

Коморбідність гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу — актуальна проблема сучасної медицини

У статті представлено основні уявлення про механізми розвитку коморбідної патології — гіпертонічної хвороби й цукрового діабету 2 типу. Наведено дані про терапевтичну ефективність різних класів сучасних лікарських препаратів, що застосовуються в пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2 типу.

Ключові слова:

гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2 типу, інсулінорезистентність, генетичні маркери, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція.

Есенціальна артеріальна гіпертензія (АГ), або гіпертонічна хвороба (ГХ), — одне з найпоширеніших захворювань у Європі, яке становить близько 30 % у загальній популяції [8, 10, 38]. При цьому ГХ діагностується у 50–80 % хворих на цукровий діабет 2 типу (ЦД 2), що значно збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень (ССУ) [22, 23, 29]. ЦД 2 — це важлива медико-соціальна проблема, яка належить до пріоритетів національних систем охорони здоров'я майже в усіх країнах світу [5, 9, 24]. ЦД 2 виступає одним з основних незалежних чинників ризику серцево-судинної патології, яка в більшості випадків визначає прогноз, зокрема для життя, у хворих цієї категорії. Близько 75 % хворих на ЦД 2 помирають від ССУ, у тому числі від серцевої недостатності (СН) [10, 19, 25].

Коморбідність ГХ і ЦД 2 — це особливо серйозна проблема, що пов'язано з більш раннім розвитком ураження органів-мішеней і наступними серцево-судинними катастрофами [9, 18, 38]. Встановлено, що підвищення систолічного артеріального тиску (АТ) на кожні 10 мм рт. ст. у хворих на ЦД 2 збільшує ризик розвитку ССУ на 20 % [18, 19, 46]. Наявність АГ при ЦД 2 підвищує ризик не лише макросудинних (ішемічна хвороба серця (ІХС), СН, інсульт), а й мікросудинних (діабетична нефропатія, ретинопатія) ускладнень [8, 9, 22].

Дослідження останніх років показали, що патогенетичні механізми, які зумовлюють розвиток АГ, інсулінорезистентності (ІР) та ЦД 2, багато в чому перекликаються і призводять до прогресування захворювань та розвитку ускладнень [18, 27, 29].

В експериментальних і клінічних дослідженнях встановлено, що наявність ЦД 2 негативно впливає на функцію міокарда, навіть за відсутності атероматозних уражень коронарних судин. Порушення функції серця при ЦД 2 перебігає у вигляді СН та субклінічних порушень скорочувальної здатності лівого шлуночка (ЛШ) [8, 24, 39]. Ці спостереження дали змогу вважати, що ЦД 2 слугує причиною специфічної кардіоміопатії.

Гіперінсулінемія та ІР належать до факторів, що визначають частоту розвитку ССУ при ЦД 2. Так, високий рівень інсуліну в сироватці крові розглядається як незалежний чинник ризику виникнення інфаркту



**О.М. Біловол¹,
А.С. Шалімова²,
М.М. Кочуєва²**

¹ Харківський національний медичний університет

² Харківська медична академія післядипломної освіти

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

Шалімова Анна Сергіївна
к. мед. н., докторант кафедри
терапії та нефрології

61176, м. Харків, вул. Корчагинців, 58
Тел. (057) 337-19-70
E-mail: annashalimova@yandex.ru

Стаття надійшла до редакції
24 січня 2014 р.

міокарда та інших ускладнень ІХС [7, 10, 39, 45]. У численних дослідженнях встановлено, що інсулін може безпосередньо прискорювати розвиток атеросклеротичних процесів. Гіперінсулінемія корелює з іншими чинниками ризику (індекс маси тіла (ІМТ), ожиріння абдомінального типу, АГ, збільшення вмісту тригліцеридів та ін.) розвитку захворювань серцево-судинної системи (ССС) [16, 27, 48].

ІР (згідно з Homeostatic Model Assessment — НОМА ІР > 2,77) нині розглядається не тільки як провідна ланка в розвитку ЦД 2 та його ускладнень, а також як компонент, що бере участь у патогенезі атеросклерозу, АГ, синдрому склерокістозних яєчників і деяких інших захворювань [19, 24, 45]. Причини ІР при ЦД 2 гетерогенні. У розвитку ІР чітко простежується наявність двох її компонентів: генетичного (спадкового) і набутого [20, 30, 40].

