, № 5. – P. 550 - 563.
 131. Hydrochlorothiazide, but not Candesartan, aggravates insulin

- resistance and causes visceral and hepatic fat accumulation: the mechanisms for the diabetes preventing effect of Candesartan (MEDICA) Study / J.W.Eriksson, P.A.Jansson, B.Carlberg [et al.] // Hypertension. – 2008. – Vol. 52, № 6. – P. 1009 - 1011.
132. Hydrochlorothiazide compared to candesartan treatment increases adipose tissue gene expression and circulating levels of serum amyloid a in hypertensive patients / J.Palming, P.A.Jansson, F.Renström [et al.] // Horm. Metab. Res. – 2011. – Vol. 43, № 5. – P. 319 - 324.
133. Hyperinsulinemia induced hypertension associated with neurogenic vascular dysfunction resulting from abnormal perivascular innervations in rat mesenteric resistance arteries (Электронный ресурс) / Y.Zamami, S.Takatori, N.Hobara [et al.] - Электрон.дан. - Hypertens.Res. – 2011. – Vol.11 - Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21796124>. - 09.08.2011.
134. Hyperinsulinemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome / E.Ferrannini, S.M.Haffner, B.D.Mitchell [et al.] // Diabetologia. – 1991. – Vol. 34. – P. 416 – 422.
135. Hypertension in Mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006 / S. Barquera, I.Campos-Nonato, L.Hernández-Barrera [et al.] // Salud. Publica Mex. - 2010. – Vol. 52, № 1. – P. 63 - 71.
136. Hypertension in Mexico and among Mexican Americans: prevalence and treatment patterns / S.Barquera, R.A.Durazo-Arvizu, A.Luke [et al.] // J. Hum. Hypertens. - 2008. – Vol. 22, № 9. – P. 617 - 626.
137. Individual progression of carotid intima-media thickness as surrogate for vascular risk(PROG-IMT): rationale and design of a meta-analysis project / M.W.Lorenz, H.Bickel, M.L.Bots [et al.] // Am Heart J. - 2010. - Vol. 159, № 5. - P. 730 - 736.
138. Inflamed adipose tissue - a culprit underlying the metabolic syndrome

- and atherosclerosis / B.Gustafson, A.Hammarstedt, C.X.Andersson [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 2276 – 2283.
139. Insulin resistance and glycemic abnormalities are associated with deterioration of left ventricular diastolic function: a cross-sectional study / W.Dinh, M. Lankisch, W. Nickl [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2010. - № 9. - P. 63 - 65.
140. Insulin Resistance and Risk of Ischemic Stroke among Non-Diabetic Individuals from the Northern Manhattan Study / T.Rundek, H.Gardener, Q. Xu [et ai.] // *Arch.Neurol.* - 2010. – Vol. 67. – P. 1195 - 1200.
141. Insulin resistance and the relationship of a dyslipidemia to coronary heart disease. The Framingham Heart Study / S.J.Robins, A.Lyass, J.P.Zachariah [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – Vol. 31, № 5. – P. 1208 - 1214.
142. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in Caucasian subjects from the general population: the Bruneck Study / E.Borona, S.Kiechl, J.Willeit [et al.] // *Diabetes Care.* – 2007. – Vol. 30. – P. 318 – 324.
143. Insulin resistance in essential hypertension / E.Ferrannini, G.Buzzigoli., R.Bonadonna [et al] // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 317. – P. 370 - 377.
144. Insulin resistance in young, lean male subjects with essential hypertension / A.Penesova, E.Cizmarova, V.Belan [et al.] // *J. of Hum. Hypertens.* – 2010. – Vol. 25, № 2. – P. 275 - 279.
145. Insulin resistance, hyperinsulinemia and blood pressure. Role of age and obesity / E.Ferranini, A.Natali, B.Capaldo [et al.] // *Hypertension.* - 1997. – Vol. 30. –P. 1144 - 1149.

