

Влияние антигипертензивных препаратов различных классов на состояние инсулинорезистентности у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом

Ю.Н. Сиренко, О.Л. Рековец, С.Ю. Савицкий

Национальный научный центр «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» АМН Украины, г. Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия, метаболический синдром, НОМА, инсулинорезистентность

По данным эпидемиологических исследований артериальная гипертензия (АГ) в 50 % случаев сопровождается нарушениями метаболизма углеводов и липидов, в большинстве случаев определяемым как метаболический синдром (МС) [2, 3]. Согласно современным представлениям, под МС понимают сочетание ряда факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний, включая ожирение, нарушение толерантности к углеводам, дислипидемию, наличие провоспалительного и протромботического состояния [5, 28, 41]. Наличие признаков МС свидетельствует об увеличении вероятности развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений в 2–4 раза по сравнению со здоровой популяцией [4, 29, 36]. Возрастание числа лиц с признаками МС в популяции индустриализованных стран, в том числе Украины, в последние годы заставляет более внимательно относиться к этой проблеме.

Доказано, что длительный прием антигипертензивных средств различных классов может по-разному влиять на частоту возникновения новых случаев сахарного диабета. Анализ последних исследований показывает, что при использовании препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) – сахарный диабет возникает на 15–30 % реже, чем при приеме β -адреноблокаторов и диуретиков [1, 26, 32, 37]. Особенно это важно для пациентов с исходными метаболическими расстройствами [43]. Вопрос о том, являются ли полученные эффекты следствием «диабетогенного» влияния диуретиков и β -адреноблокаторов при метаболической нейтральности блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, или же последние обладают определенными «анти-

диабетическими» свойствами, остается открытым [9, 13].

Данные новых исследований показывают, что даже внутри одной группы препаратов БРА могут быть принципиальные различия по их влиянию на метаболические процессы [6, 53]. Прежде всего, это отличие в свойствах объясняют различной способностью отдельных БРА активировать так называемые рецепторы активации пролиферации пероксисом типа γ (PPAR- γ) – ядерные факторы, обнаруженные по их способности отвечать на ксенобиотики пероксисомальной пролиферацией в печени. Внимание к PPAR обусловлено их ключевой ролью в регуляции жирового и углеводного метаболизма вообще, а также в формировании МС (инсулинорезистентности – ИР) и сахарного диабета 2-го типа в частности [6]. Синтез активаторов PPAR- γ дал новое направление в лечении сахарного диабета 2-го типа и МС. Их применение в клинике возможно как для потенцирования действия сахароснижающих препаратов, так и самостоятельно [14]. Однако широта спектра их воздействия позволяет думать о потенциальной возможности их использования для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений АГ [25]. Важным механизмом влияния БРА на метаболическое состояние, не зависящим от антигипертензивного эффекта, является их способность связываться с PPAR- γ [19]. Доказано, что среди известных БРА телмисартан имеет наибольший активирующий эффект на PPAR- γ : в 20 раз больший, чем кандесартан, ирбесартан, олмесартан, а также лосартан и его активный метаболит [7]. Показано, что конформационная структура молекулы телмисартана близка к структуре глитазонов – специфических агонистов PPAR- γ . Способность телмисартана активировать PPAR- γ лишь в

2 раза меньше, чем у используемых в клинике агонистов этих рецепторов – пиоглитазона и розиглитазона [12]. Выявленные новые метаболические эффекты телмисартана находят свое подтверждение в клинической практике: в ограниченных клинических исследованиях показан позитивный эффект телмисартана на показатели углеводного и липидного обмена у больных с АГ и сахарным диабетом 2-го типа и МС [16, 23, 24].

Целью настоящего исследования было сравнение влияния терапии различными классами антигипертензивных препаратов (β -адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина II) на показатели метаболизма глюкозы и липидов у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом.

Материал и методы

В исследование было включено 83 пациента (35 мужчин и 48 женщин) в возрасте 18–65 лет с АГ и диагнозом МС согласно критериям АТР III [15]. У всех пациентов была диагностирована мягкая или умеренная АГ согласно классификации ВОЗ (1999). Критериями определения степени АГ были следующие: средняя величина офисного систолического артериального давления (АД) (САД), измеренного в первой половине дня в положении сидя, в конце семидневного периода отмены всех антигипертензивных препаратов – 140 мм рт. ст. и более, диастолического АД (ДАД) – 90 мм рт. ст. и более. Также учитывали два любые из следующих критериев: окружность талии у мужчин более 102 см, у женщин более 88 см, уровень триглицеридов плазмы крови (ТГ) 150 мг/дл и более, уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) у мужчин менее 40 мг/дл, у женщин менее 50 мг/дл, уровень глюкозы плазмы крови натощак 110 мг/дл и более. Пациентов с наличием установленного сахарного диабета исключали из исследования. ИР определяли при помощи индекса НОМА более 2,5 [8, 27]. Всем пациентам проводили 2-часовой пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) с использованием 75 г глюкозы [30]. Толерантность к глюкозе считали нормальной, если уровень глюкозы при проведении ПГТТ (0 мин) составлял менее 6,1 ммоль/л, а при ПГТТ (2 ч) – менее 7,8 ммоль/л. Толерантность к глюкозе натощак считали нарушенной, если уровень глюкозы при проведении ПГТТ (0 мин) составлял 6,1 ммоль/л и более, но менее 7,0 ммоль/л, а при ПГТТ (2 ч) – менее 7,8 ммоль/л. Толерантность к глюкозе считали нарушенной, если уровень глюкозы

при проведении ПГТТ (0 мин) составлял менее 7,0 ммоль/л, а при ПГТТ (2 ч) – 7,8 ммоль/л и более, но менее 11,1 ммоль/л [21, 39].