Незважаючи на те, що ІР має чітку генетичну схильність, досі не ідентифіковано точні генетичні порушення, які лежать в її основі, що свідчить про полігенний характер ІР. Встановлено близько 15 генів-кандидатів для ІР, серед них гени, що беруть участь у регуляції метаболізму глюкози й ліпідів (мутації субстрату інсулінового рецептора, глікогенсинтетази, гормончутливої ліпази, β_3 -адренорецепторів, ліпопротеїдліпази, фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), роз'єднувального протеїну UCP-1) [20, 29, 30].

Останніми роками велику увагу науковці приділяють дослідженню поліморфізму пероксисомальних проліфератор-активаційних рецепторів (peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR α , PPAR β/δ , PPAR γ)) — транскрипційних факторів з родини ядерних гормональних рецепторів, які керують активністю багатьох генів і виступають центральними регуляторами ліпідного та вуглеводного обміну, розвитку й диференціації жирової тканини, модуляторами експресії генів у багатьох тканинах — адипоцитах, епітеліальних клітинах, гладеньких м'язах, ендотелії судин [1—3, 38].

Водночас встановлено, що, крім рецепторних, існує значна кількість пострецепторних механізмів, які беруть участь як у генезі ІР, так і в розвитку ЦД 2 [38, 39, 41]. Дослідження показали, що при ЦД 2 відзначається як зниження кількості та афінності рецепторів до інсуліну, так і порушення інсулінорецепторної взаємодії, що супроводжується посиленням клінічних виявів ІР та відновленням цих порушень майже до норми при зниженні маси тіла [39, 45, 46]. Ініціація передачі гормонального сигналу інсуліну починається з фосфорилування р-субодиниці інсулінового рецептора тирозинкіназою.

Фосфорилування, а потім і автофосфорилування рецептора інсуліну необхідне для наступних етапів пострецепторної дії інсуліну і, зокрема, для активування і транслокації глюкозних транспортерів (GLUT), найважливіший з яких — GLUT-4. Експресія цього транспортера відбувається у скелетних м'язах, міокарді та жировій тканині. Доведено, що глікозилювання або зменшення транслокації GLUT-4 супроводжується розвитком ІР [41, 46].

Враховуючи багатокомпонентність порушень і єдність деяких патогенетичних ланок при ГХ і ЦД 2, значну увагу науковці приділяють також вивченню механізмів розвитку і прогресування АГ.

За даними дослідників, АГ розглядається як мультифакторне захворювання, провідне місце в патогенезі якого належить активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), де центральною ланкою виступає ангіотензин II (АТ-II) [11, 26, 40]. Спадкові чинники ризику найбільш значущі серед предикторів АГ й визначають розвиток, перебіг і прогноз захворювання. У низці досліджень встановлено, що поліморфізм генів здійснює більший вплив на перебіг і ускладнення АГ, ніж на її розвиток. Вивченню генетичного поліморфізму ключових компонентів РААС (реніну, ангіотензиногену, ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ)) присвячено значну кількість досліджень [28, 47].

На сьогодні залишаються дискутованими та активно вивчаються деякі положення відносно експресії і поліморфізму різних генів АГ та їх зв'язку з рівнем АТ, ступенем ураження основних органів-мішеней — серця, нирок, судин головного мозку. Серед генетичних чинників найбільш вивчені гени системи РААС — реніну, АПФ, ангіотензиногену, рецепторів до АТ-II, альдостерону й альдостеронсинтази [11, 27, 37].

Відомо, що АПФ — одна з ключових ланок підтримки рівноваги між факторами вазоконстрикції і вазодилатації, а отже, регуляції судинного тону. АПФ здійснює інактивацію брадікініну до неактивних метаболітів. Брадікінін належить до стимуляторів виділення ендотелієм оксиду азоту (NO) — основного ендотеліального чинника релаксації [26, 33, 44]. Цим пояснюється підвищений інтерес до вивчення ролі поліморфізму гена АПФ (ACE) в генезі АГ та інших захворювань ССС.

Доведено, що одним з генетичних факторів, що сприяють розвитку АГ, є інсерційно-делеційний (I/D) поліморфізм гена ACE у 16-му інтроні хромосоми 17q23, який полягає або у відсутності (deletion, D), або в наявності (insertion, I) фрагмента ДНК розміром 287 нуклеотидних пар. Біохімічні вияви генотипу DD: підвищення рів-

ня та активності АПФ, рівня АТ-II, зниження рівня брадикініну й чутливості до натрію, ІР. До фенотипічних виявів цього генотипу належать: АГ, гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ), частіший розвиток і ускладнений перебіг уражень нирок, високий ризик раптової смерті [26, 34, 37]. За даними Г.В. Дзяка і співавт., особливість хворих з DD-поліморфізмом гена ACE — це взаємозв'язок між високою масою міокарда ЛШ і варіабельністю АТ у нічний час [11]. Водночас у дослідженнях В.Й. Целуйко доведено, що алель І і генотип ІІ гена ACE, навпаки, слугують чинниками, які захищають від АГ [26].

