

Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений (пленарная лекция)

Шестакова М.В.

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) — одна из ключевых систем организма человека, имеющая первостепенное значение в регуляции большинства физиологических и патофизиологических состояний: тонуса сосудов и уровня АД, ремоделирования сосудистой стенки и сердечной мышцы, механизмов развития и прогрессирования атеросклероза, гломерулосклероза и других патологий. Принципиальным открытием конца XX века является обнаружение локальных (тканевых) РААС, т.е. открытие синтеза всех компонентов этой системы (от ренина до альдостерона) непосредственно в тканях и органах-мишенях. Именно активация тканевых РААС играет ведущую роль в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета (СД): сердечно-сосудистой патологии, диабетической нефропатии (ДН) и ретинопатии. Исследования последних лет позволили обнаружить компоненты РААС локально в жировой ткани, в поджелудочной железе. Доказана роль этой системы в развитии висцерального ожирения, предиабета и самого СД 2 типа (СД2). Эти данные подтверждены снижением риска развития СД2 на фоне длительного лечения блокаторами РААС.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, висцеральное ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет, диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия

The role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications

Shetakova M.V.

Endocrinological Research Centre

Renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) is a major system of the human body playing a key role in the regulation of most physiological and pathological conditions, such as vascular tone, AD level, myocardial and vascular wall remodeling, development of atherosclerosis, glomerulosclerosis, and other pathologies. The discovery of local (tissue) RAAS in the late XX century gave evidence of direct synthesis of all components of this system, from renin to aldosterone, in target tissues and organs. Activation of tissue RAAS was shown to play a leading role in the evolvement of diabetic complications including cardiovascular diseases, diabetic nephropathy (DN), and retinopathy. Recent studies revealed the presence of RAAS components in fat and pancreas. This system is involved in the development of visceral obesity, pre-diabetes, and Type 2 diabetes. These findings are confirmed by a reduced risk of CDM2 in subjects receiving long-term therapy with RAAS blockers.

Key words: renin-angiotensin-aldosterone system, visceral obesity, metabolic syndrome, diabetes mellitus, diabetic nephropathy, diabetic retinopathy

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) — одна из основных систем организма человека, имеющая первостепенное значение в регуляции большинства физиологических и патофизиологических состояний: тонуса сосудов и уровня артериального давления (АД), ремоделирования сосудистой стенки и сердечной мышцы, механизмов развития и прогрессирования атеросклероза, гломерулосклероза и других патологий.

Основные компоненты классической РААС и механизмы ее активации были открыты в 50-х годах XX столетия. Ренин — ключевой фермент РААС — синтезируется в юкстагломерлярном аппарате почек из своего предшественника **проренина**. Ренин запускает преобразование **ангиотензиногена** в неактивный **ангиотензин I** (АТ I), далее **ангиотензин-превращающий фермент** (АПФ) преобразовывает АТ I в активный сосудосуживающий **ангиотензин II** (АТ II), который оказывает свое воздействие через связь с двумя подтипами рецепторов: АТ₁ и АТ₂. Преимущественно АТ II связывается с АТ₁-рецепторами, что приводит к вазоконстрикторному, пролиферативному, провоспалительному эффектам и в целом — к развитию склеротических изменений тканей и сосудов. Именно через активацию АТ₁-рецепторов АТ II стимулирует секрецию альдостерона надпочечниками. Стимуляция АТ₂-рецепторов приводит к прямо противоположному эффекту, однако их экспрессия у взрослого человека выражена меньше, чем экспрессия АТ₁-рецепторов [1].

В последние два десятилетия представления о структуре РААС существенно усложнились [2]. Были обнаружены ферменты, осуществляющие синтез АТ II из АТ I, минуя АПФ. Наиболее активный из них — фермент химаза, более всего представленный в сердце и сосудистой стенке. Помимо классической РААС, осуществляющей свое действие через активацию АТ II и его рецепторов, обнаружена альтернативная РААС, противостоящая атерогенному потенциалу АТ II, включающая образование Анг-(1-7) при участии фермента АПФ-2. Анг-(1-