На 8-е сутки отмены антигипертензивных препаратов всем пациентам измеряли офисное среднее САД и ДАД, согласно рекомендациям Американской ассоциации кардиологов: трехкратно с интервалом 2 мин в состоянии покоя и в положении сидя стандартным сфигмоманометром. Частоту сокращений сердца (ЧСС) измеряли непосредственно после второго измерения АД [35], а также проводили амбулаторное суточное мониторирование АД (СМАД).

СМАД проводили с помощью аппарата «АВРМ-04М» («Meditech», Венгрия). Стандартную манжету накладывали на среднюю часть плеча. Монитор активировали по стандартному протоколу каждые 15 мин в дневное время (06.00–22.00) и каждые 30 мин в ночное время (22.00–06.00). Анализ полученных данных с вычислением изучаемых показателей проводили с использованием программного обеспечения данного аппарата. Рассчитывали следующие суточные показатели: среднесуточные, среднесуточные и ночные САД, ДАД, среднее АД (АДср.), пульсовое АД (ПАД), ЧСС, индексы вариабельности (Ст. от.) САД, ДАД, АДср., ЧСС, суточный индекс (СИ) САД, ДАД, временной индекс (ВИ) САД, ДАД, АДср., индекс нагрузки давлением (ИП) САД, ДАД.

После исходного обследования пациенты были разделены на три группы. Пациенты 1-й группы (12 мужчин и 17 женщин) получали атенолол в дозе 50–100 мг/сут, 2-й (11 мужчин и 16 женщин) – фозиноприл в дозе 20–40 мг/сут, 3-й (12 мужчин и 15 женщин) – телмисартан в дозе 40–80 мг/сут. Дозу препаратов титровали до достижения целевого АД менее 140/90 мм рт. ст. Если в течение первого месяца лечения не происходило достижения целевого уровня, то к терапии добавляли гидрохлоротиазид 25 мг/сут. Период наблюдения составил 6 мес. В процессе наблюдения пациенты не меняли своего обычного режима питания и физической активности, а также дополнительно не принимали фибраты, статины, метформин и глитазоны.

Всем больным проводили оценку биохимических показателей до лечения и через 6 мес терапии. Забор крови натощак производили с целью оценки биохимических показателей крови, включающих уровень общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), ХС ЛПВП, холестерина липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) [22].

ПГТТ проводили [52] на фоне не менее 3-дневной обычной диеты (с содержанием углеводов

Таблиця 1

Исходная характеристика больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах		
	1-й (n=29)	2-й (n=27)	3-й (n=27)
Средний возраст, лет	50,70±10,19	51,80±10,01	51,30±11,04
Индекс массы тела, кг/м ²	31,13±6,74	30,02±7,12	31,45±6,06
Отношение талия/бедра	0,92±0,07	0,91±0,06	0,98±0,08
Офисное САД, мм рт. ст.	161,4 ± 0,9	162,7 ± 1,0	163,3 ± 1,0
Офисное ДАД, мм рт. ст.	97,5±0,7	97,9±0,6	95,8±0,7
СМАД САД, мм рт. ст.	145,4±1,2	144,8±1,2	146,1±1,2
СМАД ДАД, мм рт. ст.	86,9±1,1	87,2±1,0	85,2±1,0
Общий ХС, ммоль/л	6,00±0,95	6,18±1,00	6,14±0,97
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,00±0,02	1,03±0,04	1,01±0,05
ТГ, ммоль/л	1,78±0,72	1,65±0,54	1,69±0,65
Глюкоза, ммоль/л	5,19±0,53	5,19±0,96	5,39±0,55

Таблиця 2

Динамика метаболических параметров у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом (n=83) под влиянием лечения

Показатель	Величина показателя (M±m) у пациентов					
	до лечения			после лечения		
	атенололом (n=29)	фозиноприлом (n=27)	телмисартаном (n=27)	атенололом (n=29)	фозиноприлом (n=27)	телмисартаном (n=27)
НОМА	2,13±1,33	2,08±1,58	2,51±1,1	3,81±2,87*	2,46±0,88	1,75±1,3*
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,19±0,53	5,19±0,96	5,39±0,55	5,88±1,22*	5,55±0,64	6,19±0,62*
Инсулин натощак, ммоль/л	9,09±5,5	8,46±5,77	10,8±5,63	13,62±7,89*	10,03±3,62	6,53±4,8*
Глюкоза при ГПТТ (2 ч), ммоль/л	6,72±2,03	6,14±1,85	10,8±5,63	7,91±3,3*	6,04±1,89	7,25±0,53*

Примечание. * – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения (P<0,05).

