

УДК 616.379-008.64-098:616.12-008.331.1

ДИНАМИКА СОСТОЯНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПОСЛЕ РЕНАЛЬНОЙ ДЕНЕРВАЦИИ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., Баев А.Е., Семке Г.В., Рипп Т.М., Кравченко Е.С., Зюбанова И.В.

НИИ кардиологии, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – оценить изменение состояния углеводного обмена через 6 мес и 1 год после ренальной денервации (РД) в зависимости от степени антигипертензивного эффекта и динамики фактора некроза опухолей α (ФНО- α) у больных резистентной артериальной гипертонией (РАГ) в сочетании с сахарным диабетом (СД) 2-го типа (СД-2).

Материал и методы. Ренальная денервация почечных артерий проведена у 32 больных истинно резистентной АГ в сочетании с СД-2. Полугодовой период наблюдения закончили 27 пациентов (14 мужчин и 13 женщин (возраст 43–75 лет)), годовое наблюдение – 26 человек. Всем больным проводили общеклиническое обследование, измерение офисного артериального давления (АД), 24-часовое амбулаторное мониторирование АД (АМАД), доплерографию почечных артерий, оценивали состояние углеводного обмена (базальная гликемия, гликированный гемоглобин (HbA1c), концентрацию в плазме крови ФНО- α и почечную функцию (протеинурия, креатинин сыворотки крови, расчетная скорость клубочковой фильтрации (по формуле MDRD)). Пациенты получали в среднем 4 (3–6) антигипертензивных препарата. Антигипертензивная и сахароснижающая терапия оставались стабильными в течение всего периода наблюдения.

Результаты. Через 6 мес после РД отмечался значимый антигипертензивный эффект ($-27,2/-10,7$ мм рт. ст. для офисного АД и $-13,4/-10,0$ мм рт. ст. для АД-24 ч, $p < 0,01$), остававшийся стабильным в течение всего года ($-31,7/-12,8$ мм рт. ст. и $-13,4/-10,0$ мм рт. ст., соответственно, $p < 0,01$). Снижение систолического АД (САД) более 10 мм рт. ст. от исходных значений (группа респондеров) по результатам АМАД через 6 мес зарегистрировано у 56% больных (15 из 27 пациентов), через год – 61,5% (16 из 26 человек). Через 6 мес после вмешательства установлено статистически значимое уменьшение среднего уровня HbA1c (от $6,9 \pm 1,8$ до $5,8 \pm 1,5$), $p = 0,04$) и тенденции к снижению базальной гликемии (от $8,7 \pm 2,8$ до $7,7 \pm 2,1$) ммоль/л, $p = 0,07$). При этом снижение HbA1c было более выраженным у респондеров (по САД-24 ч), чем у нереспондеров ($-2,4 \pm 1,9$ и $-0,1 \pm 0,8$ соответственно, $p = 0,02$). Различия динамики HbA1c между респондерами и нереспондерами сохранялось и через год наблюдения ($-0,1 \pm 1,0$ и $1,3 \pm 1,1$, $p = 0,04$), также как и динамики базальной гликемии ($-0,9 \pm 1,9$ и $0,8 \pm 1,2$, $p = 0,02$). Через год после РД было обнаружено статистически значимое снижение уровня ФНО- α (от 2,21 (1,54–3,65) до 1,40 (1,11–1,47) пг/мл, $p = 0,007$), не зависящее от выраженности снижения АД и ответа на вмешательство. Прямой связи между снижением показателей углеводного обмена и динамикой концентрации ФНО- α , а также степенью антигипертензивного эффекта через год также не отмечено.

Выводы. Ренальная денервация у больных резистентной АГ, ассоциированной с СД-2, оказывала благоприятное влияние на состояние углеводного обмена на фоне выраженного и стабильного в течение года антигипертензивного эффекта, а также снижения активности ФНО- α . При этом статистически значимое улучшение гликемического контроля отмечалось при снижении среднесуточного систолического АД более 10 мм рт. ст. от исходных значений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: резистентная артериальная гипертония, сахарный диабет 2-го типа, ренальная денервация.

Введение

Сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ) – два ведущих кардиоваскулярных фактора риска, которые очень часто сосуществуют. Согласно данным эпидемиологических исследований, СД ассоциируется со значительным возрастанием кардиоваскулярной смертности, тогда как АГ еще более ухудшает прогноз больных диабетом [1]. Существенным является и то, что больные СД в 2 раза чаще страдают от повышенного артериального давления (АД), чем лица без диабета [1], а вероятность развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий при сочетании АГ и СД более чем в 2 раза превышает таковую у пациентов, страдающих только одним из этих заболеваний [2]. Важно отметить, что число больных СД в мире неуклонно растет. Так, если в 2011 г. СД страдали около 360 млн человек, среди которых 95% – СД-2, то к 2030 г. количество больных диабетом может достигнуть 552 млн [3], у половины из которых будет иметь место и повышенное АД [2].

