

В.Н.Крамарева,  
А.В.Савченко

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

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця (м.Київ)

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

Формирование АГ при наличии гиперинсулинемии связано с взаимодействием инсулина с симпатической нервной системой (СНС) [3]. Показано, что потребление пищи, особенно углеводов и жиров, повышает, а голодание снижает активность СНС [4]. После приема пищи секреция инсулина увеличивается. Повышение активности СНС после приема пищи предполагает повышенный расход энергетических запасов организма, что направлено на сохранение стабильной массы тела. Однако, в условиях инсулинорезистентности гиперактивация СНС вызывает симпатическую стимуляцию сосудов и почек, что ведет к появлению АГ [5,6]. Симпатическая активность в скелетной мускулатуре тем выше, чем больше масса тела и процент жира в организме. При сахарном диабете типа 2 установлен еще один механизм почечной гиперсимпатикотонии, связанный с влиянием гиперлипемии на экспрессию гена ангиотензиногена в почечной ткани в условиях инсулинорезистентности [7].

Установлено, что у большинства больных с гиперинсулинемией и дислипидемией имеются изменения в системе гемостаза [8,9], причем эти нарушения взаимосвязаны [10]. Адекватная коррекция показателей гемостаза во многом определяет благоприятный прогноз заболевания.

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

С учетом вышесказанного представляется весьма актуальным изучение влияния гипоуглеводной диеты на уровень инсулинемии и показатели системы гемостаза у больных эссенциальной АГ с базальной гиперинсулинемией.

### Материал и методы

Обследован 31 больной эссенциальной АГ 1-й и 2-й степени согласно критериям ВОЗ/МОАГ (2003), в том числе 17 женщин и 14 мужчин в возрасте от 35 до 63 лет (в среднем  $53,6 \pm 6,3$  года). Группу сравнения составили 12 здоровых.

Изучали антропометрические показатели: рост, массу тела, индекс массы тела (ИМТ). Контроль АД осуществляли с помощью стандартной сфигмоманометрии по Н.С.Короткову.

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

Количественное определение растворимого фибрина (РФ) и Д-димера в плазме крови проводили с помощью иммуноферментных методов, разработанных в Институте биохимии имени А.В.Палладина НАН Украины [12].

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

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

Пациенты контрольной группы получали стандартную антигипертензивную терапию. Им давали рекомендации по здоровому способу жизни и рациональному питанию. Пациентам основной группы, помимо аналогичного антигипертензивного лечения, рекомендовали гипоуглеводную диету, которая заключалась в максимальном ограничении количества простых углеводов и снижении количества сложных углеводов до минимально требуемого уровня 150г в сутки. Подсчет количества углеводов производили по таблицам, опубликованным на интернет-сайте Школы ОЖИРЕНИЯ [http://

www.dr.shubina.ru], в которых указано количество углеводов в 100 г продуктов. Других ограничений в рационе не было. Подсчет калорийности рациона проводился по анализу дневников пациентов. Курс лечения составил 12 недель. Эффективность терапии контролировалась путем офисного измерения АД в дневное время. В обеих группах состояние пациентов оценивали исходно и по окончании курса лечения.

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

#### Результаты и обсуждение

Обследуемые группы больных были сопоставимы по полу, возрасту, длительности АГ, уровню глюкозы крови натощак и базального инсулина. У больных обеих групп были выявлены атерогенная дислипидемия и повышенные уровни показателей системы гемостаза – РФ, Д-димера и PAI-1 (таблица 1).

Результаты проведенных исследований представлены в таблице 2.

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

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

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

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

Таким образом, результаты наших исследований указывают на наличие изменений в системе гемостаза протромбогенного характера у больных эссенциальной АГ с базальной гиперинсулинемией.

Повышенный уровень РФ, являющийся маркером тромбинемии, свидетельствует об активации процессов коагуляции. РФ является

непосредственным предшественником нерастворимого фибрина и прочного фибринового тромба [13].

Показатель Д-димера образуется при расщеплении фибрина плазмином и используется для оценки активации свертывания крови и фибринолиза. Определение в крови продукта деградации фибрина – Д-димера – свидетельствует о процессах тромбообразования в кровотоке [14].

Повышение уровня PAI-1 у больных АГ с базальной гиперинсулинемией отражает нарушение регуляции фибринолиза. Увеличение уровня PAI-1 ведет к снижению фибринолитической активности крови, усиливает тромбогенный потенциал плазмы крови, предрасполагает к развитию и прогрессированию атеросклероза, в связи с чем его считают предиктором неблагоприятного течения атеротромбоза [15].