~ 250–300 г, но не менее 150 г) и обычной физической активности [51]. Пробу проводили утром натощак после ночного голодания и 20–30 мин отдыха. Во время проведения исследования курение и нервные стрессы исключались. На протяжении всей пробы пациент находился в удобном положении сидя или лежа. Медикаментозные препараты в течение 7-дневного периода были отменены.

ИР определяли, используя индекс НОМА (гомеостатическая модель оценки ИР) [18]. Наличие ИР определяли при уровне НОМА выше 2,5. Индекс НОМА рассчитывали в покое и через 1 и 2 ч после нагрузки глюкозой по следующей формуле:

$$\text{НОМА} = (\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мМ/мл)}) / 22,5.$$

Этот метод расчета чувствительности к инсулину базируется на следующем положении: уровни инсулина и глюкозы натощак являются высокоинформативными показателями наличия ИР [20, 33]. Выявлена выраженная корреляционная связь между индексом НОМА и Clamp-тестом, который является «золотым стандартом» для выявления ИР. Метод НОМА широко применяют в проспективных исследованиях [48].

Индекс массы тела определяли по следующей формуле: ИМТ = вес (кг)/рост (м²). Окружность талии (см) измеряли горизонтально вокруг живота на уровне пупка. Определяли отношение окружности талии (на уровне пупка) к окружности бедер (определяемой на уровне самой выступающей их части) [36]. Если оно превышает 0,95 у мужчин и 0,85 у женщин, то это свидетельствует о патологическом отложении жира в абдоминальной области.

Все вышеперечисленные обследования были проведены в начале и в конце лечения.

На основании полученных результатов была создана база данных в системе Microsoft Excel. Обработку результатов осуществляли с помощью пакета анализа в системе Microsoft Excel и Microsoft Access. Достоверность полученных результатов вычисляли методом парного двухвыборочного теста с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Обследованы 83 пациента с наличием АГ и МС. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Характеристика больных в группах пред-

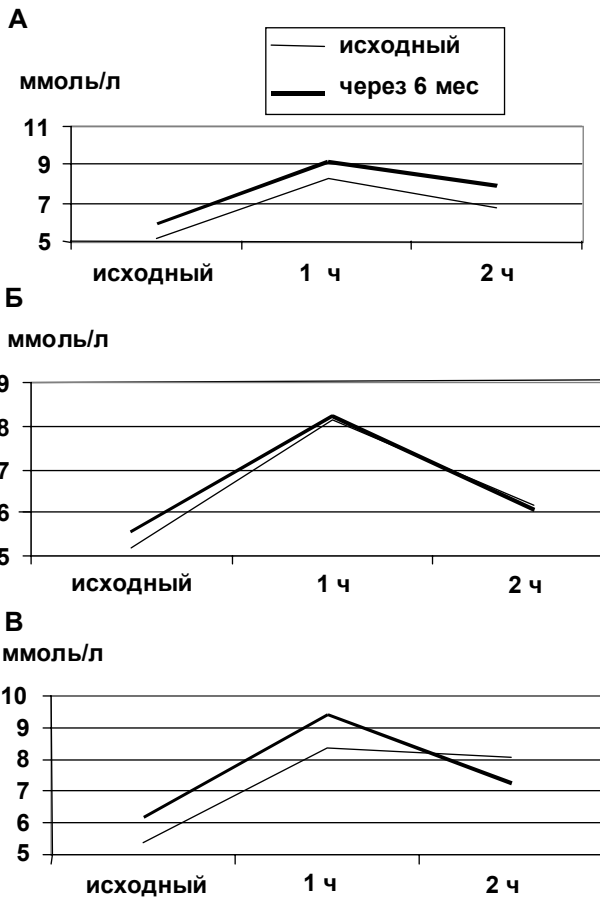


Рис. 1. Динамика уровня глюкозы при проведении ПГТТ у больных, получавших атенолол (А), фозиноприл (Б) и телмисартан (В).

ставлена в табл. 1. Исходные характеристики между группами больных достоверно не различались. Средний возраст больных в целом составил $(51,20 \pm 10,69)$ года.

К концу лечения уровень снижения АД по данным офисного измерения и СМАД был одинаковым во всех группах. Целевой офисный уровень АД был достигнут соответственно у 83, 86 и 89 % пациентов. По данным СМАД целевой уровень АД был достигнут соответственно у 59, 64 и 67 % пациентов, различия не достоверны [49].

При проведении ПГТТ нарушение толерантности к глюкозе или изменение уровня глюкозы натощак наблюдали у 23 (27,7 %) пациентов с наличием АГ и МС. Еще у 4 (4,82 %) пациентов впервые был диагностирован сахарный диабет.