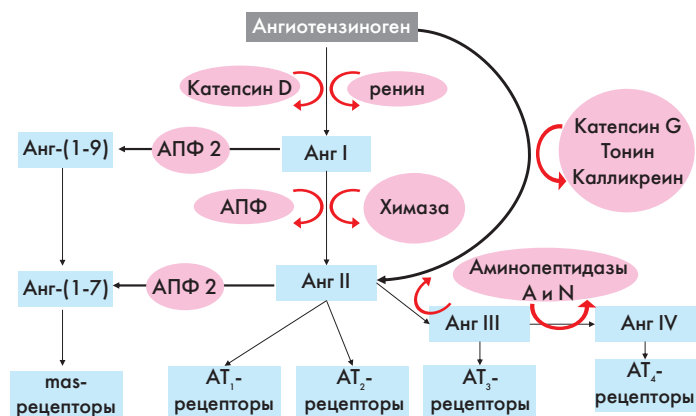


Рис. 1. Современные представления о структуре РААС

Таблица 1

Синдромы, связанные с нарушениями циркулирующей РААС				
Синдром	Ренин плазмы	Альдостерон плазмы	Калий плазмы	Уровень АД
Синдром Кона	↓	↑	↓	↑
Вторичный гиперальдостеронизм (серд. нед., нефрот. синдром, ХПН, цирроз)	↑	↑	↑	↑↓
Синдром Лидлла (высокая реабсорбция Na в почечных канальцах)	↓	↓	↓	↑
Синдром Бартера (первично почечная потеря калия)	↑	↑	↓	Норма
Ренинома (опухоль ЮГА почек)	↑	↑	↓	↑
Ишемическая нефропатия (стеноз почечных артерий)	↑	↑	↓	↑
Сахарный диабет (диабетическая нефропатия)	↓	↓	↑	↑

7), соединяясь с mas-рецепторами, оказывает сосудорасширяющее, антипролиферативное и антиатерогенное действие. АТ III и АТ IV также являются продуктами преобразования АТ II. Их роль до конца еще не установлена. Современное представление о структуре РААС представлено на рисунке 1.

Долгое время РААС рассматривалась только как циркулирующая эндокринная система. Основные компоненты этой системы (ренин, проренин, АТ II, альдостерон) определялись в плазме крови, где оценивалась их концентрация и активность. С высокой или низкой активностью циркулирующей РААС связывают развитие многих синдромов и болезней (табл. 1).

Только с середины 80-х годов XX века появились данные о существовании **тканевых** РААС, т.е. о синтезе разных звеньев цепи РААС, начиная от проренина и заканчивая альдостероном, локально в тканях и органах. Подтверждением существования локальных РААС послужили несколько фактов:

- в 1985 г. Campbell D.J. [3] опубликовал исследование, в котором показал, что концентрация АТ II в венозной крови, оттекающей от различных органов, значимо превышает ожидаемую при клиренсных исследованиях. Это предполагало, что АТ II может синтезироваться локально в органах;
- в клинических исследованиях было обращено внимание, что некоторые заболевания, развитие и прогрессирование которых непосредственно связаны с гиперактивностью РААС, протекают при низкой активности ренина плазмы (АРП): это хронические заболевания почек, диабетическая нефропатия (ДН), некоторые формы артериальной гипертензии [4, 5]. Эти состояния долго считались «парадоксами», пока не выяснилась их природа;
- в последние два десятилетия прогресс молекулярно-биологических технологий позволил определить гиперэкспрессию генов различных компонентов РААС непосредственно в органах и тканях, что окончательно подтвердило возможность локального синтеза АТ II и других компонентов РААС.

Таким образом, к началу XXI века было достоверно установлено, что разные структурные звенья РААС вне зависимости от циркулирующей системы локально синтезируются в ткани различных органов: почек, сердца, мозга, сосудистой стенке, жировой ткани, поджелудочной железе. Именно это обстоятельство объясняет во многом патогенетическую роль РААС в поражении органов-мишеней даже при нормальной или низкой АРП. Наиболее демонстративной моделью, доказывающей эту гипотезу, является сахарный диабет (СД) и его сосудистые осложнения.