146. Insulin resistance, insulin response, and obesity as indicators of metabolic risk / E.Ferrannini, B.Balkau, S.W.Coppack [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. - № 92. – P. 2885 – 2892.
147. Insulin resistance, obesity, hypertension, and renal sodium transport (Электронный ресурс) / S.Horita, G.Seki, H.Yamada [et al.]. – Электрон. дан. - *Int. J. Hypertens.* – 2011. - Vol. 11. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21629870>. - 08.08.2011.
148. Insulin secretion in response to glycemic stimulus: relation of delayed initial release to carbohydrate intolerance in mild diabetes mellitus / M.Seltzer, W.Allen, A.Herron [et al.] // *J. Clin. Invest.* - 1967. – Vol. 46. – P. 323 – 330.
149. Irbesartan for the treatment of hypertension in patients with the metabolic syndrome: a sub analysis of the Treat to Target post authorization survey. Prospective observational, two armed study in 14,200 patients / U.Kintscher, P.Bramlage, W.D.Paar [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* - 2007. – Vol. 6. – P. 11 - 12.
150. Kashyap S.R. The insulin resistance syndrome: physiologic considerations / S.R.Kashyap, R.A.DeFronzo // *Diab. Vasc. Dis. Res.* – 2007. – Vol. 4. – P. 13 – 19.
151. Kendall D.M. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance / D.M.Kendall, A.P.Harmel // *Am. J. Manag. Care.* – 2002. – Vol. 8, № 20. – P. 635 – 653.
152. Kim J.A. Role of mitochondrial dysfunction in insulin resistance / J.A.Kim, Y. Wei, J.R.Sowers // *Circ. Res.* – 2008. – Vol. 102. – P. 401 – 414.
153. Korner P. I. Personal view .The Phenotypic Patterns of Essential Hypertension Are the Key to Identifying “High Blood Pressure” Genes

- / P. I. Korner // *Physiol. Res.* - 2010. – № 59. – P. 841 - 857.
154. Kotronen A. Fatty liver - a novel component of the metabolic syndrome / A.Kotronen, H.Yki-Jarvinen // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 27 – 38.
155. Kurtz T.W. New Treatment Strategies for Patients with Hypertension and Insulin Resistance / T.W.Kurtz // *The Am. J. of Med.* – 2006. – Vol. 119, № 5. – P. 24 - 30.
156. Leibowitz A. How to define prehypertension in diabetes/metabolic syndrome / A.Leibowitz, E.Grossman // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32, № 2. – P. 275 – 279.
157. Leung P.S. The physiology of a local renin-angiotensin system in the pancreas / P.S.Leung // *J. Physiol. (Lond).* – 2007. – Vol. 580. – P. 31 – 37.
158. Lindmark S. Insulin resistance, endocrine function and adipokines in type 2 diabetes patients at different glycaemic levels: potential impact for glucotoxicity in vivo / S.Lindmark, J.Buren, J.W.Eriksson // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2006. – Vol. 65. – P. 301 – 309.
159. Long-term maternal high-fat feeding from weaning through pregnancy and lactation predisposes offspring to hypertension, raised plasma lipids and fatty liver in mice / M.M.Elahi, F.R.Cagampang, D.Mukhtar [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2009. – Vol. 102. - P. 514 – 519.
160. Mature adipocytes inhibit in vitro differentiation of human preadipocytes via angiotensin type 1 receptors / J.Janke, S.Engeli, K.Gorzelnik [et al.] // *Diabetes.* – 2002. – Vol. 51. – P. 1699 – 1707.
161. Mismatched pre- and postnatal nutrition leads to cardiovascular dysfunction and altered renal function in adulthood / J.K.Cleal, K.R.Poore, J.P.Boullin [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104. – P. 9529 – 9533.
162. Modan M. Hyperinsulinemia or increased sympathetic drive as link for