Наличие ИР (НОМА более 2,5) выявлено у 27,7 % пациентов с наличием АГ и МС.

Динамика уровня глюкозы и инсулина в группах при проведении ПГТТ представлена соответственно на рис. 1 и 2, а также в табл. 2. В конце исследова-

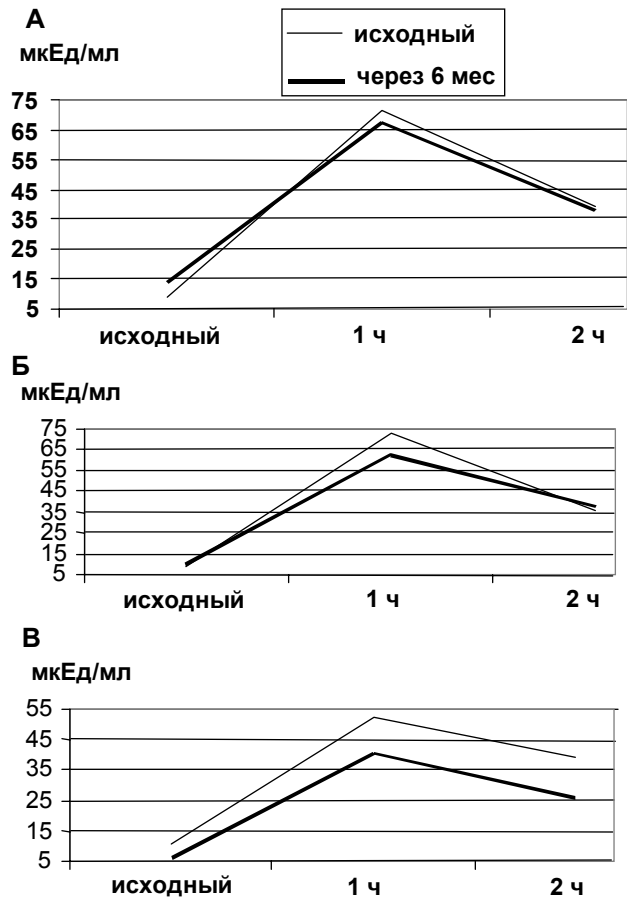


Рис. 2. Динамика уровня инсулина при проведении ПГТТ у больных, получавших атенолол (А), фозиноприл (Б) и телмисартан (В).

ния выявлено значительное ухудшение показателей глюкозы и инсулина крови при проведении ПГТТ у пациентов, принимавших атенолол. Так, уровень глюкозы плазмы крови при ПГТТ на фоне лечения атенололом увеличился на 13,3 % в исходе и на 17,7 % через 2 ч, уровень инсулина плазмы увеличился на 49,8 % в исходе, изменения через 2 ч были недостоверны. Недостоверное увеличение глюкозы и инсулина крови отмечено у пациентов, получающих фозиноприл. Так, при лечении фозиноприлом уровень глюкозы увеличился на 6,9 % в исходе и уменьшился на 1,6 % через 2 ч, а уровень инсулина плазмы увеличился на 18,5 % в исходе и на 5,7 % через 2 ч. На фоне лечения телмисартаном через 6 мес лечения отмечено, что изменения уровня глюкозы крови недостоверны, а уровень инсулина плазмы достоверно уменьшался как в исходе, так и через 1 и 2 ч при проведении ПГТТ. Так, уровень глюкозы увеличился на 14,8 % в исходе и уменьшился на 10 % через 2 ч, инсулин уменьшился на 39,5 % в исходе и на 33,7 % через 2 ч.

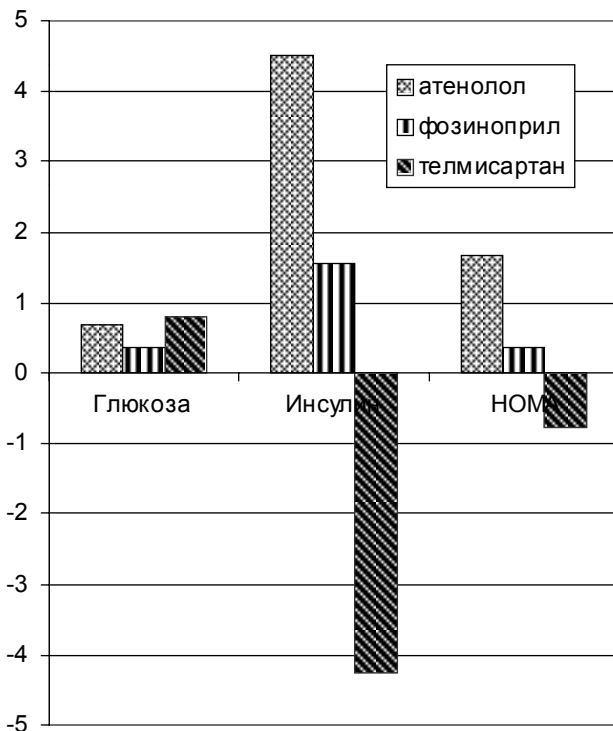


Рис. 3. Динамика показателей за 6 мес лечения (изменения относительно исходного уровня, %).