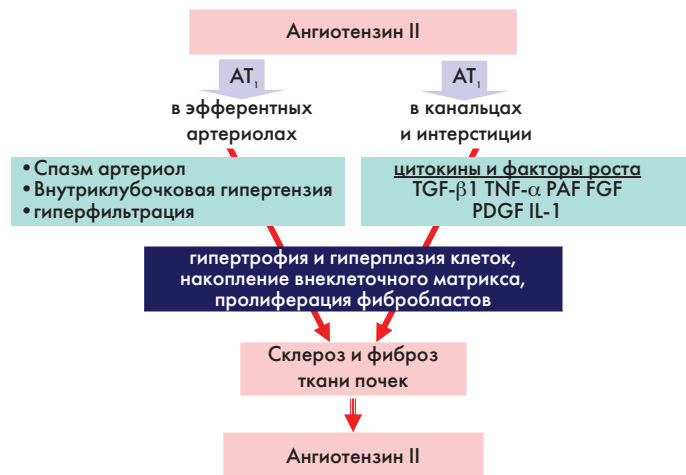


Рис. 2. Роль РААС в формировании патологии почек

Роль почечной РААС в развитии диабетической нефропатии

Установлено, что СД, как 1, так и 2 типа, наиболее часто характеризуется синдромом гипоренинемического гипопальдостеронизма [6]. В этих исследованиях было отмечено, что АРП обратно коррелирует с качеством контроля гликемии, оцененным по уровню гликозилированного гемоглобина HbA_{1c}: чем хуже гликемический контроль диабета и выше HbA_{1c}, тем ниже АРП. В то же время уровень циркулирующего АТ II не коррелирует с HbA_{1c} и остается стабильно высоким. Одним из источников высокой концентрации АТ II являются почки. Относительно недавно было доказано, что местом синтеза локально-почечного АТ II являются собирательные трубки нефрона. Высокие концентрации циркулирующего АТ II стимулируют синтез (про)ренина в собирательных трубках почек, который в свою очередь способствует высвобождению локального АТ II в интерстициальную ткань почек и в перитубулярные капилляры. При СД активность локально-почечного (про)ренина и АТ II в собирательных трубках повышена в 3,5 раза при низкой АРП [7]. Поскольку АТ II по механизму обратной связи служит ингибитором синтеза почечного ренина, то гипоренинемическое состояние при СД можно объяснить высокой активностью АТ II. Этим и объясняется «парадокс сахарного диабета», описанный Price D.A. в 1999 г. [5].

В физиологических условиях активность локально-почечного АТ II определяет состояние внутриклубочковой гемодинамики, процессы фильтрации, работу почечных канальцев. **В патофизиологических условиях** активация почечного АТ II и его соединение с АТ₁-рецепторами эфферентных артериол приводит к спазму этих сосудов, развитию внутриклубочковой гипертензии, которая при длительном воздействии на ткань клубочков приводит к их склерозированию. Соединение АТ II с АТ₁-рецепторами в канальцах и интерстиции почек активирует синтез провоспалительных медиаторов, цитокинов, хемокинов, факторов роста, которые в совокупности провоцируют развитие гломерулосклероза, тубулоинтерстициального фиброза и, как следствие, хронической почечной недостаточности (ХПН) (рис. 2).

При СД активация локально-почечной РААС обнаруживается более чем у 80% больных, имеющих ДН. В этой связи становится очевидным, что блокада активности локально-почечного АТ II является реальным средством для «защиты почки» и торможения процессов прогрессирования почечной недостаточности. Нефропротективные свойства блокаторов РААС — ингибиторов АПФ (ИАПФ) и антагонистов рецепторов АТ II (АРА) — доказаны в нескольких десятках крупных проспективных рандомизированных клинических исследованиях, как при диабетическом поражении почек (UKPDS, ADVANCE, MICRO-HOPE, RENAAL, IDNT, DETAIL, AMADEO, VIVALDI, INNOVATION и др.), так и при недиа-

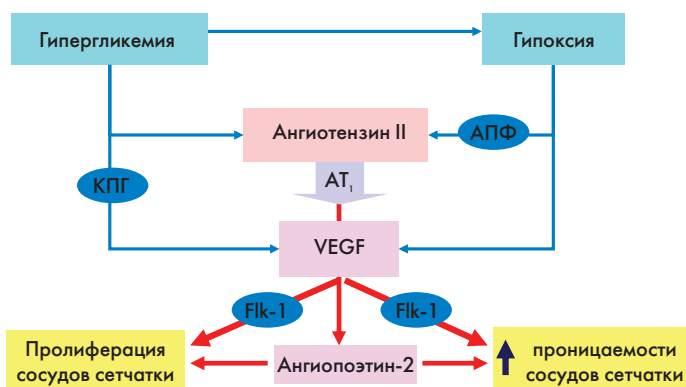
бетической нефропатии (AIPRI, REIN и др.). Применение этих препаратов позволяет уменьшить альбумин/протеинурию, замедлить темп снижения скорости клубочковой фильтрации и отсрочить (или вовсе предупредить) развитие ХПН. Благодаря этим исследованиям ИАПФ и АРА уже давно внесены во все международные рекомендации как препараты первого ряда выбора в лечении диабетической и недиабетической нефропатии.