Дослідження останніх років показали, що причиною схильності до АГ можуть стати мутаційні алелі гена рецептора АТ-II [11, 36]. Нині описано 4 основних види рецепторів АТ-II. Найцікавіші рецептори АТ-II 1 типу (AGTR1), які розташовані на ендотелії судин і опосередковують усі основні серцево-судинні ефекти ангіотензину. АТ-II — один із найпотужніших вазоконстрикторів, що визначає його роль у патогенезі АГ. Через AGTR1 опосередковується індукція росту клітин. Встановлено, що вплив АТ-II на цей підтип рецепторів опосередковує збільшення експресії таких чинників проліферації, як тромбоцитозалежного фактора росту й основного фактора росту фібробластів, а також антипроліферативного фактора — трансформувального фактора росту b1 [36, 47]. Останні дослідження показали, що АТ-II викликає також індукцію ендотеліну-1 та інсуліноподібного фактора росту. Таким чином, зміни експресії або структури AGTR1 за рахунок поліморфізму його гена можуть призводити до змін у регуляції судинного тонуусу або проліферації елементів судинної стінки, тому ген AGTR1 розглядається як один з генів-кандидатів, пов'язаних із патологією ССС. Встановлено також, що збільшення експресії гена AGTR1 спостерігається при гіперінсулінемії та надмірному сольовому навантаженні [36, 45, 47].

У дослідженнях А.Ю. Майорова встановлено, що в носіїв гомозиготних поліморфних генотипів ACE (I/I), CIP-1 у кодоні 972 (R/R), поліморфізму гена β_3 -адренорецепторів у кодоні 64, поліморфізму Pro12Ala гена PPAR γ відзначається зниження рівня чутливості до інсуліну на 30–50 % [18].

Доведено, що генетична схильність до АГ виявляється під впливом чинників зовнішнього середовища — висококалорійного харчування, надмірного споживання жирів і низької фізичної активності. Ці середовищні фактори сприяють розвитку і прогресуванню компонентів метаболічного синдрому при ГХ за рахунок порушення

експресії генів, що контролюють проведення сигналу інсуліну, поліморфних ліпідних порушень, дефектів ферментів метаболізму глюкози (GLUT-1 і 4) [29, 37, 40].

За сучасними даними, однією з ключових ланок у патогенезі АГ є дисфункція ендотелію. Встановлено, що маркери дисфункції ендотелію достовірно вищі в осіб з обтяженою спадковістю щодо АГ [15, 33, 44].

Багато дослідників зараховують серцево-судинну патологію до захворювань вільнорадикальної природи. Нині активація вільнорадикальних окислювальних процесів і розвиток оксидантного стресу визнається одним з найважливіших патогенетичних механізмів серцево-судинних захворювань [9, 23, 45]. Підвищена продукція вільних радикалів сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції з порушенням співвідношення впливу вазоактивних речовин та факторів з перевагою вазоконстрикторних ефектів. Активність вільнорадикальних окислювальних процесів оцінюється за вмістом у сироватці крові проміжних і кінцевих продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) — дієнових кон'югатів, малонового діальдегіду й шиффових основ [9, 35, 44]. Ефективність антиоксидантного захисту оцінюється за змінами активності супероксиддисмутази, яка зв'язує активні форми кисню з утворенням перекису водню, глутатіонпероксидази, котра редукує ліпідні гідропероксида за рахунок окислення глутатіону, глутатіонредуктази, яка відновлює глутатіон шляхом окислення НАДФН, та одного з основних антиоксидантних ферментів — каталази, що деструє перекиси в ліпідні гідропероксида [14, 15, 45]. Результати клінічного дослідження KUNGS HOLMEN показали, що ІР на тлі ЦД 2 нормалізується при нормалізації ПОЛ [33, 44].