Изменения показателей уровня инсулина и глюкозы в крови натощак за 6 мес лечения, а также индекса НОМА представлены на рис. 3. На фоне лечения атенололом и фозиноприлом происходило увеличение индекса НОМА соответственно на 78,9 и 18,3 %. Противоположную динамику наблюдали на фоне терапии телмисартаном, когда уровень НОМА уменьшался на 30,3 % по сравнению с исходным уровнем.

Как и ожидали, антигипертензивный эффект всех сравниваемых препаратов был эквивалентным, что подтверждали данные СМАД. Не выявлено принципиальных различий в антигипертензивном эффекте на протяжении суток, в дневное, ночное время, а также в утренние часы. Полученные данные свидетельствуют об адекватном подборе дозы препаратов, особенно когда использовали диуретик.

Наши данные согласовываются с данными других авторов [34, 35, 38]. Так, С. Vitale и соавторы наблюдали уменьшение НОМА на 26 %, уровня инсулина крови натощак на 10 %, уровня глюкозы на 8 % на фоне терапии телмисартаном в течение 3 мес. В нашем наблюдении мы не отметили снижения уровня глюкозы крови натощак, однако наблюдали выраженное снижение уровня инсулина крови.

Оценивая влияние сравниваемых типов терапии на показатели углеводного обмена, необ-

ходимо отметить, что упомянутая в начале статьи дискуссия о «диабетогенном» или «антидиабетическом» действии антигипертензивных препаратов пока не имеет однозначного ответа [31, 42]. Полученные нами данные поддерживают тезис о том, что сама по себе АГ при наличии МС имеет тенденцию к прогрессирующему ухудшению состояния углеводного обмена, что, в конце концов, на определенном этапе развития заболевания приводит к выявлению клинических признаков сахарного диабета [17]. Основываясь на полученных нами данных, можно утверждать, что использование атенолола в комбинации с тиазидным диуретиком у больных с АГ и МС достоверно ухудшает показатели обмена глюкозы. Это может проявиться в ускорении появления новых случаев сахарного диабета, что подтверждается данными анализа целого ряда многоцентровых исследований. Мы не выявили достоверного влияния ингибитора АПФ фозиноприла на изучаемые параметры обмена углеводов. Следует предположить, что в этой ситуации частота возникновения новых случаев сахарного диабета будет обусловлена естественным течением заболевания. Однако необходимо принять во внимание короткий период наблюдения в нашем исследовании. Возможно, что при больших сроках терапии будет выявлено позитивное влияние ингибиторов АПФ на метаболизм глюкозы. Данные литературы, касающиеся антидиабетического эффекта ингибиторов АПФ, свидетельствуют в пользу их метаболической нейтральности и об отсутствии прямого влияния на чувствительность к инсулину [47]. Насколько различия в частоте появления диабета «*de novo*» при использовании указанных двух типов терапии могут повлиять на жесткие конечные точки – смертность и частоту развития инфаркта миокарда и инсульта – вопрос остается открытым, и известные данные крупных многоцентровых исследований не выявили принципиальных различий в эффективности терапии β -адреноблокаторами и ингибиторами АПФ [46, 50].

Есть предположение, что положительный эффект ингибиторов АПФ на резистентность к инсулину предпочтительно реализуется повышением воздействия брадикинина через кининовый В2-рецептор и может не наблюдаться при блокаде рецепторов ангиотензина I. Однако последние данные свидетельствуют о том, что обнаружено повышение чувствительности к инсулину под влиянием БРА, что поддерживает идею о предпочтительном ингибировании ренин-ангиотензиновой системы через блокаду рецепторов ангиотензина II, чем через воздействие на брадикинин-зависимый путь.

Влияние терапии телмисартаном на показатели углеводного метаболизма можно расценивать как позитивное: снижение уровня глюкозы натощак и при нагрузке, значительное снижение содержания инсулина до нагрузки и во время нагрузки, уменьшение резистентности к инсулину по данным индекса HOMA как в покое, так и при нагрузке. Важным вопросом, касающимся этих эффектов телмисартана, является выявление точных механизмов его реализации. Первым и самым простым объяснением может быть его способность активировать PPAR- γ и, тем самым, участвовать в регуляции жирового и углеводного метаболизма вообще, а также в формировании МС (ИР) и сахарного диабета 2-го типа в частности. С другой стороны, во всех исследованиях, сравниваемых лечение на основе БРА и других антигипертензивных препаратов, был показан достоверный «антидиабетический» эффект. Особого внимания заслуживают данные исследования VALUE, в котором «антидиабетический» эффект валсартана проявился при сравнении с метаболически нейтральным амлодипином. Ряд экспертов высказывает мнение о том, что существуют другие пути влияния БРА на обменные процессы, и степень активации PPAR- γ при этом практически не имеет значения.