АГ является самостоятельным фактором риска развития СД, при этом у больных АГ вероятность формирования СД в 2–3 раза выше, чем у лиц с нормальным уровнем АД [4]. Особую прогностически неблагоприятную группу представляют собой пациенты с резистентными формами АГ (РАГ), у которых при назначении 3 гипотензивных препаратов в максимальных дозах, включая диуретики, не удается достигнуть целевого уровня АД [5]. Так, согласно накопленным данным, у этой категории больных отмечается почти 50%-е увеличение частоты возникновения острых кардиоваскулярных осложнений и двукратное повышение общего кардиоваскулярного риска [5]. Распространенность РАГ, по разным данным, составляет от 10 до 30% [6], при этом необходимо отметить, что у больных РАГ сахарный диабет развивается почти в 2 раза чаще, чем у лиц с контролируемой АГ [7]. Более того, СД является самостоятельным фактором риска возникновения устойчивости АГ к проводимой терапии [8].

Одной из значимых причин частого сочетания АГ и СД, а также формирования резистентных форм АГ служит хроническая гиперактивация симпатической и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем [9], что приводит к устойчивой вазоконстрикции и задержке натрия и воды, с подключением объем-зависимого механизма повышения АД. При этом в ответ на ишемию почки посылают афферентную стимуляцию к ядрам солитарного тракта головного мозга, что стимулирует активность надсегментарного отдела вегета-

тивной нервной системы (ВНС) и приводит к усилению гиперсимпатикотонии, формирует порочный круг и закрепляет нейрогенный механизм АГ. Вместе с тем, повышение симпатического тонуса сопровождается нарушением углеводного обмена, что происходит вследствие стимуляции глюконеогенеза в печени, периферической вазоконстрикции с нарушением утилизации глюкозы в мышцах, развития инсулинорезистентности и хронической гиперинсулинемии, которая способствует дополнительной задержке натрия и гиперальдостеронемии и еще большему повышению АД.

Разрушение нервных волокон, находящихся в адвентиции почечных артерий и соединяющих почки с центральной нервной системой, приводит к снижению глобального симпатического тонуса, выраженному антигипертензивному эффекту [10–12] и потенциально благоприятному влиянию на углеводный обмен. Исследование Simplicity HTN-2 является одной из самых крупных работ, проанализировавшей изменения углеводного обмена после ренальной денервации (РД) методом радиочастотной абляции почечных артерий (РЧА ПА) [13]. По данным этого исследования, оценка метаболических показателей была проведена у 37 пациентов, подвергнутых денервации, и 13 больных, которым вмешательство не проводилось. Уже через 3 мес в группе вмешательства имело место снижение не только уровня АД, но и средних значений базальной и поспрандиальной гликемии, инсулина, С-пептида, гликогемоглобина и расчетной чувствительности к инсулину (НОМА-индекса), чего не наблюдалось в контрольной группе. Существенным ограничением данной работы было то, что в группе денервированных больных присутствовали разные виды патологий углеводного обмена, такие как СД, нарушенная толерантность к глюкозе, а также повышенная глюкоза натощак. Вместе с тем, весьма важным результатом этого исследования стало улучшение состояния углеводного обмена после РД у 19% пациентов (в виде перехода от нарушения толерантности к глюкозе до нормальных уровней глюкозы в крови или от сахарного диабета к нарушению толерантности к глюкозе). Согласно данным другой небольшой работы с участием всего 10 больных резистентной АГ, из которых лишь 4 пациента страдали СД, через 6 мес после РД было достигнуто снижение постпрандиальной гликемии и уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) [14].

Повышение уровня провоспалительных цитокинов относится к факторам, ассоциирующимся с неблагоприятным кардиоваскулярным прогнозом [15]. При этом важно отметить тесную связь фактора некроза опухолей α (ФНО- α) с повышенной активностью симпатической нервной системы [16], АГ [17] и

развитием инсулинорезистентности [18, 19]. Так, согласно современным данным, гиперпродукция ФНО- α приводит к снижению чувствительности к инсулину на уровне рецепторного аппарата, и, как следствие, изменению метаболизма глюкозы в жировой, мышечной тканях и печени. Вместе с тем, динамика ФНО- α и ее взаимосвязь с изменением состояния углеводного обмена после ренальной денервации у лиц с резистентной АГ остается недостаточно изученной.

Таким образом, данные, посвященные возможности улучшения течения СД после РД немногочисленны. При этом остаются открытыми вопросы, касающиеся взаимосвязей динамики АД, цитокинов и изменений углеводного обмена.

Цель исследования – оценить изменение состояния углеводного обмена через 6 мес и 1 год после ренальной денервации в зависимости от степени антигипертензивного эффекта и динамики ФНО- α у больных резистентной АГ в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа.

