

УДК 616.12-008.331.1:616.379-008.64

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Л. Б. Новикова¹, Г. И. Ижбульдина^{2*}, Э. В. Шарипова², Д. А. Тимербаева²

¹Бакирский государственный медицинский университет,

²Городская клиническая больница № 18, г. Уфа, Россия

INSULIN RESISTANCE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND CEREBROVASCULAR PATHOLOGY

L. B. Novikova¹, G. I. Izbul'dina^{2*}, E. V. Sharipova², D. A. Timerbaeva²

¹Bashkir State University of Medicine,

²City Clinical Hospital №18, Ufa, Russian Federation

Цель. Изучить особенности углеводного обмена у больных артериальной гипертензией в зависимости от выраженности цереброваскулярных осложнений.

Материалы и методы. Обследованы 38 больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа (группа 1), и 47 больных артериальной гипертензией без диабета (группа 2). У всех обследованных определяли уровни глюкозы, иммунореактивного инсулина и С-пептида в крови натощак. Инсулинорезистентность оценивали с помощью расчетного индекса НОМА и коэффициента Caro.

Результаты. Показано возрастание индекса НОМА до $6,31 \pm 0,47$ в группе 1 и $3,18 \pm 0,42$ в группе 2, а также снижение уровней С-пептида в 1-й группе – на 55,1 %, во 2-й – на 46,9 %. В обеих группах значения индекса НОМА были достоверно выше у больных с ишемическим инсультом в анамнезе (на 21,0 и 18,0 % соответственно, $p < 0,05$).

Выводы. Развитие артериальной гипертензии сопровождается снижением чувствительности тканей к инсулину, нарушением его синтеза и секреции. Выраженность нарушений взаимосвязана с тяжестью цереброваскулярных осложнений.

Ключевые слова. Артериальная гипертензия, сахарный диабет, ишемический инсульт, глюкоза, инсулин, С-пептид, инсулинорезистентность.

Aim. To study the peculiar features of carbohydrate metabolism in patients with arterial hypertension (AH) depending on manifestation of cerebrovascular complications.

Materials and methods. 38 patients with arterial hypertension associated with type 2 diabetes mellitus (group 1) and 47 patients with arterial hypertension without diabetes (group 2) were examined. Blood glucose, immunoreactive insulin and C-peptide levels were determined in all the examined patients. Insulin resistance was assessed using the design index HOMA and Caro coefficient.

Results. Growth of HOMA index up to $6,31 \pm 0,47$ in group 1 and $3,18 \pm 0,42$ in group 2 as well as decrease in C-peptide levels in group 1 – by 55,1 %, in group 2 – by 46,9 % was shown. In both groups, HOMA index

© Новикова Л. Б., Ижбульдина Г. И., Шарипова Э. В., Тимербаева Д. А., 2014

e-mail: gulnara-ufa@list.ru

тел.: 8 (347) 235-31-44

[Новикова Л. Б. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии ИПО; Ижбульдина Г. И. (*контактное лицо) – кандидат медицинских наук, заведующая неврологическим отделением для больных с ОНМК; Шарипова Э. В. – заведующая лабораторией; Тимербаева Д. А. – кандидат медицинских наук, заведующая иммунологической лабораторией].

values were significantly higher in patients with ischemic insult in anamnesis (by 21 and 18 %, respectively; $p < 0,05$).

Conclusions. Development of arterial hypertension is accompanied by decline in tissue sensitivity to insulin, impaired synthesis and secretion. Manifestation of disturbances correlates with severity of cerebrovascular complications.

Key words. Arterial hypertension, diabetes mellitus, ischemic insult, glucose, insulin, C-peptide, insulin resistance.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия представляет собой одну из наиболее актуальных проблем современной медицины вследствие широкой распространенности и центральной роли в развитии таких сосудистых катастроф, как инсульт и инфаркт миокарда. Острые нарушения мозгового кровообращения развиваются у 26–32 % больных с повышенным артериальным давлением, при этом в России артериальной гипертензией страдает более 70 % больных, перенесших инсульт [3].