Активно вивчаються також інші показники, що характеризують функцію ендотелію, зокрема інтерлейкіни (ІЛ-6 та ІЛ-10), ФНП- α . Дані епідеміологічних і генетичних досліджень свідчать про зв'язок підвищеного рівня ІЛ-6 з ІР та вказують на те, що підвищений його вміст у крові слугує одним із прогностичних маркерів розвитку ЦД 2 [4, 42, 44]. Встановлено, що концентрація ІЛ-6 в плазмі прямо пропорційна ступеням ожиріння і втраті чутливості тканин до інсуліну, а зменшення маси тіла в пацієнтів супроводжується суттєвим зниженням концентрації ІЛ-6 як у плазмі, так і в жировій тканині [4, 42]. Доведено, що прозапальні цитокіни й вільні жирні кислоти (ВЖК) можуть бути причиною порушень у функціонуванні інсуліносекреторних клітин. Так, встановлено, що ФНП- α сприяє

розвитку ІР і може розглядатися як ранній маркер ЦД 2 [38, 42].

Дані епідеміологічних досліджень свідчать про те, що близько 80–90 % хворих на ЦД 2 мають надлишкову масу тіла або ожиріння. Так, при ожирінні І ступеня ризик ЦД 2 збільшується у 2 рази, II ступеня — у 5 разів, III ступеня — більше ніж у 10 разів. Особливу роль відіграє розподіл жиру [7, 12, 38]. Абдомінальне вісцеральне відкладення жиру пов'язане з порушенням толерантності до глюкози та ІР незалежно від маси тіла [38, 48].

На сьогодні є всі підстави вважати, що жирова тканина становить собою один з ендокринних органів, який виступає місцем синтезу значної кількості гормонів і біологічно активних пептидів [7, 45]. Існують докази, що деякі синтезовані жировою тканиною речовини здатні погіршувати передачу інсулінового сигналу й викликати ІР уже на ранніх етапах, на стадії переддіабету. Встановлено, що у вісцеральній жировій тканині підвищена секреція біологічно активних пептидів і гормонів, які підсилюють ІР, та одночасно знижена екскреція гормону адипонектину, котрий знижує ІР [40, 45].

Таким чином, враховуючи багатокомпонентність порушень у різних системах організму при ГХ у поєднанні із ЦД 2, не викликає сумніву, що зазначені пацієнти становлять собою групу високого ризику розвитку ССУ і потребують призначення препаратів, які запобігають їх розвитку. Тому активну увагу дослідники приділяють медикаментозній стратегії ведення хворих з АГ і ЦД 2.

Згідно з Наказом МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу», пріоритет серед цукрознижувальних препаратів мають засоби з мінімальним ризиком гіпоглікемії, особливо у груп високого ризику [21]. Найбільш вивченим з погляду безпеки й ефективності застосування залишається метформін, який не викликає гіпоглікемії і збільшення маси тіла, що важливо для пацієнтів з надлишковою масою тіла й ожирінням. Метформін, окрім цукрознижувального, має додаткові позитивні ефекти — кардіопротективний і гіполіпідемічний [21, 32, 49].

Щодо комбінованої терапії цукрознижувальними препаратами, найчастіше застосовується поєднання метформіну та препарату сульфонілсечовини. Дослідження ADVANCE, в якому як цукрознижувальний препарат використовували гліклазид, показало зниження ризику мікросудинних ускладнень (переважно нефропатії), а також була виявлена тенденція до зниження

макросудинного ризику. Доведено, що гліклазид забезпечує пряму превентивну дію на ССС, пов'язану головним чином з унікальним антиоксидантним ефектом, що призводить до пригнічення окислення ліпопротеїдів низької щільності та зменшення вироблення вільних радикалів. На відміну від інших похідних сульфонілсечовини, гліклазид відновлює ранній пік інсуліносекреції і запобігає надлишковому викиду інсуліну в другій фазі секреції, завдяки чому ризик розвитку гіпоглікемії на тлі прийому препарату мінімальний. Крім того, препарат зберігає нейтральність щодо маси тіла [21, 32].

Дослідження останніх років показали можливість застосування інгібіторів дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) і агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду (ГПП-1) при подвійній терапії з метформіном. Ці препарати особливо показані пацієнтам з надлишковою масою тіла й ожирінням [32, 49]. Крім того, пацієнтам без СН додатково до метформіну може бути призначений препарат тіазолідиндіонового ряду — піоглітазон, який також належить до селективних PPAR γ -агоністів, покращує чутливість тканин до інсуліну, знижує секрецію ВЖК, прозапальних цитокінів, підвищує утворення адипонектину [17, 21]. Проте існують суперечки щодо безпечності застосування нових класів цукрознижувальних препаратів, особливо в пацієнтів із супутньою СН [17, 25, 48].