ИАПФ являются наиболее изученными и доступными препаратами в клинической практике, однако в последние годы стал хорошо известен факт, что приблизительно у 50% больных, как с ДН, так и с недиабетической нефропатией, при длительном применении ИАПФ развивается «феномен ускользания», т.е. ослабление антигипертензивного и антипротеинурического действия этих препаратов [8, 9]. При этом наблюдается сохранение высокой концентрации АТ II и альдостерона в плазме крови. Причиной развития этого феномена может являться активация химазы — альтернативного фермента образования АТ II, не подавляемого при воздействии ИАПФ. В этом случае преимущество имеют препараты из группы АРА, действие которых обусловлено блокадой связывания АТ II со своим АТ₁-рецептором, а не количеством образованного АТ II [10].

Однако при использовании обеих групп препаратов (ИАПФ и АРА) через некоторое время наблюдается возрастание активности ренина — ключевого фермента, запускающего весь каскад преобразования ангиотензинов. В этом случае для достижения более полной блокады РААС наиболее эффективным могла бы быть блокада ферментативной активности самого ренина. Через 30 лет упорных поисков удалось синтезировать прямой ингибитор ренина Алискирен (Расилез), который в настоящее время зарегистрирован во всех странах Европы, в США и с 2007 г. — в России. Высокая нефропротективная активность этого препарата уже доказана у больных с ДН в исследовании AVOID (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes). В ближайшее время ожидаются результаты масштабной программы рандомизированных клинических испытаний этого препарата — ASPIRE HIGHER (стремление ввысь) — у больных с сердечно-сосудистой и почечной патологией.

Роль окулярной РААС в развитии диабетической ретинопатии (ДР)

В 90-х годах прошлого столетия активно заговорили о существовании локальной РААС в окулярной системе человека. Так, Wagner J. и соавт. [11] обнаружили экспрессию генов ренина, ангиотензиногена и АПФ в пигментном эпителии сетчатки человека,



VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста;
Flk-1 — рецепторы VEGF;
АПФ — ангиотензин-превращающий фермент;
КПГ — конечные продукты гликозилирования.

Рис. 3. Роль ангиотензина II в формировании патологии сосудов сетчатки при сахарном диабете

что позволило им предположить возможность интраокулярного синтеза АТ II. В дальнейшем в сетчатке различных животных были обнаружены АТ₁-рецепторы к АТ II [12].

Наиболее высокая экспрессия компонентов РААС в окулярной системе наблюдается при СД. Так, у больных СД с пролиферативной диабетической ретинопатией (ДР), которым производилась витрэктомия, было выявлено значимо большее содержание ренина, проренина и АТ II в жидкости стекловидного тела, чем у лиц без СД и ДР [13]. Более того, интраокулярная концентрация различных компонентов РААС коррелирует с тяжестью ДР [14].

Участие РААС в развитии ДР определяется несколькими механизмами: гемодинамическим и негемодинамическим. Нарушения интраокулярной гемодинамики проявляются ускорением ретинального кровотока, повышением давления в капиллярах сетчатки и повышением внутриглазного давления. Негемодинамический механизм связан в первую очередь с активацией мощного ростового фактора, определяющего процессы ангиогенеза — сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF).

При СД экспрессия VEGF в сосудистой стенке резко повышена. Стимулами к тому служат гипергликемия (конечные продукты гликозилирования) и гипоксия [15, 16]. Дополнительным мощным фактором стимуляции экспрессии VEGF является гиперактивация АТ II и его АТ₁-рецепторов [17]. В сосудах сетчатки активированный VEGF, соединяясь со своими рецепторами (Flk-1), стимулирует процессы неоваскуляризации ретинальных сосудов и их повышенную проницаемость. Кроме того, АТ II через АТ₁-рецепторы индуцирует экспрессию рецепторов другого мощного пролиферативного фактора — ангиопоэтина-2, что является дополнительным стимулом к пролиферации сосудов глазного дна [18] (рис. 3).

Экспериментальные исследования нашли свое клиническое подтверждение в работах Funatsu H. и соавт. [19], где концентрации АТ II и VEGF определялись в жидкости стекловидного тела больных СД. У больных с пролиферативной ДР содержание этих факторов было в 2 раза выше, чем у больных СД без ДР.