В то же время, имеется ряд публикаций, в которых показаны внутриклассовые различия препаратов БРА по влиянию на параметры углеводного обмена. Данные литературы о способности некоторых БРА (лосартан, валсартан, эпросартан, олмесартан, ирбесартан, кандесартан) непосредственно влиять на ИР имеют противоречивый характер: по одним данным чувствительность к инсулину увеличивается, по другим – достоверного влияния не выявлено [10, 11]. В отношении телмисартана данные литературы более однородны: препарат уменьшает ИР и улучшает параметры обмена глюкозы. Особый интерес представляют прямые сравнительные исследования различных БРА [7]. Так, в работе С. Vitale и соавторов (2005) показаны достоверные различия по влиянию телмисартана и лосартана на показатели метаболизма глюкозы у пациентов с АГ, МС и сахарным диабетом 2-го типа: лосартан был метаболически нейтральным, а телмисартан проявлял свойство к усилению секреции инсулина. Авторы напрямую связывают эти различия со способностью телмисартана активировать PPAR- γ . В исследовании LIFE было убедительно показано, что длительная терапия лосартаном способствует уменьшению числа развития новых случаев сахарного диабета по сравнению с контролем (атенолол). В то же время, благоприятные метаболические эффекты телми-

сартана по данным сравнительного анализа выглядят более убедительно, чем у других препаратов этого класса. Посредством блокады рецепторов ангиотензина II 1-го типа телмисартан уменьшает проявления АГ, клеточной пролиферации, воспаления, а также оксидантного стресса [19]. С другой стороны, вследствие активации PPAR- γ телмисартан уменьшает проявления ИР, дислипидемии, системного воспаления, пролиферации клеток, а, возможно, и оксидантного стресса [44, 45]. Указанные пути влияния телмисартана в результате тормозят процесс атерогенеза [40]. Следовательно, использование такого лекарственного агента с двойным механизмом действия, как у телмисартана, будет особенно эффективно у больных с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений. В настоящий момент в масштабном исследовании ONTARGET/TRANSCEND изучают возможность применения телмисартана для предотвращения развития сахарного диабета у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и значение его метаболических эффектов для профилактики кардиоваскулярных осложнений и смерти.

Выводы

1. Нарушение толерантности к глюкозе, нарушение уровня глюкозы натощак, а также наличие инсулинорезистентности наблюдали у 27,7 % пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом.

2. Прием атенолола у больных с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом приводил к увеличению уровня глюкозы плазмы крови при проведении перорального глюкозо-толерантного теста на 13,3 % в исходном состоянии и на 17,7 % через 2 ч, увеличению уровня инсулина плазмы на 49,8 % в исходном состоянии. В то же время прием фозиноприла приводил к увеличению в исходном состоянии уровня глюкозы на 6,9 % и инсулина на 18,5 %.

3. На фоне лечения телмисартаном у пациентов с метаболическим синдромом происходило улучшение чувствительности тканей к инсулину, что проявилось в уменьшении уровня инсулина крови натощак на 39,5 %, уменьшении индекса HOMA на 30,3 %.

Литература

1. Амосова Е.Н. Блокада рецепторов ангиотензина – новое направление в лечении артериальной гипертензии // Укр. кардіол. журн. – 1999. – № 4. – С. 87-91.
2. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направле-