В настоящее время наряду с традиционными значимыми в формировании артериальной гипертензии нарушениями гемодинамики и липидного обмена важная роль отводится нарушениям углеводного обмена. Среди причин, увеличивающих риск развития заболевания и сосудистых катастроф (инсульта, инфаркта миокарда), рассматривают гипергликемию, резистентность к инсулину, гиперинсулинемию [1, 6, 7]. Популяционный добавочный риск инсульта при сахарном диабете составляет 18,6–35,0 % [4, 5, 8]. При этом сообщается, что у больных сахарным диабетом ишемический инсульт развивается значительно чаще, чем в общей популяции [8]. Однако исследований по оценке состояния гормонально-метаболического статуса у больных артериальной гипертензией в зависимости от тяжести клинического течения заболевания недостаточно, что обосновывает необходимость проведения настоящего исследования.

Цель исследования – изучить особенности углеводного обмена у больных артериальной гипертензией в зависимости от выраженности цереброваскулярных осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положены результаты комплексного обследования 85 больных артериальной гипертензией 1–3-й степени (по классификации ВОЗ/МОАГ, 1999) в возрасте от 36 до 79 лет (в среднем $59,4 \pm 12,1$ г.), мужчин – 49 (57,6 %), женщин – 36 (42,4 %); 38 (44,7 %) обследованных, имевших артериальную гипертензию в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, составили первую группу. Остальные 47 (55,3 %) пациентов данного профиля, у которых диабет не был диагностирован, были включены во вторую группу. Кроме того, 45 (52,9 %) больных артериальной гипертензией имели в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу.

В качестве группы сравнения были обследованы 40 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа без сопутствующей артериальной гипертензии, средний возраст $50,4 \pm 7,6$ г.

Большинство пациентов с артериальной гипертензией (76 человек, 89,4 %) получали регулярную терапию ингибиторами АПФ, антагонистами кальция, бета-блокаторами; 9 больных (10,6 %) принимали гипотензивные препараты нерегулярно или во время кризов.

Среди 78 больных сахарным диабетом 2-го типа 21 человек (26,9 %) получал инсулинотерапию, 4 (5,1 %) – диетотерапию. Остальные 53 пациента (67,9 %) принимали пероральные сахаропонижающие препараты.

Контрольную группу составили 35 здоровых добровольцев без заболеваний сер-

дечно-сосудистой системы, из них 19 мужчин и 16 женщин, средний возраст $49,8 \pm 7,3$ г.

У всех обследованных лиц состояние углеводного обмена оценивали натощак по показателям концентрации глюкозы, иммунореактивного инсулина и С-пептида в крови. Содержание глюкозы в крови определяли глюкозооксидантным методом. Определение содержания иммунореактивного инсулина и С-пептида в сыворотке крови проводили иммунолюминесцентным методом на анализаторе Immulite1000 (Diagnostic Products Corporation, США) с использованием коммерческих наборов.

Для определения инсулинорезистентности применялись следующие методики: определение коэффициента инсулинорезистентности по F. Саго [2], который вычисляется как отношение глюкозы (ммоль/л) натощак к базальной концентрации иммунореактивного инсулина. Количественным критерием при измерении концентрации глюкозы в крови являлся индекс 0,33.

Для оценки инсулинорезистентности также использовали индекс HOMA (The Homeostatic Model Assessment по D. Matthews), в норме равный 2,5 и менее. Этот индекс рассчитывали по формуле: концентрация глюкозы в плазме крови натощак (ммоль/л) $\times$ концентрация иммунореактивного инсулина натощак (мкЕД/л)/22,5.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета стандартных статистических программ Statistika for Windows с установлением достоверности различий по группам с помощью *t*-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 1-й группе больных в сравнении с показателями контрольной группы выявлено достоверное возрастание уровней гликемии (на 64,1 %, $p < 0,01$) и инсулинемии (на 66,9 %, $p < 0,01$). При этом значения данных параметров углеводного обмена соответствовали таковым у больных группы сравнения с изолированным сахарным диабетом (табл. 1).

Во 2-й группе пациентов с изолированной артериальной гипертензией содержание глюкозы и инсулина в крови было в пределах значений здоровых лиц и значимо ниже, чем в 1-й группе больных (соответственно на 30,6 и 28,3 %, $p < 0,01$) и в группе сравнения (соответственно на 30,2 и 36,1 %, $p < 0,01$).