Материал и методы

В простое нерандомизированное исследование включались мужчины и женщины в возрасте от 40 до 70 лет с эссенциальной АГ с уровнем АД 140/90 мм рт. ст. и выше на фоне приема 3 и более препаратов в максимальных дозах, один из которых – диуретик. Все лица, принявшие участие в исследовании, подписали информированное согласие. Критериями исключения являлись: симптоматический характер АГ; множественные почечные артерии, при условии, что диаметр одной или более артерий не превышал 3 мм; нарушение функции почек 4–5-й стадии; выраженный атеросклероз или кальцификация почечной артерии на протяжении большей части ее ствола; анафилактические реакции на рентген-контрастные препараты и высокий риск осложнений вмешательства вследствие тяжелых сопутствующих заболеваний или состояний. Ренальная денервация методом РЧА ПА была проведена у 32 больных истинно резистентной АГ в сочетании с СД-2 (детали протокола опубликованы на сайте ClinicalTrials.gov, номер NCT01499810). К настоящему времени 6-месячный период закончили 27 пациентов в возрасте от 43 до 70 лет (средний возраст $59,3 \pm 7,9$ года), в том числе 14 мужчин (52%) и 13 женщин (48%) (табл. 1). Годовое наблюдение завершили 26 человек (одна пациентка не смогла пройти обследование).

РЧА ПА осуществляли через трансфеморальный доступ в 6–8 точках с каждой стороны под контролем температуры в точках контакта 60 °С с мощностью 8 Вт. Исходно и через 6 мес после РД всем пациентам выполнялись общеклинические обследования. Измерение

офисного АД (систолическое/диастолическое АД – САД и ДАД) осуществляли по стандартной методике, АМАД – с помощью компьютерной системы АВРМ-04 (Meditech, Венгрия).

Таблица 1

Клинико-инструментальная характеристика пациентов ($M \pm SD, Me (Q_{25}-Q_{75})$)	
Возраст, годы	59,3 \pm 7,9
Пол (м/ж)	14/13
ИМТ, кг/м ²	33,7 \pm 6,5
Общий холестерин, ммоль/л	5,1 \pm 0,9
Окружность талии, см	117 \pm 26 (мужчины) 104 \pm 19 (женщины)
Базальная гликемия, ммоль/л	8,7 \pm 2,8
Креатинин крови, ммоль/л	89,6 \pm 31,8
Расчетная СКФ, мл/мин/1,73 м ²	77,4 \pm 25,2
НЬА1С, %	6,9 \pm 1,8
Базальная гликемия, ммоль/л	8,7 \pm 2,8
Офисное САД/ДАД, мм рт. ст.	171,9/156,5–179,0/ 93,3 (88,5–99,0)
АГ 1-й степени, количество больных (%)	8 (30)
АГ 2-й степени, количество больных (%)	12 (44)
АГ 3-й степени, количество больных (%)	7 (26)
24ч – САД/ДАД, мм рт. ст.	157,5 (145,0–169,6)/ 86 (76–93)
24ч – частота сердечных сокращений, уд/мин	64 (58–72)
Количество антигипертензивных препаратов	4 (3–5)
ИАПФ/сартаны, абс. (%)	27 (100)
Диуретики, абс. (%)	27 (100)
Бета-блокаторы, абс. (%)	18 (67)
Антагонисты кальция, абс. (%)	22 (82)
Другие, абс. (%)	9 (33)
Антагонисты альдостерона, абс. (%)	8 (30)

Таблица 2

Динамика показателей артериального давления по данным офисных измерений и суточного мониторинга ($Me (Q_{25}-Q_{75})$)			
Показатель	До лечения ($n = 27$)	Через 6 мес (27 человек)	Через 1 год (26 человек)
Оф. САД, мм рт. ст.	171,9 (156,5–179,0)	144,7 (132,6–163,7)*	140,2 (127,0–156,6)*
Оф. ДАД, мм рт. ст.	91,3 (88,5–99,0)	80,9 (70,4–93,3)*	78,5 (69,7–89,4)*
Оф. ЧСС, уд/мин	66,0 (60,3–72,3)	64,0 (57,0–72,6)	68,2 (59,2–74,0)
САД–24ч, мм рт. ст.	157,5 (145,0–169,6)	144,0 (132,0–162,0)*	144,0 (131–163)*
ДАД–24ч, мм рт. ст.	86 (76–93)	76 (67–87)*	76,0 (70–84)*
ЧСС–24, уд/мин	64 (58–72)	64 (57–70)	61 (55–71)
Нагрузка САД–24ч, %	92 (75–98)	76 (50–91)*	74 (48–96)*
Нагрузка	44 (15–67)	17 (2–65)*	14 (5–32)*

ДАД-24ч, %

* $p < 0,01$.

Всем больным проводили доплерографию почечных артерий, оценку состояния углеводного обмена (базальная гликемия, HbA1c) и почечной функции (протеинурия, креатинин сыворотки крови, расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) (по формуле MDRD)).

Оценку уровня ФНО- α плазмы крови осуществляли методом ИФА (наборы реагентов производства ЗАО «Вектор-Бест», г. Новосибирск). Концентрацию выражали в пикограммах на миллилитр.

В среднем пациенты принимали 4 антигипертензивных препарата (от 3 до 6). Восемь больных (29,6%) принимали 3 препарата, 11 (40,7%) – 4 препарата, 7 (25,9%) – 5 препаратов, 1 пациент (3,7%) находился на терапии шестью препаратами. У всех больных терапия включала диуретики и блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы АПФ/сартаны). Сахароснижающую терапию получали 25 больных (98%): метформин принимали 8 человек (30%), глибенкламид – 5 (19%), комбинированную терапию – 4 (14%), инсулинотерапию – 8 больных (30%). В течение всего периода наблюдения антигипертензивная и сахароснижающая терапии оставались стабильными.