Выявленные нами изменения в виде повышения уровня ранних и высокочувствительных показателей тромбинемии и тромбообразования: РФ, Д-димера, а также PAI-1 – свидетельствуют об активации процессов коагуляции и фибринолиза у больных эссенциальной АГ с базальной гиперинсулинемией. Данные показатели, скорее всего, имеют отношение к возникновению сердечно-сосудистых осложнений.

Диетотерапия является неотъемлемой частью лечения больных эссенциальной АГ [16]. Назначение диеты может способствовать коррекции сразу нескольких факторов сердечно-сосудистого риска. Использование гипоуглеводной диеты 12 недель дало возможность уменьшить массу тела и содержание базального инсулина, что важно для снижения и стабилизации уровня артериального давления. Применение гипоуглеводной диеты не повлияло на механизмы появления тромбина в кровотоке, однако вызвало существенное снижение уровня ингибитора тканевого активатора плазминогена, что могло способствовать повышению активности фибринолиза и лизису образующихся тромбов.

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

ТАБЛИЦА 1

КЛИНИЧЕСКИЕ И ИСХОДНЫЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

Показатели	Основная n=15	Контрольная n=16
Возраст, годы	52,4±6,3	54,1±5,8
Мужчины/женщины, %	40/60	50/50
Длительность АГ, годы	7,1±5,5	8,0±6,2
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,5±2,1	28,9±3,4
Дислипидемия, %	80,0	82,0
Сахарный диабет, 2 тип %	13,3	18,7
САД, мм рт. ст.	157,5±4,1	158,4±4,5
ДАД, мм рт. ст.	88,3±3,6	87,7±3,8
Глюкоза крови натощак, ммоль/л	4,5±0,7	4,6±0,8
Инсулин базальн., пмоль/л	284,3±22,5	276,4±30,1
РФ, мкг/мл	2,58±0,46	2,32±0,5
Д-димер, нг/мл	135,2±32,7	147,4±40,5
Ингибитор тканевого активатора плазминогена, нг/мл	24,3±5,4	19,9±3,6

ТАБЛИЦА 2

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ БАЗАЛЬНОГО ИНСУЛИНА И СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА НА ФОНЕ ГИПОУГЛЕВОДНОЙ ДИЕТЫ 12 НЕДЕЛЬ

Показатели	Основная		Контроль		Здоровые
	до лечен.	после леч.	до лечен.	после леч.	
Инсулин базальн., пмоль/л	254,3±22,5	190±12,4*	266,4±30,1	246±24,0	158±12,6
Гликемия, ммоль/л натощак	4,5±0,6	4,5±0,4	4,6±0,4	4,6±0,2	4,6±0,2
РФ, мкг/мл	2,58±0,46	2,17±0,3	2,32±0,5	2,21±0,4	0,58±0,15
Д-димер, нг/мл	135,2±32,7	72,5±20,4*	147,4±40,5	68,3±23,6*	28,1±16,6
РАI-1, нг/мл	24,3±5,4	10,8±3,6*	19,9±3,6	20,7±2,5	12,5±1,64

Примечание: \* - p<0,05 при сравнении показателей до и после лечения

### ВПЛИВ ГИПОВУГЛЕВОДНОЇ ДІЄТИ НА ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ЕСЕНЦІАЛЬНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З БАЗАЛЬНОЮ ГІПЕРІНСУЛІНЕМІЄЮ

В. Н. Крамарьова, О. В. Савченко

**Резюме.** Метою дослідження було вивчення впливу гіповуглеводної дієти на показники системи гемостазу: розчинний фібрин, Д-дімер, інгібітор тканинного активатора плазміногену та рівень базального інсуліну у 31 хворого на есенціальну артеріальну гіпертензію у віці 35 – 63 роки. 16 хворих (контрольна група) отримували стандартну гіпотензивну терапію, 15 хворих (основна група) – на тлі стандартної терапії отримували гіповуглеводну дієту. Курс лікування складав 12 тижнів. Комбінована терапія у хворих основної групи призвела до зниження маси тіла, рівня інгібітору тканинного активатора плазміногену та вмісту базального інсуліну (p<0,05), що значно зменшує ризик тромботичних ускладнень.

**Ключові слова:** есенціальна гіпертензія, маса тіла, гіперінсулінемія, розчинний фібрин, Д-дімер, інгібітор тканинного активатора плазміногену, гіповуглеводна дієта.

## LOW-CARBOHYDRATE DIET IN CORRECTION OF HEMOSTASIS SYSTEM IN ESSENTIAL HYPERTENSION PATIENTS WITH BASAL HYPERINSULINEMIA

V.N. Kramareva, O.V. Savchenko

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

**Keywords:** essential hypertension, body mass, hyperinsulinemia, soluble fibrin, D-dimer, PAI-1, low-carbohydrate diet.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

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