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (червень 2013 р.) щодо цільового рівня АТ у хворих на ЦД 2, антигіпертензивне лікування повинно починатися при цільовому АТ $\geq 140/80$ мм рт. ст. Цілі систолічного АТ (САТ), які традиційно рекомендувалися при ЦД 2 (тобто < 130 мм рт. ст.), базувалися на епідеміологічних доказах, а не на даних рандомізованих клінічних випробувань, крім того, такі рівні АТ було дуже важко досягти в більшості пацієнтів. У дослідженні ACCORD BP було перевірено гіпотезу щодо додаткової користі у зменшенні кількості серцево-судинних подій у пацієнтів із ЦД 2 при цільовому САТ < 120 мм рт. ст., у результаті якого не було виявлено жодного покращення в первинній кінцевій точці при зростанні побічних ефектів лікування [6, 31]. Тому були переглянуті цільові рівні АТ при ЦД 2. На підставі наведених даних European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice в Наказі МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. рекомендовані такі цільові рівні АТ: у пацієнтів із ЦД 2 — $< 140/80$, у пацієнтів із ЦД 2 з порушеннями функцій нирок (мікро- або макроальбумінурією, ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м²), регіонопатією, кардіоваскулярними та церебровас-

кулярними захворюваннями — < 130/80 мм рт. ст. [21, 31].

Антигіпертензивні препарати, що призначаються пацієнтам із ЦД 2, повинні мати високу ефективність у зниженні АТ при мінімальній кількості побічних ефектів, не порушувати вуглеводний і ліпідний обміни, володіти органопро- тективними властивостями [7, 13, 43]. Саме інгібітори АПФ (ІАПФ) рекомендовані як препарати першої лінії в пацієнтів із ЦД 2 і АГ [21]. ІАПФ здатні відновлювати нейрогуморальну регуляцію в організмі через вплив на РААС, симпато-адреналову й калікреїн-кінінову системи [31, 43]. ІАПФ також позитивно впливають на функціональний стан ендотелію при АГ, що доведено в багатоцентричних дослідженнях (HOPE, DETAIL, BENDICT, ALLHAT та ін.).

Серед препаратів, які впливають на іншу ланку РААС, слід виокремити антагоністи рецепторів АТ—II (АРА—II). За даними багатоцентричних досліджень, АРА—II, подібно до ІАПФ, окрім антигіпертензивної, мають також кардіо- та ренопротективну дію (LIFE, IRMA, HOPE, RENAAL, VALUE та ін.) [17, 19, 31]. АРА—II покращують ліпідно-гормональний баланс жирової тканини й можуть підвищувати концентрацію адипонектину, який циркулює [22, 23]. Крім того, встановлено, що деякі АРА—II першого типу, зокрема телмісартан, є також помірними агоністами PPAR γ . Цей препарат має низку переваг перед класичними агоністами PPAR γ — глітазонами: не сприяє затримці рідини, не провокує периферичні набряки та не призводить до прогресування СН [32, 45]. Тому доцільне введення сартанів до схем антигіпертензивної терапії пацієнтів з коморбідною патологією — ГХ та ЦД 2.

Для ефективного зниження АТ при ЦД 2 зазвичай необхідне комбіноване лікування. ІАПФ або АРА—II мають бути завжди включені, тому що доведено їх захисний ефект проти виникнення і прогресування нефропатії [21, 31, 32]. До препаратів, які можуть бути застосовані в комбінації з ІАПФ або АРА—II при ЦД 2, належать також блокатори кальцієвих каналів (БКК), діуретики та бета-адреноблокатори (БАБ) [17, 21].

У Наказі МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. та рекомендаціях ESH/ESC від 15.06.2013 р. зазначено, що тіазидні діуретики і БКК можуть

бути додані до РААС-блокаторів за недостатнього зниження АТ на ІАПФ або сартанах [21]. Результати численних багатоцентричних досліджень (STOP-Hypertension-2, INSIGHT, ELSA, PREVENT, ASCOT-BPLA, VALUE, SHELL) показали, що БКК не мають негативного впливу на вуглеводний і ліпідний обмін (метаболічно нейтральні), однак вибір препаратів із цієї групи при ЦД 2 визначається не лише їх антигіпертензивною активністю, а й здатністю до органопро- текції [32, 45].