Для статистического анализа использовали t -критерий Стьюдента, Манна-Уитни, Вилкоксона, коэффициент парных корреляций Пирсона, при сравнении процентных соотношений применяли критерия согласия χ^2 , точный критерий Фишера. Все данные проверяли на нормальность распределения. В случае нормального распределения данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение; при ненормальном распределении – в виде $Me (Q_{25}-Q_{75})$, где Me – медиана, Q_{25} и Q_{75} – 25-й и 75-й квартиль соответственно, p – достигнутый уровень значимости. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. При обработке данных использовали пакет программ Statistica 6.0.

Результаты

Осложнений от вмешательства в виде повреждений почечных артерий не было зарегистрировано ни у одного пациента. Уровень протеинурии, креатинина крови и расчетная СКФ через 6 мес и 1 год наблюдения не имели статистически значимых отличий от исходных значений ($p > 0,05$).

Через 6 мес после РД отмечался значимый антигипертензивный эффект в виде снижения офисного

АД на $-27,2/-10,7$ мм рт. ст., среднесуточного 24-часового АД (АД-24ч) на $-13,4/-10,0$ мм рт. ст., $p < 0,01$. Этот эффект оставался стабильным в течение года ($-31,7/-12,8$ мм рт. ст. для офисного АД, $-13,4/-10,0$ мм рт. ст. – для АД-24ч, $p < 0,01$). Средняя частота сердечных сокращений после денервации существенно не изменилась. В зависимости от степени снижения САД пациенты были разделены на две группы – респондеры (при снижении САД более чем на 10 мм рт. ст. от исходных значений) и нереспондеры (при снижении САД менее 10 мм рт. ст.). Через 6 мес число респондеров составило 18 человек (67%) по данным офисных измерений и 15 больных (56%) по результатам АМАД. Группы были сопоставимы по полу-возрастному составу, типу антигипертензивной и сахароснижающей терапии. Через 1 год после РД отмечалось увеличение числа респондеров по результатам АМАД – до 16 человек из 26 (61,5%). У 9 больных из числа нереспондеров через 1 год наблюдения степень снижения АД также оставалось менее 10 мм рт. ст. от исходных значений (стойкие нереспондеры).

При анализе динамики состояния углеводного обмена через 6 мес после вмешательства обнаружены значимое снижение среднего уровня HbA1c ($c (6,9 \pm 1,8)$ до $(5,8 \pm 1,5)\%$, $p = 0,04$) и тенденция к снижению базальной гликемии ($c (8,7 \pm 2,8)$ до $(7,7 \pm 2,1)$ ммоль/л, $p = 0,07$). Положительная динамика гликемического контроля в виде снижения уровня HbA1c имела место у 11 больных (41%), ухудшение – у 7 (26%), у 9 пациентов (23%) значимые изменения состояния углеводного обмена отсутствовали. При этом динамика HbA1c была более выраженной у респондеров (по САД-24 ч), чем у нереспондеров ($-2,4 \pm 1,9$ и $-0,1 \pm 0,8$ соответственно, $p = 0,02$). Снижение гликогеоглобина имело тенденцию к прямой взаимосвязи со снижением САД-24ч ($r = 0,56$, $p = 0,08$).

Через 1 год динамика HbA1c в среднем по группе была статистически не значимой. Вместе с тем, сохранялось значимое отличие динамики HbA1c в зависимости от ответа на вмешательство. Более того, через 1 год изменения HbA1c стали носить разнонаправленный характер в виде повышения его уровня у нереспондеров и снижения у респондеров ($-0,12 \pm 0,98$ и $1,26 \pm 1,11$, $p = 0,04$). Динамика базальной гликемии имела аналогичную направленность ($-0,89 \pm 1,90$ и $0,85 \pm 1,19$, $p = 0,02$). При этом изменение уровней HbA1c и базальной гликемии через год наблюдения не зависело от степени гипотензивного эффекта.

При анализе динамики цитокинов было обнаружено статистически значимое снижение уровня ФНО- α через 1 год после денервации ($c 2,21 (1,54-3,65)$ до

1,4 (1,11–1,47) пг/мл, $p = 0,007$), не зависящее от выраженности снижения АД и степени ответа на вмешательство. Прямой связи между снижением активности ФНО- α и показателей углеводного обмена также не отмечено.

Обсуждение

Как известно, и АГ, и СД характеризуются повышением симпатического тонуса [20]. Более того, при сочетании АГ и СД степень симпатической гиперативации существенно выше, чем при изолированных АГ или СД [21]. Важно отметить, что симпатическая гиперактивация, происходящая при участии афферентных почечных нервов, играет существенную роль в формировании резистентности АГ к фармакотерапии. Развитие эндоваскулярных катетерных технологий с использованием радиочастотной энергии в просвете ПА позволило проводить селективную ренальную денервацию, что сопровождается снижением глобального симпатического тонуса и выраженным антигипертензивным эффектом [10, 11]. Аналогичные результаты получены и в нашем исследовании, согласно которому антигипертензивный эффект был стойким и сохранялся через год после вмешательства.