- obesity and hypertension / M.Modan, H.Halkin // *Diabetes Care.* – 1991. – Vol. 14. – P. 470 - 487.
163. Mohamed-Ali V. Adipose tissue as an endocrine and paracrine organ / V.Mohamed-Ali, J.H.Pinkney, S.W.Coppack // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* - 1998. – Vol. 22. – P. 1145 - 1158.
164. Mohn A. Validity of HOMA-IR as index of insulin resistance in obesity / A.Mohn, M.Marcovecchio, F.Chiarello // *J Pediatr.* – 2006. – Vol. 148. – P. 565 - 566.
165. Molecular activation of PPAR gamma by angiotensin II type 1-receptor antagonists / D.V.Erbe, K.Gartrell, Y.L.Zhang [et al.] // *Vasc. Pharmacol.* – 2006. – № 45. – P. 154 – 162.
166. Munter P. Association of high-density lipoprotein cholesterol with coronary heart disease risk across categories of low-density lipoprotein cholesterol: the atherosclerosis risk in communities study / P. Muntner, F. Lee, B.C.Astor // *Am. J. Med. Sci.* – 2011. - Vol. 341, №3. – P. 173 - 180.
167. Muscle-specific IRS-1 Ser-Ala transgenic mice are protected from fat-induced insulin resistance in skeletal muscle / K.Morino, S.Neschen, S.Bliz [et al.] // *Diabetes.* – 2008. – Vol. 57. – P. 2644 – 2651.
168. Neel V. Diabetes mellitus:a “thrifty” genotype renered detrimental by progress? / V.Neel // *Amer. J. hum. Genet.* – 1962. - № 14 – P. 352 - 362.
169. Negro R. The effects of irbesartan and telmisartan on metabolic parameters and blood pressure in obese, insulin resistant, hypertensive patients / R. Negro, G.Formoso, H.Hassan // *J. Endocrinol. Invest.* - 2006. – Vol. 29, № 11. – P. 957 - 961.
170. Non-alcoholic fatty liver and insulin resistance: a cause-effect relationship? / E.Bugianesi, C.Zannoni, E.Vanni [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2004. – Vol. 36. – P. 165 – 173.

171. Obesity and central adiposity in Mexican adults: results from the 2006 Mexican Health and Nutrition Survey / S.Barquera, I.Campos-Nonato, L.Hernández-Barrera [et al.] // *Salud Publica Mex.* – 2009. – Vol. 51, № 4. – P. 595 - 603.
172. Passa P. Hyperinsulinemia, insulin resistance and essential hypertension / P.Passa // *Horm. Res.* - 1992. – Vol. 38. – P. 33 - 38.
173. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis / M.W.Lorenz, H.S.Marcus, M.L.Bots [et al.] // *Circulation.* - 2007. - Vol. 115, № 4. - P. 459 - 467.
174. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders. The Brunneck Study / E.Borona, S.Kiechl, J.Willeit [et al.] // *Diabetes.* – 1998. – Vol. 47. – P. 1643 - 1648.
175. Prevalence of metabolic syndrome components in population of bank employees from St.Peterburg, Russia / A.O.Konradi, O.P.Rotar, L,S.Korosteleva [et al.] // *Metab Syndr Relat Disord.* - 2011. - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
176. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999-2004 / K.L.Ong, B.M.Cheung, Y.B.Man [et al.] // *Hypertension.* - 2007. – Vol. 49, № 1. – P. 69 - 75.
177. Ray K.K Traditional risk factors of cardiometabolic risk / K.K. Ray, C.P. Cannon // *Atlas of cardiometabolic risk* / Ed. W.T. Cefalua, Ch.P. Cannon. – N.Y.: London: Informa Healthcare, 2007. – P. 87 - 104.
178. Reaven G. A syndrome of resistance to insulin-stimulated glucose uptake (syndrome X): definition and implications / G.Reaven // *Cardiovasc. risk factors.* - 1993. – Vol. 3. – P. 2 - 6.
179. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease / G.Reven // *Diabetes.* – 1988. – Vol. 37. – P. 1595 - 1607.