Успешным доказательством роли РААС в развитии и прогрессировании ДР являются долгосрочные рандомизированные клинические исследования по применению блокаторов РААС у больных СД. В пилотном плацебо-контролируемом исследовании EUCLID у больных СД1 применение ИАПФ лизиноприла в дозе 10–20 мг в течение 2 лет привело к значимому снижению прогрессирования ДР и даже к тенденции регресса ДР [20]. Однако эти данные не были столь убедительными вследствие небольшого количества включенных больных (175 и 179 человек в группах лизиноприла и плацебо соответственно), а также лучшего контроля гликемии по уровню HbA_{1c} в группе лизиноприла. Недавно завершилось одно из крупнейших исследований — DIRECT (DIabetic REtinopathy Candesartan Trials), включавшее 3 326 больных СД1 и 1 905 больных СД2 [21]. Это исследование ставило задачей оценить возможности профилактики развития и прогрессирования ДР на фоне лечения антагонистом АТ₁-рецепторов АТ II кандесартаном в дозе 32 мг/сут более 4 лет. У больных СД1 прием кандесартана достоверно снизил частоту развития ДР от 31 до 25%, а также понизил тяжесть проявлений ДР на 3 ступени (по международной шкале EDTRS). У больных СД2 кандесартан не повлиял на прогрессирование ДР, но привел к значимому регрессу непролиферативной ДР. Более тяжелые стадии ДР не изменились на фоне лечения препаратом. Полученные данные свидетельствуют о несомненной роли окулярной РААС в инициации патологии сосудов сетчатки, однако тяжелые стадии ДР требуют дополнительных вмешательств, помимо блокады РААС.

Роль кардиальной РААС в развитии сердечно-сосудистой патологии

Сердечная мышца содержит практически все звенья РААС. Существование локальной продукции АТ II в сердце известно уже

Таблица 2

Рандомизированные клинические исследования, подтверждающие кардиопротективные свойства блокаторов РААС				
Сердечно-сосудистая патология	АГ + СД	ИБС, ГЛЖ	ИМ	ХСН
ИАПФ	CAPP UKPDS HOPE SPOP-2	EUROPA HOPE PEACE QUIET LIVE	AIRE FAMIS ISIS-4 SAVE TRACE	ATLAS CONSENSUS SOLVD
	ONTARGET, TRANSCEND			
АРА	ABCD-2V DETAIL SCOPE VALUE	CATCH LIFE	OPTIMAAL VALLIANT Val-PREST	ELIT I ELIT II SOLVD Val-HeFT CHARM
	ONTARGET, TRANSCEND			

АГ – артериальная гипертензия, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ИМ – инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Роль кардиальной РААС в развитии сердечно-сосудистой патологии подтверждается многочисленными рандомизированными клиническими исследованиями, в которых были доказаны кардиопротективные свойства основных классов блокаторов РААС: ИАПФ и АРА. Далеко не полный перечень этих исследований представлен в таблице 2.

В этих исследованиях получены убедительные доказательства того, что блокаторы РААС, независимо от их антигипертензивного действия, способны предупреждать развитие ГЛЖ, ИБС, ИМ, ХСН. В экспериментальных исследованиях на животных было показано, что ИАПФ и БРА тормозят процесс фиброобразования кардиомиоцитов после перенесенного ИМ, а при их назначении сразу после ИМ уменьшают размер очага некроза.

В последние годы немало внимания уделяется альдостерону как медиатору сердечно-сосудистой патологии. Обнаруженные в ткани сердца синтаза альдостерона и MR-рецепторы [23], позволили предположить, что не только циркулирующий, но локально образованный в сердце альдостерон имеет самостоятельное патологическое воздействие на сердечную мышцу. С альдостероном связывают развитие фиброза кардиомиоцитов и формирование гипертрофии левого желудочка [26]. В двух крупных рандомизированных клинических исследованиях RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) и Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) было доказано, что блокаторы MR-рецепторов (спиронолактон и эплеренон) оказывают выраженное кардиопротективное действие. Оба исследования продемонстрировали снижение смертности больных с тяжелой сердечной недостаточностью (в том числе после перенесенного острого ИМ), получавших дополнительно к стандартной терапии блокаторы MR-рецепторов [27, 28].

Таким образом, получены убедительные свидетельства того, что локально-кардиальная РААС играет непосредственную роль в развитии сердечно-сосудистой патологии.