Возможность улучшения гликемического контроля после ренальной денервации была описана ранее на небольших неселективных группах больных [13, 14]. В нашем исследовании через 6 мес наблюдения отмечались статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} и тенденция к снижению уровня базальной гликемии, при этом благоприятное влияние на состояние углеводного обмена в большей степени реализовывалось при снижении САД более чем на 10 мм рт. ст. от исходных значений. Это свидетельствует о том, что более значимое улучшение гликемического контроля достигается лишь при эффективной ренальной денервации. Среди возможных механизмов улучшения гликемического контроля после ренальной денервации следует отметить непосредственное снижение глобального симпатического тонуса с уменьшением секреции глюкагона и глюконеогенеза в печени; уменьшение стимуляции альфа-адренорецепторов, с последующей периферической вазодилатацией, увеличением утилизации глюкозы и переключением кровотока с висцеральных тканей (инсулин-резистентных) на скелетные мышцы (инсулин-чувствительные). Эти эффекты в конечном итоге способствуют снижению инсулинорезистентности, уменьшению гиперинсулинемии и ослаблению инсулин-стимулированной симпатической активации. Ранее способность улучшать гликемический контроль

подобным образом была описана для симпатолитических препаратов с альфа-блокирующим эффектом – моксонидина и карведилола [22, 23]. Важно отметить, что достигнутое через 6 мес улучшение гликемического контроля сохранялось и через 1 год после вмешательства. Вместе с тем, через 1 год изменения HbA_{1c} стали носить четкий разнонаправленный характер в виде снижения его уровня у респондеров и повышения при отсутствии адекватного снижения АД. При этом прямой взаимосвязи уменьшения HbA_{1c} со степенью гипотензивного эффекта уже не наблюдалось, что свидетельствует о самостоятельном положительном влиянии снижения симпатического тонуса на углеводный обмен.

При анализе влияния ренальной денервации на уровень ФНО- α нами обнаружено уменьшение его активности через 1 год после вмешательства, что можно расценивать как результат снижения глобального симпатического тонуса. Ранее в экспериментальной работе было установлено, что продукция ФНО- α регулируется при участии α_2 - и β -рецепторов, локализованными в нанорадренергических нервных окончаниях и макрофагах. При этом получены доказательства существенного уменьшения продукции ФНО- α при использовании альфа- и бета-адреноблокаторов (клонидина, пропранолола) [24]. Следует отметить и другую экспериментальную работу, анализировавшую взаимосвязь снижения симпатического тонуса с изменением продукции ФНО- α , где было показано уменьшение активности этого цитокина в миокарде левого предсердия после процедуры ренальной денервации [25]. Учитывая, что ФНО- α , помимо провоспалительного действия, способствует развитию инсулинорезистентности на уровне рецепторного аппарата [18, 19], снижение его активности могло способствовать повышению чувствительности тканей к инсулину и быть дополнительным фактором, играющим существенную роль в улучшении гликемического контроля у пациентов.

Вывод

Ренальная денервация у больных резистентной АГ, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, оказывала выраженный и стабильный в течение года антигипертензивный эффект, сопровождалась снижением активности фактора некроза опухолей α , а также благоприятным влиянием на состояние углеводного обмена, более значимым при снижении среднесуточного систолического артериального давления более чем на 10 мм рт. ст. от исходных значений.