- ния коррекции // Кардиология. – 2001. – № 3. – С. 4-9.
3. Перцева Н.О. Метаболический синдром у больных артериальной гипертензией // Матеріали XIV з'їзду терапевтів України. – К., 1998. – С. 217-218.
 4. Целуйко В.И., Чернышов В.А., Малая Л.Т. Метаболический синдром // Харьков. – 2002. – С. 10-16.
 5. Aleman G., Torres N., Tovar A.R. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in obesity and insulin resistance development // Rev. Invest. Clin. – 2004. – Vol. 56. – P. 351-367.
 6. Bakris G. Comparison of telmisartan vs. valsartan in the treatment of mild to moderate hypertension using ambulatory blood pressure monitoring // J. Clin. Hypertension. – 2002. – Vol. 4 (Suppl. 1). – P. 26-31.
 7. Bergman R.N., Beard J.C., Chen M. The minimal modeling method: assessment of insulin sensitivity and beta-cell function in vivo // Methods in diabetes research. Volume II: Clinical methods / Eds. W.L. Clark, J. Larner, S.L. Pohl. – N.Y.: John Wiley & Sons, 1980. – P. 15-34.
 8. Berne C., Pollare T., Lithell H. Effects of antihypertensive treatment on insulin sensitivity with special reference to ACE inhibitors // Diabetes Care. – 1991. – Vol. 14 (Suppl. 4). – P. 39-47.
 9. Bonora E. et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck Study // Diabetes. – 1998. – Vol. 47. – P. 1643-1649.
 10. Buranakitjaroen P., Phoojaroenchanachai M., Saravich S., Sangprasert P. The efficacy and tolerability of an angiotensin II receptor blocker, telmisartan, in Thai patients with mild to moderate essential hypertension // J. Med. Assoc. Thai. – 2002. – Vol. 85. – P. 968-977.
 11. Chen S., Noguchi Y., Izumida T. et al. A comparison of the hypotensive and hypoglycaemic actions of an angiotensin converting enzyme inhibitor, an AT1a antagonist and troglitazone // J. Hypertension. – 1996. – Vol. 14. – P. 1325-1330.
 12. Ferrannini E., Buzzigoli G., Bonadonna R. et al. Insulin resistance in essential hypertension // New Engl. J. Med. – 1987. – Vol. 317. – P. 350-357.
 13. Freytag F., Holwerda N.J., Karlberg B.E. et al. Long-term exposure to telmisartan as monotherapy or combination therapy: efficacy and safety // Blood Press. – 2002. – Vol. 11. – P. 173-181.
 14. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 106. – P. 453-458.
 15. Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E. et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study // New Engl. J. Med. – 2000. – Vol. 342. – P. 905-912.
 16. Gurnell M., Savage D.B., Krishna V. et al. The metabolic syndrome: peroxisome proliferator-activated receptor α and its therapeutic modulation // J. Clin. Endocrinology & Metabolism. – 2003. – Vol. 88. – P. 2412-2421.
 17. Haffner S.M. Insulin and blood pressure: fact and fancy? // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1992. – Vol. 76. – P. 541-543.
 18. Haffner S.M., Miettinen H., Gaskill S.P., Stern M.P. Metabolic precursors of hypertension // Arch. Intern. Med. – 1996. – Vol. 156. – P. 1994-2000.
 19. Haffner S.M., Kennedy E., Gonzales C. et al. A prospective analysis of the HOMA model: the Mexico City Diabetes Study // Diabetes Care. – 1996. – Vol. 19. – P. 1138-1141.
 20. Hanefeld M., Koehler C., Fuecker K. et al. Insulin secretion and insulin sensitivity pattern is different in isolated impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. The Risk Factor in Impaired Glucose Tolerance for Atherosclerosis and Diabetes Study // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 868-874.
 21. Hayashi T., Boyko E.J., Leonetti D.L. et al. Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance. A prospective study among Japanese Americans // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 650-655.
 22. He J., Klag M.J., Caballero B. et al. Plasma insulin levels and incidence of hypertension in african americans and whites // Arch. Intern. Med. – 1999. – Vol. 159. – P. 498-503.
 23. Henriksen E.J., Jacob S., Kinnick T.R. et al. Selective angiotensin II receptor antagonism reduces insulin resistance in obese Zucker rats // Hypertension. – 2001. – Vol. 38. – P. 884-890.
 24. Henry N. Ginsberg. Insulin resistance and cardiovascular disease // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 106. – P. 453-458.
 25. Higashiura K., Ura N., Takada T. et al. The effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and an angiotensin II receptor antagonist on insulin resistance in fructose-fed rats // Amer. J. Hypertension. – 2000. – Vol. 13. – P. 290-297.
 26. Jayagopal V., Kilpatrick E.S., Jennings P.E. et al. Biological variation of homeostasis model assessment-derived insulin resistance in type 2 diabetes // Diabetes Care. – 2002. – Vol. 25. – P. 2022-2025.
 27. Kahn B.B., Flier J.S. Obesity and insulin resistance // J. Clin. Invest. – 2000. – Vol. 106. – P. 473-481.
 28. Kashiwabara H., Inaba M., Maruno Y. et al. Insulin levels during fasting and the glucose tolerance test and Homa's index predict subsequent development of hypertension // J. Hypertension. – 2000. – Vol. 18. – P. 83-88.
 29. Landsberg L. Insulin resistance and hypertension // Clin. Exp. Hypertension. – 1999. – Vol. 21. – P. 885-894.
 30. Landsberg L. Insulin sensitivity in the pathogenesis of hypertension and hypertensive complications // Clin. Exp. Hypertension. – 1996. – Vol. 18. – P. 337-346.
 31. Lewis G.F., Carpentier A., Adeli K., Giacca A. Disordered fat storage and mobilization in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes // Endocrine Rev. – 2002. – Vol. 23. – P. 201-229.
 32. Liese A.D., Mayer-Davis E.J., Chambless L.E. et al. Elevated fasting insulin predicts incident hypertension: the ARIC study: Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators // J. Hypertension. – 1999. – Vol. 17. – P. 1169-1177.
 33. Lind L., Berne C., Lithell H. Prevalence of insulin resistance in essential hypertension // J. Hypertension. – 1995. – Vol. 13. – P. 1457-1462.
 34. Mancía G., Facchetti R., Bombelli M. et al. Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA Population // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P. 1072.
 35. Nagaretani H., Nakamura T., Funahashi T. et al. Visceral fat is a major contributor for multiple risk factor clustering in Japanese men with impaired glucose tolerance // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24. – P. 2127-2133.
 36. O'Shaughnessy I.M., Kotchen T.A. Epidemiologic, physiologic, and clinical implications of hypertension and insulin resistance // Curr. Opin. Cardiol. – 1993. – Vol. 8. – P. 757-764.
 37. Paolisso G., Tagliamonte M.R., Gambardella A. et al. Losartan mediated improvement in insulin action is mainly due to an increase in non-oxidative glucose metabolism and blood flow in insulin-resistant hypertensive patients // J. Hum. Hypertension. – 1997. – Vol. 11. – P. 307-312.
 38. Piero G., Schianca C., Rossi A. et al. The significance of impaired fasting glucose versus impaired glucose tolerance // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 1333-1337.
 39. Rao R.H. Effects of angiotensin II on insulin sensitivity and fasting glucose metabolism in rats // Amer. J. Hypertension. – 1994. – Vol. 7. – P. 655-660.
 40. Reaven G. Metabolic syndrome // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 286.
 41. Reaven G.M., Hoffman B.B. A role for insulin in the aetiology and course of hypertension // Lancet. – 1987. – Vol. 2. – P. 435-437.
 42. Reaven G.M., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathetic-adrenal system // New Engl. J. Med. – 1996. – Vol. 334. – P. 374-381.
 43. Resnick H.E., Jones K., Ruotolo G. et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians: The Strong Heart Study // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 861-868.
 44. Richey J.M., Ader M., Moore D., Bergman R.N. Angiotensin II induces insulin resistance independent of changes in interstitial