У разі призначення БАБ пацієнтам із ЦД 2 можна очікувати небажаного впливу на показники вуглеводного обміну за рахунок зниження секреції інсуліну, зменшення периферичного інсуліно- залежного захоплення глюкози, підвищення ІР [38, 46]. Проте відповідно до даних клінічних досліджень застосування БАБ у хворих на ЦД 2 за наявності СН зазвичай поліпшує прогноз, зменшує клінічні вияви СН. Аналіз підгруп хворих на ЦД 2, які входили в багатоцентричні дослідження із СН, показав, що БАБ знижують смертність і полегшують симптоматику СН тією ж мірою, що й у хворих без ЦД 2 (MERIT-HF, CIBIS II, COPERNICUS, COMET, GEMINI).

Дані проведених досліджень свідчать про важливість корекції ліпідного профілю в пацієнтів з АГ і ЦД 2. Позитивні плейотропні ефекти статинів поряд з їх гіполіпідемічною дією відіграють важливу роль у поліпшенні функціонального стану ендотелію, зниженні активності запалення й ремоделювання судинної стінки [12, 23, 41].

Таким чином, наявність великої кількості хворих на ГХ у поєднанні з ЦД 2 типу потребує виокремлення цієї проблеми в самостійний напрямок та її подальшого дослідження науковцями.

Перспективи подальших досліджень. Слід зазначити, що проблема дослідження різних патогенетичних ланок формування й медикаментозної корекції коморбідної патології — ГХ та ЦД 2 — потребує подальшого вивчення для отримання відповідей на питання, якою повинна бути терапевтична тактика для досягнення антигіпертензивного ефекту, корекції вуглеводного й ліпідного профілів, відновлення функції ендотелію, а отже, і зниження ризику серцево-судинних катастроф.