Литература

1. *Ebstein M., Sowers J.R.* Diabetes mellitus and hypertension // *Hypertension*. 1992. V. 19. P. 403–418.
2. *Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D.* The multiple risk factor intervention trial research group. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk intervention trial // *Diabetes Care*. 1993. V. 16. P. 434–4440.
3. *International Diabetes Federation* 2011. Global Burden: Prevalence and Projections, 2011 and 2030. URL: <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance>
4. *Weycker D., Nichols G. A., O'Keeffe-Rosetti M., Edelsberg J., Vincze G., Khan Z.M., Oster G.* Excess risk of diabetes in persons with hypertension // *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2009. V. 23. P. 330–336.
5. *Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J., Tavel H.M.* Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients // *Circulation*. 2012. V. 125. P. 1635–1642.
6. *Vega J., Bisognano J.D.* The prevalence, incidence, prognosis, and associated conditions of resistant hypertension // *Semin. Nephrol.* 2014. V. 34. P. 247–256.
7. *Gijo'n-Conde T., Graciani A., Banegas J.R.* Resistant hypertension: demography and clinical characteristics in 6292 patients in a primary health care setting // *Rev. Esp. Cardiol.* 2014. V. 67(4). P. 270–276.
8. *Shahrivari M., Kurklinsky A.K., Moussa I.D., Haley W.E.* Association of risk factors with resistant hypertension determined by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring // *Journal of the American Society of Hypertension*. 2014. V. 8 (4S). P. e45–e64.
9. *Oliva R.V., Bakris G.L.* Sympathetic activation in resistant hypertension: theory and therapy // *Semin. Nephrology*. 2014. V. 34, № 5. September. P. 550–559.
10. *Investigators Simplicity HTN-1.* Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension // *Hypertension*. 2011. V. 57. P. 911–917.
11. *Simplicity HTN-2 Investigators.* Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Simplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial // *Lancet*. 2010. V. 376. P. 1903–1909.
12. *Матчин Ю.Г., Гризин В.А., Данилов Н.М., Щелкова Г.В., Чазова И.Е.* Радиочастотная денервация почечных артерий в лечении рефрактерной артериальной гипертензии – результаты годичного наблюдения // *Новости кардиологии*. 2013. № 3. С. 12–18.
13. *Mahfoud F., Schlaich M., Kindermann I., Ukena C., Cremers B., Brandt M.C., Hoppe U.C., Vonend O., Rump L.C., Sobotka P.A., Krum H., Esler M., Bohm M.* Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study // *Circulation*. 2011. V. 123. P. 1940–1946.
14. *Witkowski A., Prejbisz A., Florczak E., Kadziela J., S'liwin'ski P., Bielen' P., Michalowska I., Kabat M., Warchoł E., Januszewicz M., Narkiewicz K., Somers V.K., Sobotka P.A., Januszewicz A.* Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea // *Hypertension*. 2011. V. 58. P. 559–565.
15. *Насонов Е.Л.* Иммунологические маркеры атеросклероза // *Тер. архив*. 2002. № 5. С. 80–85.
16. *Zhang Z.-H., Wei S.-G., Francis J., Felder R.B.* Cardiovascular and renal sympathetic activation by blood-borne TNF- α in rat: the role of central prostaglandins // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2003. V. 284. P. R916–R927.
17. *Sriramula S., Haque M., Majid D. S.A., Francis J.* Involvement of tumor necrosis factor α in angiotensin II-mediated effects on salt appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy // *Hypertension*. 2008. V. 51. P. 1345–1351.
18. *Moller D.E.* Potential role of TNF- α in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes // *Trends Endocrinol. Metab.* 2000. V. 11 (6). P. 212–7.11:212–217.
19. *Olson N.C., Callas P.W., Tracy R.P.* Circulating Levels of TNF- α are associated with impaired glucose tolerance, increased insulin resistance, and ethnicity: the insulin resistance atherosclerosis study // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2012. V. 97 (3). P. 1032–1040
20. *Perin P.C., Maule S., Quadri R.* Sympathetic nervous system, diabetes, and hypertension // *Clin. Exp. Hypertens*. 2001. V. 23 (1–2). P. 45–55.
21. *Huggett R.J., Scott E.M., Gilbey S.G., Stoker J.B., Mackintosh A.F., Mary D.A.S.G.* Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension // *Circulation*. 2003. V. 108. P. 3097–3101.
22. *Yakubu-Madus F.E., Johnson W.T., Zimmerman K., Dananberg J., Steinberg M.I.* Metabolic and hemodynamic effects of moxonidine in the Zucker diabetic fatty rat model of type 2 diabetes // *Diabetes*. 1999. V. 48. P. 1093–1100.
23. *Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Белокопытова Н.В., Лукьяненок П.И., Суслова Т.Е.* Возможности бета-блокаторов в коррекции цереброваскулярной патологии у больных артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа // *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2009. Т. 24, № 4–1. С. 38–44.
24. *Szelényi J., Kiss J.P., Vizi E.S.* Differential involvement of sympathetic nervous system and immune system in the modulation of TNF- α production by α_2 - and β -adrenoceptors in mice // *Journal of Neuroimmunology*. 2000. P. 34–40.
25. *Jiang W., Tan L., Guo Y., Li X., Tang X., Yang K.* Effect of renal denervation procedure on left ventricular hypertrophy of hypertensive rats and its mechanisms // *Acta Cir. Bras.* 2012. V. 27 (11). P. 815–820.

Поступила в редакцию 28.08.2015 г.

Утверждена к печати 09.09.2015 г.

Фальковская Алла Юрьевна (✉) – канд. мед. наук, науч. сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии (г. Томск).

Мордовин Виктор Фёдорович – д-р мед. наук, профессор, руководитель отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии (г. Томск).

Пекарский Станислав Евгеньевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии (г. Томск).

Баев Андрей Евгеньевич – врач по рентгенэндоваскулярным диагностике и лечению отделения рентгенхирургических методов лечения НИИ кардиологии (г. Томск).

Семке Галина Владимировна – д-р мед. наук, вед. науч. сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии (г. Томск).

Рипп Татьяна Михайловна – канд. мед. наук, ст. науч. сотрудник отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии (г. Томск).

Кравченко Елена Сергеевна – мл. науч. сотрудник отделения функциональной и лабораторной диагностики НИИ кардиологии (г. Томск).

Зюбанова Ирина Владимировна – аспирант отделения артериальных гипертензий НИИ кардиологии (г. Томск).