- insulin // Amer. J. Physiol. – 1999. – Vol. 277. – P. 920-926.
45. Rippin J., Bain S.C., Barnett A.H. Rationale and design of diabetics exposed to telmisartan and enalapril (DETAIL) study // J. Diabetes Complications. – 2002. – Vol. 16. – P. 195-200.
46. Steil G.M., Volund A., Kahn S.E., Bergman R.N. Reduced sample number for calculation of insulin sensitivity and glucose effectiveness from the minimal model: suitability for use in population studies // Diabetes. – 1993. – Vol. 42. – P. 250-256.
47. Suzuki M., Kimura Y., Tsushima M., Harano Y. Association of insulin resistance with salt sensitivity and nocturnal fall of blood pressure // Hypertension. – 2000. – Vol. 35. – P. 864-868.
48. Suzuki H., Fukushima M., Usami M. et al. Factors responsible for development from normal glucose tolerance to isolated postchallenge hyperglycemia // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 1211-1215.
49. Takehide O., Tomoichiro A., Katsuyuki A. et al. Angiotensin II-induced insulin resistance is associated with enhanced insulin signaling // Hypertension. – 2002. – Vol. 40. – P. 872.
50. Tripathy D., Wessman Y., Gullstrom M. et al. Importance of obtaining independent measures of insulin secretion and insulin sensitivity during the same test. Results with the Botnia clamp // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 1395-1401.
51. Tschritter O., Fritsche A., Shirkavand F. et al. Assessing the shape of the glucose curve during an oral glucose tolerance test // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26. – P. 1026-1033.
52. Velliquette R.A., Ernberger P. Contrasting metabolic effects of antihypertensive agents // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2003. – Vol. 307. – P. 1104-1111.

Поступила 02.11.2005 г.

The impact of antihypertensive medications of different classes on the state of insulin resistance in patients with arterial hypertension combined with metabolic syndrome

Yu.N. Sirenko, O.L. Rekovets, S.Yu. Savitskiy

The aim of the study was to compare the impact of therapy by different classes of antihypertensive medicines (e.g. beta-adrenoblockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists) on glucose and lipid metabolism in subjects with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS). This research included 83 subjects with AH and MS. Subjects with diabetes mellitus were excluded from the study. The insulin resistance was determined by means of HOMA index >2,5. All the subjects underwent two-hour oral glucose tolerance test (OGTT). After the initial examination the subjects were divided into three groups. The first group of subjects received atenolol 50–100 mg daily, the second group received fosinopril 20–40 mg daily, the third – telmisartan 40–80 mg daily. In case during the first month of treatment the target level of blood pressure (BP) <140/90 mmHg wasn't achieved, hydrochlorothiazide 25 mg daily was added. The observation period lasted 6 months. The average age of the subjects was (51,2±0,69) yrs, body mass index (32,9±0,35) kg/ml. The initial level of average office systolic and diastolic BP in the group was (163,2±0,9) mm Hg and (97,8±0,7) mm Hg, respectively. By the end of the treatment the decrease of the BP according to the office measurement results, as well as by BP ambulatory monitoring was similar in each group. During OGTT we revealed divergences in glucose tolerance and fasting glucose level in 23 subjects (27,7 %) with AH and MS. Insulin resistance (HOMA index >2,5) was diagnosed in 27,7 % subjects with AH and MS. The treatment with atenolol in subjects with AH and MS led to increase of the blood plasma glucose level during OGTT by 13,3 % at the initial stage and by 17,7 % after 2 hours, as well as to increase of the plasma insulin level by 49,8 % at the initial stage. At the same time the treatment with fosinopril led to the increase of glucose level by 6,9 % and insulin by 18,5 % at the initial stage. During treatment with telmisartan we observed the improvement of tissue insulin sensitivity in subjects with MS, which was shown by decrease of blood fasting insulin level by 39,5 %, and HOMA index by 30,3 %.