При анализе инсулинорезистентности обнаружено, что в обеих группах больных артериальной гипертензией, так же как и в группе сравнения, показатели коэффициента Саго, хотя достоверно не отличались от значений контрольной группы, однако находились на уровне критерия наличия инсулинорезистентности 0,33 (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Показатели углеводного обмена у больных артериальной гипертензией

Параметр	Группа			
	контрольная ($n = 35$)	1-я ($n = 38$)	2-я ($n = 47$)	сравнения ($n = 40$)
Глюкоза (ммоль/л)	$4,12 \pm 0,31$	$6,76 \pm 0,84^{a*}$	$4,69 \pm 0,43^b$	$6,72 \pm 0,51$
Инсулин (мкМЕ/мл)	$12,7 \pm 1,19$	$21,2 \pm 2,68^{a*}$	$15,2 \pm 1,37^b$	$23,8 \pm 2,74$
С-пептид (ммоль/л)	$0,49 \pm 0,04$	$0,22 \pm 0,05^a$	$0,26 \pm 0,04^a$	$0,24 \pm 0,03^a$
Индекс Саго	$0,29 \pm 0,02$	$0,33 \pm 0,05$	$0,32 \pm 0,03$	$0,33 \pm 0,04$
Индекс HOMA	$2,31 \pm 0,17$	$6,31 \pm 0,47^{a*}$	$3,18 \pm 0,42^{a*}$	$7,03 \pm 0,68$
С-пептид / инсулин	$0,035 \pm 0,004$	$0,011 \pm 0,004^{a*}$	$0,020 \pm 0,004^{a*}$	$0,01 \pm 0,003$

Примечание: ^a – различие со значениями в контрольной группе; ^b – в группе сравнения; ^{*} – во 2-й группе достоверно ($p < 0,05$).

О развитии инсулинорезистентности у больных артериальной гипертензией свидетельствуют также показатели индекса НОМА. В 1-й группе его значения были существенно выше, чем у здоровых лиц (в 2,73 раза, $p<0,001$), и соответствовали показателям в группе сравнения. Во 2-й группе средняя величина данного индекса, хотя и была достоверно ниже показателей в 1-й группе (на 49,6 %, $p<0,001$) и группе сравнения (на 54,8 %, $p<0,001$), однако значимо превышала значения контрольной группы (на 37,7 %, $p<0,05$) и уровень 2,86, который И. И. Дедов и соавт. предлагают считать критерием инсулинорезистентности [2]. Полученные нами результаты согласуются с мнением других авторов о том, что индекс НОМА более четко характеризует наличие и степень выраженности инсулинорезистентности [8].

При анализе концентрации С-пептида в крови, образующегося вместе с инсулином при энзиматическом расщеплении проинсулина, обнаружено существенное снижение его уровней в сравнении с контролем во всех группах больных: в 1-й – на 55,1 %, во 2-й – на 46,9 %, в группе сравнения – на 51,0 % ($p<0,001$). При этом различия между всеми исследованными группами оказались незначимыми.

Однако результаты оценки величины соотношения С-пептида к инсулину указывают на нарушение метаболизма инсулина у больных артериальной гипертензией (табл. 1). Минимальные значения данного параметра наблюдались у пациентов с сахарным диабетом независимо от наличия или отсутствия гипертензии: в 1-й группе – ниже показателей у здоровых лиц на 68,6 % ($p<0,001$), в группе сравнения – на 65,7 % ($p<0,001$). Во 2-й группе величины соотношения С-пептид/инсулин были достоверно ниже контроля на 42,9 % ($p<0,001$), однако значимо превышали показатели 1-й группы (на 81,8 %, $p<0,05$) и группы сравнения (на 66,7 %, $p<0,05$).

Существенное уменьшение содержания С-пептида на фоне нормальных уровней инсулина и глюкозы в крови у пациентов 2-й группы позволяет предположить, что при артериальной гипертензии происходит, в первую очередь, нарушение конверсии проинсулина в инсулин при сохранной чувствительности тканей к инсулину. В то же время у больных сахарным диабетом 2-го типа снижается как секреция инсулина, на что указывают низкие уровни С-пептида, так и чувствительность тканей к инсулину, поскольку у этих пациентов наблюдается гиперинсулинемия на фоне гипергликемии.

Для того чтобы ответить на вопрос, сопряжена ли тяжесть течения артериальной гипертензии с выявленными нарушениями углеводного обмена, нами были изучены гормонально-метаболические профили в зависимости от того, было ли течение заболевания осложнено ишемическим инсультом (табл. 2).