✉ Фальковская Алла Юрьевна, тел. 8-913-884-5269; e-mail: alla@cardio-tomsk.ru

DYNAMICS OF GLYCEMIC CONTROL AFTER RENAL DENERVATION IN PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Pekarsky S.Ye., Bayev A.Ye., Semke G.V., Ripp T.M.,
Kravtchenko Ye.S., Zyubanova I.V.

Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the study was to evaluate the glycemic control dynamics depending on degree of blood pressure (BP) reduction and dynamic of TNF- α after 6 and 12 months of Tran catheter renal denervation (TRD) of patients with true resistant hypertension (RH) and type 2 diabetes mellitus (T2DM).

Material and methods. Thirty two essentially hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and resistant hypertension were included in single-arm prospective interventional study. Office BP measurement, ambulatory 24-h BP, renal Doppler ultrasound and assessment of renal function (proteinuria, creatinine, eGFR), HbA1c and fasting plasma glucose (FPG) levels, activity of TNF- α were performed at baseline and 6 and 12 months after TRD. On average, patients were taking 4 (3–6) antihypertensive drugs. None of the patients changed the antihypertensive treatments during follow-up. A 6 months follow-up was completed by 27 patients (43–75 years old, 14 male), 12 months follow-up was completed by 26 patients.

Results. Renal denervation significantly reduced the systolic office BP (SBP) as well as 24-h SBP ($-27.2/-10.7$ mm Hg and $-13.4/-10$ mm Hg, respectively, $p < 0.01$ after 6-month follow-up, and $-31.7/-12.8$ mm Hg and $-13.4/-10$ mm Hg, respectively, $p < 0.01$ after 12-month follow-up) without any negative effect on renal function. The number of responders with reduction of SBP > 10 mm Hg according to ABPM were 56% (15/27) after 6-month and 61.5% (16/26) after 12-month follow-up. There were significant reduction of the average HbA1c levels (from $(6.9 \pm 1.8)\%$ to $(5.8 \pm 1.5)\%$, $p = 0.04$) and non-significant decreasing of FPG levels (from 8.7 ± 2.8 to 7.7 ± 2.1 mmol/L, $p = 0.07$) after 6-month follow-up. Conspicuously, the responders according to ABPM had significantly higher mean dynamics of HbA1c than the non-responders after 6-month follow-up (-2.4 ± 1.9 and $-0.1 \pm 0.8\%$, $p = 0.02$, respectively) as well as after 12-month follow-up (-0.12 ± 0.98 and $1.26 \pm 1.11\%$, $p = 0.04$ for HbA1c, and -0.89 ± 1.9 и 0.85 mmol/L ± 1.19 , $p = 0.02$ for FPG levels). There were significant decreasing of TNF- α after 12-month follow-up (from 2.21 (1.54–3.65) to 1.4 (1.11–1.47) pg/ml, $p = 0.007$), without relation to BP and HbA1c dynamics, and response to TRD. There were not the correlations between dynamics of HbA1c and FPG levels with BP reduction and change of TNF- α after 12-month follow-up.

Conclusions. Renal denervation of patients with true resistant hypertension and diabetes mellitus type 2 after 6 and 12 months was followed by improved glycemic control, BP reduction and decreasing of mean levels of TNF- α . Glycemic control improvement after the renal denervation was more expressive in the responders.

KEY WORDS: resistant hypertension, diabetes mellitus, renal denervation.

Bulletin of Siberian Medicine, 2015, vol. 14, no. 5, pp. 83–90

References

1. Ebsstein M., Sowers J.R. Diabetes mellitus and hypertension. *Hypertension*, 1992, vol. 19, pp. 403–418.
2. Stamler J., Vaccaro O., Neaton J.D., Wentworth D. The multiple risk factor intervention trial research group. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk intervention trial. *Diabetes Care*, 1993, vol. 16, pp. 434–4440.
3. *International Diabetes Federation 2011. Global Burden of Diabetes*