Список літератури

1. Бабак О.Я., Андреева А.О. Гормональні зміни в жировій тканині хворих на гіпертонічну хворобу й ожиріння // Укр. терапевт. журн.— 2013.— № 1.— С. 63—67.
2. Бабак О.Я., Фадєєнко Г.Д., Ярмиш Н.В. та ін. Вплив поліморфізму гена PPARG на клінічні вияви хвороби у пацієнтів з інсулінорезистентністю та артеріальною гіпертензією // Укр. терапевт. журн.— 2010.— № 2.— С. 12—17.
3. Бабак О.Я., Фадєєнко Г.Д., Ярмиш Н.В. та ін. Залежність змін показників вуглеводного обміну та антропометричних показників від генотипу гена рецептора AT1R у хворих на артеріальну гіпертензію в поєднанні з інсулінорезистентністю // Укр. терапевт. журн.— 2011.— № 2.— С. 20—25.
4. Беловол А.Н., Кравчун П.П. Активність фактора некроза опухлими-α і інтерлейкіна-6 в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа // Ліки України.— 2010.— № 8 (144).— С. 101—103.
5. Беловол А.Н., Школьник В.В., Немцова В.Д. Новые подходы к лечению больных гипертензивной болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2 типа // Укр. терапевт. журн.— 2012.— № 2.— С. 32—38.
6. Бильченко А.В. Новые европейские рекомендации ESH/ESC 2013 по лечению артериальной гипертензии // Здоров'я України.— 2013.— № 3 (28).— С. 10—11.
7. Біловол О.М., Школьник В.В., Андреева А.О. Роль порушення вуглеводного та ліпідного обміну в формуванні метаболічних змін у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2 типу та їх корекція за допомогою комбінації інгібіторів АПФ та тiazидоподібних діуретиків // Укр. терапевт. журн.— 2011.— № 3.— С. 34—37.
8. Бойцов С.А., Уринский А.М., Кузнецов Р.Л., Поздняков Ю.М. Структура факторов риска, пораженных органов-мишеней и метаболіческих изменений у больных артериальной гипертензией в различных возрастных группах // Кардиология.— 2009.— № 4.— С. 19—24.
9. Братусь В.В., Талаева Т.В., Шумаков В.А. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболіческий синдром: фундаментальные и клинические аспекты.— К.: Четверта хвиля, 2009.— 416 с.
10. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия.— М.: Мед. информ. агентство, 2006.— С. 74—75.
11. Дзяк Г.В., Колесник Т.В. Генотипические «ансамбли» полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензивной системы у больных с гипертензивной болезнью // Укр. кардіол. журн.— 2008.— № 2.— С. 37—43.
12. Журавлева Л.В., Ильченко И.А., Лопина Н.А. Оптимальные варианты гипотензивной терапии у больных гипертензивной болезнью и ишемической болезнью сердца на фоне сахарного диабета 2 типа // Укр. терапевт. журн.— 2012.— № 2.— С. 47—52.
13. Журавлева Л.В., Кривоносова Е.М., Котовщикова Н.Н. Медикаментозная терапия артериальной гипертензии у больных с сопутствующей патологией // Експериментальна і клінічна медицина.— 2009.— № 2.— С. 82—88.
14. Журавлева Л.В., Лопина Н.А. Лечение артериальной гипертензии у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска с коморбидной патологией // Укр. мед. часопис.— 2011.— № 6.— С. 66—70.
15. Занозина О.В., Боровков Н.Н., Щербатюк Т.Г. Свободно-радикальное окисление при сахарном диабете 2 типа: источники образования, составляющие патогенетические механизмы токсичности // СТМ.— 2010.— № 3.— С. 104—112.
16. Ковалева О.Н., Виноградова С.В., Кравченко Н.А. Влияние полиморфизма генов адренорецепторов на развитие ожирения и метаболіческих нарушений (обзор литературы) // Журн. Академії медичних наук України.— 2008.— № 3.— С. 450—469.
17. Кравчун Н.А., Караченцев Ю.И., Казаков А.В. и др. Современная терапия сахарного диабета 2 типа с использованием фармакоэкономического анализа // Проблемы эндокринной патологии.— 2011.— № 3.— С. 5—10.
18. Майоров А.Ю. Инсулинорезистентность в патогенезе сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет.— 2011.— № 1.— С. 35—43.
19. Маньковский Б.Н. Новое руководство по лечению сахарного диабета 2 типа — что изменилось, в чем значение для клинической практики? // Диабет. Ожирение. Метаболіческий синдром.— 2012.— № 1.— С. 31—36.
20. Милославский Д.К., Снегурская И.А., Литвинова О.Н. и др. Генетические маркеры при эссенциальной артериальной гипертензии, ассоциированной с проявлениями метаболіческого синдрома // Медицина сьогодні і завтра.— 2010.— № 2—3 (47—48).— С. 99—107.
21. Наказ МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р. «Уніфікований клінічний протокол первинної і вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Цукровий діабет 2 типу».
22. Недогода С.В. Ожирение и артериальная гипертензия: теория и практика выбора оптимального гипотензивного препарата.— М., 2012.— 80 с.
23. Сиренко Ю.Н. Гипертензивная болезнь и артериальные гипертензии.— К.: Заславский О.Ю., 2011.— 287 с.
24. Сиренко Ю.М., Рековец О.Л., Савицький С.Ю. Метаболічний синдром у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та метаболічні ефекти різних антигіпертензивних препаратів // Артеріальна гіпертензія & Клинические исследования.— 2010.— Т. 12, № 4.— С. 40—43.
25. Тронько Н.Д., Маньковский Б.Н. Государственная программа // Цукровий діабет. Лікування та діагностика.— 2011.— № 1.— С. 58—59.
26. Целуйко В.И., Пелецкая О.В. Влияние I/D полиморфизма гена АПФ на антигипертензивную эффективность ингибиторов АПФ и сартанов у больных с артериальной гипертензией // Серце і судини.— 2008.— № 4.— С. 47—53.
27. Чернишов В.А., Єрмаков І.І., Белозьорова С.В. та ін. Вплив спадкових факторів на наявність і вираженість компонентів метаболічного синдрому у хворих з артеріальною гіпертензією // Укр. кардіол. журн.— 2006.— № 4.— С. 27—32.
28. Шевченко О.В., Решетько О.В., Киселев А.Р. и др. Влияние генетических полиморфизмов на эффективность лозартана у больных эссенциальной артериальной гипертензией // Бюл. медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150).— 2012.— Т. 2.— № 8.— С. 598—600.
29. Штандель С.А., Барилляк И.Р., Кравчун Н.А. и др. Изучение генетической детерминации основных клинических компонентов метаболіческого синдрома // Цитология и генетика.— 2010.— Т. 44, № 1.— С. 57—64.
30. Яблучанский Н.И., Даценко Е.Г., Крайз И.Г. Наследственные факторы риска артериальной гипертензии: обзор // Укр. кардіол. журн.— 2004.— № 1.— С. 117—121.
31. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart Journal.— Vol. 34, Iss. 28.— P. 2159—2219.
32. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes 2011 // Diabetes Care.— 2011.— Vol. 34 (Suppl. 1).— P. 11—61.
33. Ansar H., Mazloom Z., Kazemi F. et al. Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients // Saudi Med. J.— 2011.— Vol. 32.— P. 584—588.
34. Celik O., Yesilada E., Hascali S. et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and risk of insulin resistance in PCOS // Reprod. Biomed. Online.— 2010.— Vol. 20 (4).— P. 492—498.
35. Ciriello A., Esposito K., Piconi L. et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients // Diabetes.— 2008.— Vol. 57.— P. 1349—1354.
36. Conen D., Cheng S., Steiner L.L. et al. Association of 77 polymorphisms in 52 candidate genes with blood pressure progression and incident hypertension: the Women's Genome Health Study // J. Hypertens.— 2009.— Vol. 27 (3).— P. 476—483.
37. Czarnecka D., Kawecka-Jaszcz K., Stolarz K. et al. Genetic factors in hypertension. Angiotensin-converting enzyme polymorphism // Kardiologia Pol.— 2004.— Vol. 61.— N 7.— P. 1—10.
38. Dandona P., Ajada A., Chaudhuri A. et al. Metabolic syndrome: a comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation // Circulation.— 2005.— Vol. 111.— P. 1448—1454.
39. Ferrannini E., Gastaldello A., Iozzo P. Pathophysiology of pre-diabetes // The Medical Clinics of North America.— 2011.— Vol. 95 (2).— P. 327—339.
40. Grundy S.M. Multiplex cardiovascular risk factor // J. Clin. Endocrinol. metab.— 2007.— Vol. 92.— P. 399—404.
41. Grundy S.M., Cleeman J.L., Daniels S.R. et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association // Circulation.— 2005.— Vol. 112.— P. 2735—2752.