180. Regression of target organ damage in children and adolescents with primary hypertension / M.Litwin, A.Niemirska, J.Sladowska-Kozłowska [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2010. – Vol. 25, № 12. – P. 2489 – 2499.
181. Relationship between carotid intima-media thickness atherosclerosis risk factors and birthweight in young males / D.Szostak-Weqierek, K.Szamotołska, A.Maj [et al.] // *Kardiol Pol.* – 2011. – Vol. 69, № 7. - P. 673 - 678.
182. Relationship between lipid profiles and metabolic syndrome, insulin resistance and serum high molecular adiponectin in Japanese community-dwelling adults / R.Kawamoto, Y.Tabara, K.Kohara [et al.] // *Lipids Health Dis.* – 2011. – Vol. 10, № 1. – P. 79.
183. Relationships between thermic effect of food, insulin resistance and autonomic nervous activity / T.Watnabe, M.Nomura, K.Nakayasu [et al.] // *J. Med. Invest.* – 2006. – Vol. 53, № 1. – P. 153 - 158.
184. Reninangiotensin-aldosterone system and oxidative stress in cardiovascular insulin resistance / S.A. Cooper , A .Whaley-Connell, J.Habibi [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* - 2007. – Vol. 293. – P. 2009 – 2023.
185. Risk factors investigation for cardiovascular health through WHO STEPS approach in Ardabil, Iran / H.Sadeghi-Bazargani, H.Jafarzadeh, M.Fallah [et al.] // *Vask Haelth Risk Manag.* - 2011. - Vol. 7. - P. 417 - 424.
186. Rossi G.P. Losartan metabolite EXP3179: an AT1-receptor-independent treatment strategy for patients with the metabolic syndrome? / G.P.Rossi // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 54. – P. 710 -

- 712.
187. Salt, aldosterone, and insulin resistance: impact on the cardiovascular system / G.Lastra, S.Dhupper, M.S.Johnson [et al.] // *Nature Rew.Cardiology*. – 2010. – Vol. 7, № 10. – P. 577 - 584.
188. Selection insulin resistance affecting nitric oxide release but not plasminogen activator inhibitor-1 synthesis in fibroblasts from insulin - resistance individuals / A.Pandolfi, A.Solini, G. Pellegrini [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 2392 – 2397.
189. Should triglycerides and the triglycerides to high density lipoprotein cholesterol ratio be used as surrogates for insulin resistance? / S.J.Kim-Donner, P.A.Denster, S.A.Zeno [et al.] // *Metabolism*. - 2010. -Vol. 59, № 2. - P. 299 – 304.
190. Sidorenkov O. Metabolic syndrome in Russian adults: associated factors and mortality from cardiovascular diseases and all causes / O.Sidorenkov, O.Nilssen, A. M.Grijbovski // *BMC Public Health*.- 2010. – Vol. 10. – P. 582.
191. Silva E.A. Impact of abdominal fat and insulin resistance on arterial hypertension in non-obese women / E.A.Silva, F.Flexa, M.T.Zanella // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2009. – Vol. 53, № 3. – P. 340 - 343.
192. Statin treatment in hypercholesterolemic pregnant mice reduces cardiovascular risk factors in their offspring / M.M.Elahi, F.R.Cagampang, F.W.Anthony [et al.] // *Hypertension*. – 2008. - № 51. – P. 939 – 944.
193. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular

- events / S.Yusuf, K.K.Teo, J.Pogue [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 1547 – 1559.
194. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrom? / S.Engeli, P.Schling, K.Gorzelnia [et al.] // Int. J. Biochem. Cell Biol. – 2003. – № 35. – P. 807 – 825.
195. The changes of blood glucose control and lipid profiles after short-term smoking cessation in healthy males / S.S.Lee, J.S.Seo, S.R.Kim [et al.] // Psychiatry Investig. - 2011. - Vol. 8, № 2. - P. 149 - 154.
196. The effect of bisoprolol, a selective beta1-blocker, on glucose metabolism by long-term administration in essential hypertension / A.Owada, S.Suda, T.Hata [et al.] // Clin. Exp. Hypertens. – 2001. – Vol. 23, № 4. – P. 305 - 316.
197. The effects of chronic candesartan therapy on metabolic profile and renal tissue cytokine in obese Zucker rats(Electronic resource) / C.M.Ecelbarger, A.Rash, R.K.Sinha [et al.] // Mediators Inflamm. - 2010. - <http://www.ncbi.nlm.nih/pubmed/20490358>.
198. The Pan American Health Organization (Электронный ресурс). – 2005. – Режим доступа: <http://www.paho.org>.-21.11.2011.
199. The relationship between homeostasis model assessment and cardiovascular risk factors in Iranian subjects with normal fasting glucose and normal glucose tolerance / R.Meshkani, M.Taqhikhani, B.Larijani [et al.] // Clin Chim Acta. - 2006. - Vol. 371, № 1-2. - P.169 - 175.
200. The relationship between insulin resistance and incidence and progression of coronary artery calcification: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) / M.J.Blaha, A.P.DeFilippis, J.J.Rivera [et