- Prevalence and Projections, 2011 and 2030. URL: <http://www.diabetesatlas.org/content/diabetes-and-impaired-glucose-tolerance>
4. Weycker D., Nichols G. A., O'Keefe-Rosetti M., Edelsberg J., Vincze G., Khan Z.M., Oster G. Excess risk of diabetes in persons with hypertension. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 2009, vol. 23, pp. 330–336.
 5. Daugherty S.L., Powers J.D., Magid D.J., Tavel H.M. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation*, 2012, vol. 125, pp. 1635–1642.
 6. Vega J., Bisognano J.D. The prevalence, incidence, prognosis, and associated conditions of resistant hypertension. *Semin. Nephrol.*, 2014, vol. 34, pp. 247–256.
 7. Gijo'n-Conde T., Graciani A., Banegas J.R. Resistant hypertension: demography and clinical characteristics in 6292 patients in a primary health care setting. *Rev. Esp. Cardiol.*, 2014, vol. 67 (4), pp. 270–276.
 8. Shahrivari M., Kurklinsky A.K., Moussa I.D., Haley W.E. Association of risk factors with resistant hypertension determined by 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of the American Society of Hypertension*, 2014, vol. 8 (4S), pp. e45–e64.
 9. Oliva R.V., Bakris G.L. Sympathetic activation in resistant hypertension: theory and therapy. *Semin. Nephrology*, 2014, vol. 34, no. 5, September, pp. 550–559.
 10. Investigators Simplicity HTN-1. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension. *Hypertension*, 2011, vol. 57, pp. 911–917.
 11. Simplicity HTN-2 Investigators. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Simplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. *Lancet*, 2010, vol. 376, pp. 1903–1909.
 12. Matchin Yu.G., Grigin V.A., Danilov N.M., Schelkova G.V., Chazova I.Ye. Radiochastotnaya denervatsiya pochechnykh arteriy v lechenii refrakternoy arterial'noy gipertonii – rezul'taty godichnogo nablyudeniya [Radiofrequency renal denervation in treatment of refractory hypertension – the results of 1-year follow-up]. *Novosti kardiologii* – 2013, no. 3, pp. 12–18 (in Russian).
 13. Mahfoud F., Schlaich M., Kindermann I., Ukena C., Cremers B., Brandt M.C., Hoppe U.C., Vonend O., Rump L.C., Sobotka P.A., Krum H., Esler M., Bohm M. Effect of renal sympathetic denervation on glucose metabolism in patients with resistant hypertension: a pilot study. *Circulation*, 2011, vol. 123, pp. 1940–1946.
 14. Witkowski A., Prejbisz A., Florczak E., Kadziela J., S'liwin'ski P., Bielen' P., Michalowska I., Kabat M., Warchoł E., Januszewicz M., Narkiewicz K., Somers V. K., Sobotka P.A., Januszewicz A. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension*, 2011, vol. 58, pp. 559–565.
 15. Nasonov Ye.L. Immunologicheskie markery ateroskleroza [Immunologic markers of atherosclerosis]. *Terapevticheskiy arkhiv – Therapeutic Archive*, 2002, no. 5, pp. 80–85 (in Russian).
 16. Zhang Z.-H., Wei S.-G., Francis J., Felder R.B. Cardiovascular and renal sympathetic activation by blood-borne TNF- α in rat: the role of central prostaglandins. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2003, vol. 284, pp. R916–R927.
 17. Sriramula S., Haque M., Majid D. S.A., Francis J. Involvement of tumor necrosis factor- α in angiotensin II-mediated effects on salt appetite, hypertension, and cardiac hypertrophy. *Hypertension*, 2008, vol. 51, pp. 1345–1351.
 18. Moller D.E. Potential role of TNF- α in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2000, vol. 11 (6), pp. 212–217.
 19. Olson N.C., Callas P.W., Tracy R.P. Circulating Levels of TNF- α are associated with impaired glucose tolerance, increased insulin resistance, and ethnicity: the insulin resistance atherosclerosis study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012, vol. 97 (3), pp. 1032–1040.
 20. Perin P.C., Maule S., Quadri R. Sympathetic nervous system, diabetes, and hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.*, 2001, vol. 23 (1–2), pp. 45–55.
 21. Huggett R.J., Scott E.M., Gilbey S.G., Stoker J.B., Mackintosh A.F., Mary D.A.S.G. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation*, 2003, vol. 108, pp. 3097–3101.
 22. Yakubu-Madus F.E., Johnson W.T., Zimmerman K., Dananberg J., Steinberg M.I. Metabolic and hemodynamic effects of moxonidine in the Zucker diabetic fatty rat model of type 2 diabetes. *Diabetes*, 1999, vol. 48, pp. 1093–1100.
 23. Mordovin V.F., Fal'kovskaya A.Yu., Belokopytova N.V., Luk'yanyonok P.I., Suslova T.Ye. Vozmozhnosti betablockatorov v korrektsii tserebrovaskulyarnoy patologii u bol'nykh arterial'noy gipertenzii, assotsirovannoy s sakharnym diabetom 2-go tipa [Antihypertensive treatment by beta-blockers and their influence on the early brain damage in hypertensive diabetic patients]. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Tomsk) – Siberian Medical Journal (Tomsk)*, 2009, vol. 24, no. 4–1, pp. 38–44 (in Russian).
 24. Szelényi J., Kiss J.P., Vizi E.S. Differential involvement of sympathetic nervous system and immune system in the modulation of TNF- α production by α_2 - and β -adrenoceptors in mice. *Journal of Neuroimmunology*, 2000, pp. 34–40.
 25. Jiang W., Tan L., Guo Y., Li X., Tang X., Yang K. Effect of renal denervation procedure on left ventricular hypertrophy of hypertensive rats and its mechanisms. *Acta Cir. Bras.*, 2012, vol. 27 (11), pp. 815–820.

Falkovskaya Alla Yu. (✉), Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Mordovin Viktor F., Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Pekarsky Stanislav Ye., Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Bayev Andrey Ye., Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Semke Galina V., Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Ripp Tatiana M., Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Kravtchenko Yelena S., Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

Zyubanova Irina V. Research Institute for Cardiology, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Falkovskaya Alla Yu.**, Ph. +7-913-884-5269; e-mail: alla@cardio-tomsk.ru