42. Montecucco F., Pende A., Quercioli A. et al. Inflammation in the pathophysiology of essential hypertension // *J. Nephrol.*— 2011.— Vol. 24.— P. 23—34.
43. Ong H.T. Are angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers especially useful for cardiovascular protection? // *Journal of the American Board of Family Medicine.*— 2009.— Vol. 22 (6).— P. 686—697.
44. Reyes-Soffer G., Holleran S., Di Tullio M.R. et al. Endothelial function in individuals with coronary artery disease with and without type 2 diabetes mellitus // *Metabolism.*— 2010.— Vol. 59 (9).— P. 1365—1371.
45. Shimamoto K., Miura T. Metabolic syndrome // *Nippon Rinso.*— 2009.— Vol. 67 (4).— P. 771—776.
46. Smith D.O., LeRoith D. Insulin resistance syndrome, prediabetes, and the prevention of type 2 diabetes mellitus // *Clin. Cornerstone.*— 2004.— Vol. 6.— N 2.— P. 7—16.
47. Watkins W.S., Hunt S.C., Williams G.H. et al. Genotype-phenotype analysis of angiotensinogen polymorphisms and essential hypertension: the importance of haplotypes // *J. Hypertens.*— 2010.— Vol. 28 (1).— P. 65—75.
48. Wong R.H., Sul H.S. Insulin signaling in fatty acid and fat synthesis: a transcriptional perspective // *Current Opinion in Pharmacology.*— 2010.— Vol. 10 (6).— P. 684—691.
49. Zoungas S., Patel A., Chalmers J. et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death // *The New England Journal of Medicine.*— 2010.— Vol. 363 (15).— P. 1410—1418.

А.Н. Беловол¹, А.С. Шалимова², М.Н. Кочуева²

¹Харьковский национальный медицинский университет

²Харьковская медицинская академия последипломного образования

Коморбидность гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа — актуальная проблема современной медицины

В статье представлены основные взгляды на механизмы развития коморбидной патологии — гипертонической болезни и сахарного диабета 2 типа. Приведены данные о терапевтической эффективности различных классов современных лекарственных препаратов, применяемых у пациентов с гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, инсулинорезистентность, генетические маркеры, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция.

O.M. Bilovol¹, A.S. Shalimova², M.M. Kochueva²

¹Kharkiv National Medical University

²Kharkiv Academy of Postgraduate Education

Comorbidity of essential hypertension and type 2 diabetes mellitus is an actual problem of modern medicine

The article presents the recent concepts of the mechanisms of development of comorbid pathology, essential hypertension and type 2 DM. The data have been presented on the therapeutic efficacy of different classes of modern drugs used in patients with essential hypertension and type 2 DM.

Key words: essential hypertension, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, genetic markers, oxidative stress, endothelial dysfunction.