- al.] // *Diabetes Care*. – 2011. – Vol. 34, № 3. – P. 749 - 751.
201. The role of aldosterone and angiotensin II in insulin resistance: An update / G.Lastra-Lastra, S.J.Sowers, K.Restrepo-Eraso [et al.] // *Clin Endocrinol*. – 2009. – Vol. 71. – P. 1-6.
202. The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome / K.F.Petersen, S.Dufour, D.B.Savage [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. - 2007. – Vol. 104. – P. 12587 – 12594.
203. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens*. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105 – 1187.
204. Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management [Electronic resource] / M.J.Chapman, H.N.Ginsberg, P. Amarenco [et al.] – *Eur. Heart J*. – 2011. – Режим доступа: <http://www.eurheartj.oxfordjournals.org>. – 01.05.2011.
205. Updated meta-analytical approach to the efficacy of antihypertensive drugs in reducing blood pressure / J.P.Baguet, B.Legallicier, P.Auquier [et al.] // *Clin. Drug. Investig.* - 2007. – № 27. – P. 735 – 753.
206. Valsartan, blood pressure reduction, and C-reactive protein - primary report of the Val-MARC trial / P.M.Ridker, E.Danielson, N.Rifai [et al.] // *Hypertension*. – 2006. – Vol. 48. – P. 73 – 79.
207. Vascular and metabolic effects of candesartan: insights from therapeutic interventions / K.K.Koh, M.J.Quon, S.H.Han [et al.] // *J. Hypertens*. – 2006. – Vol. 24. – P. 31 – 38.
208. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of

- cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies / L.Koning, A.T.Merchant, J. Pogue [et al.] // *Europ. Heart J.* - 2007. – Vol. 28, № 7. – P. 850 – 856.
209. Wallace T.M. The assessment of insulin resistance in men / T.M.Wallace, D.R.Matthews // *Diabet Med.* – 2002. – Vol. 19, № 7. – P. 527 - 534
210. Wang B. Multi-center Cooperation Group of Bisoprolol [The effect long-term administration of a selective beta1 blocker bisoprolol on glucose metabolism in patients with essential hypertensive and type 2 diabetes mellitus] / B.Wang, W.H.Song, G.Z.Liu // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi.* – 2005. – Vol. 44, № 7. - P. 503 – 505.
211. Watanabe R.M. The genetics of insulin resistance: Where's Waldo? / R.M.Watanabe // *Curr. Diab. Rep.* – 2010. – Vol. 10, № 6. – P. 476 - 484.
212. Wehling M. Comparison beta-blockers and their relevance to pharmacologic therapy of cardiovascular diseases / M.Wehling // *Arzneimittelforschung.* – 2002. – Vol. 52. – P. 73 – 80.
213. Whaley-Connell A. Hypertension and Insulin Resistance / A. Whaley-Connell, J.R. Sowers // *Hypertension.* – 2009. - Vol. 54, № 3. – P. 462 – 464.
214. Whitworth J.A. World Health Organization (WHO). International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension / J.A.Whitworth // *J. Hypertens.* - 2003. - Vol. 21. - P. 1983 – 1992.
215. Yuan C. Hypertriglyceridemia: its etiology, effects and treatment / C.Yuan, K.Z.Al-Shali, R.A.Hegele // *J Canadian Medical Association.*

– 2007. - Vol. 176, № 8. - P. 1113 - 1120.