Как видно из табл. 2, у пациентов 1-й группы с ишемическим инсультом в анамнезе концентрация инсулина в крови и значения индекса НОМА были достоверно выше, чем у больных той же группы без указанной цереброваскулярной катастрофы (соответственно на 14,1 и 21,0 %, $p<0,05$).

Подобные тенденции в характере инсулинемии отмечались и во 2-й группе больных. При отсутствии ишемического инсульта в анамнезе уровни инсулина в крови не отличались значимо от таковых в контрольной группе. В то же время у пациентов с инсультом в анамнезе содержание инсулина в крови, хотя и соответствовало величинам пациентов с более благоприятным течением заболевания, однако было достоверно выше значений контроля (на 23,6 %, $p<0,05$). При этом показатели индекса НОМА у данного контингента больных существенно превысили величины пациентов без ишемического инсульта (на 18,0 %, $p<0,05$).

Таблица 2

Показатели углеводного обмена в зависимости от тяжести артериальной гипертензии

Параметр	1-я группа		2-я группа	
	без ИИ (<i>n</i> = 20)	с ИИ (<i>n</i> = 18)	без ИИ (<i>n</i> = 25)	с ИИ (<i>n</i> = 22)
Глюкоза (ммоль/л)	6,48±0,52	7,09±0,68	4,51±0,26 ^е	4,88±0,27 ^е
Инсулин (мкМЕ/мл)	19,8±1,29	22,6±1,34^а	14,8±0,97 ^е	15,7±1,02 ^е
С-пептид (ммоль/л)	0,24±0,03	0,20±0,03	0,27±0,03	0,25±0,03
Индекс Саго	0,33±0,03	0,34±0,03	0,30±0,02	0,33±0,03
Индекс НОМА	5,76±0,34	6,97±0,63 ^а	2,94±0,22 ^е	3,47±0,25 ^{ае}
С-пептид / инсулин	0,013±0,002	0,010±0,002	0,021±0,003 ^е	0,019±0,003 ^е

Примечание: ИИ – ишемический инсульт; ^а – различие со значениями у больных той же группы без ИИ в анамнезе; ^е – различие со значениями у больных 1-й группы с одинаковой тяжестью цереброваскулярных осложнений достоверно (*p* < 0,05).

Анализ уровней С-пептида в зависимости от тяжести течения артериальной гипертензии показал отсутствие различий в значениях данного параметра между больными с наличием и отсутствием цереброваскулярной катастрофы в анамнезе (см. табл. 2).

Выводы

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что развитие артериальной гипертензии сопровождается снижением чувствительности тканей к инсулину, нарушением синтеза и секреции инсулина. Выраженность нарушений гормонально-метаболического статуса взаимосвязана с тяжестью цереброваскулярных осложнений.

Библиографический список

1. Дедов И. И., Шестакова М. В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. М: Медицинское информационное агентство 2006; 344.
2. Ройтберг Г. Е. Метаболический синдром. М.: МЕД-пресс-информ 2007; 224.
3. Суслина З. А., Гераськина Л. А., Фоякин А. В. Артериальная гипертензия, сосудистая патология мозга и антигипертензивное лечение. М. 2006; 200.
4. Arboix A., Morcillo C., Garcia Eroles L., Massons J., Oliveres M., Targa C. Different vascular risk factor profiles in ischemic stroke subtypes: a study from the Sagrat Cor Hospital of Barcelona Stroke Registry. Acta Neurologica Scandinavica 2000; 102: 264–270.
5. Beckman J. A., Creager M. A., Libby P. Diabetes and Atherosclerosis. Epidemiology, pathophysiology and management. J. Am. Med. Assoc. 2002; 287: 2570–2581.
6. Bergman R. N. Insulin Resistance: Insulin Action and Its Disturbances in Disease. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 2201–2209.
7. Jellinge P. S. Metabolic consequences of hyperglycemia and insulin resistance. Clinical Cornerstone 2007; 8: S30–S42.
8. Zhang X. D., Chen Y. R., Ge L. Features of stroke in Chinese diabetes patients: a hospital-based study. J. Intern. Med. Res. 2007; 35: 540–546.

Материал поступил в редакцию 03.09.2014