Роль РААС в развитии сахарного диабета

В 1999 г. впервые Tahmasebi M. и соавт. установили существование локальной РААС в поджелудочной железе человека [29]. Сначала различные компоненты РААС были обнаружены только в экзокринных протоках поджелудочной железы, что указывало

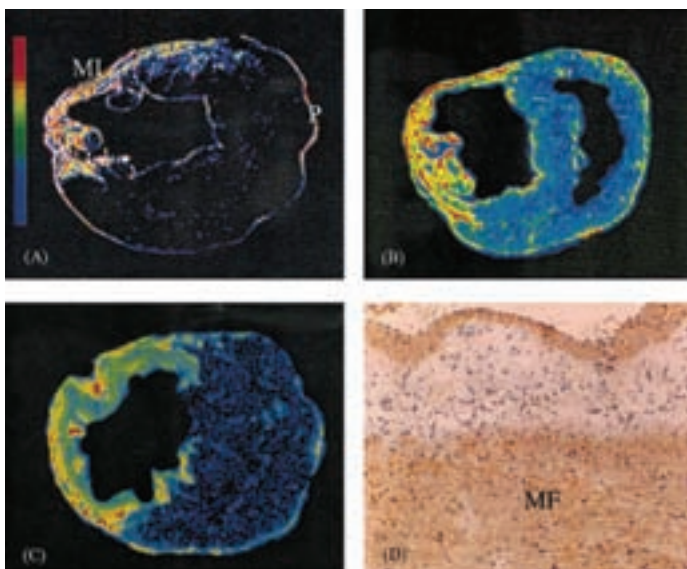


Рис. 4. Миокард крысы через 4 недели после инфаркта. Экспрессия мРНК ренина (А), АПФ (В) и AT_1 -рецепторов (С) в зоне инфаркта миокарда (МІ). Миофибробласты (МF) в зоне инфаркта

Рисунок из статьи Sun Y., Weber K.T. // Int. J. Biochem. Cell. Biol., 2003; 35: Р. 919–931 [23].

более 20 лет [22]. Ангиотензиноген экспрессируется во всех отделах сердца. Ренин, обнаруживаемый в кардиомиоцитах, не имеет кардиального происхождения и содержится в основном в тучных клетках, инфильтрирующих сердце после инфаркта миокарда. АПФ продуцируется фибробластами и эндотелиальными клетками коронарных сосудов. AT_1 -рецепторы к АТ II обнаружены в кардиомиоцитах, фибробластах, симпатических нервных окончаниях сердца. Кардиомиоциты содержат рецепторы к альдостерону (MR) и синтазу альдостерона (CYP11B2), что свидетельствует о возможности кардиального синтеза альдостерона и его локального действия [23].

Механизм действия АТ II, опосредованный AT_1 -рецепторами в сердечной мышце, схож с таковым в других тканях: стимуляция гипертрофии кардиомиоцитов, пролиферации фибробластов, окислительного стресса, выброса норадреналина из симпатических нервных окончаний. Все эти процессы ведут к развитию гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и фиброзу сердечной мышцы.

Стимулом к активации кардиальной РААС служит механическое растяжение миокарда при артериальной гипертензии, увеличении объема циркулирующей крови, сердечной недостаточности.

Крайне интересными являются клинические исследования, в которых отчетливо подтверждается роль РААС при острой коронарной патологии. Hoshida S. и соавт. [24] измеряли активность АПФ в стенке коронарных сосудов, полученной путем прямой коронарной атрэктомии у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) и пациентов со стабильной ИБС. Оказалось, что активность АПФ в коронарных сосудах у больных с ОКС в 2 раза превышала таковую у больных со стабильной ИБС. При этом в сыворотке крови активность АПФ не отличалась от нормальных значений как в группе больных с ИБС, так и у больных с ОКС. Данное исследование подтверждает непосредственную роль локальной, а не циркулирующей РААС в развитии острых коронарных событий.

В эксперименте на крысах было показано, что максимальная экспрессия всех компонентов РААС (мРНК ренина, АПФ, АТ II и его AT_1 -рецепторов) определяется именно в зоне инфаркта миокарда [25] (рис. 4). Такая находка свидетельствует о том, что локально синтезируемый АТ II является аутокринным модулятором фибросклеротических изменений в зоне инфаркта миокарда.

на участие этой системы в регуляции внешнесекреторной функции железы. В 2002 г. исследования Lam & Leung с использованием иммуногистохимических методов показали локализацию компонентов РААС (проренина, ангиотензиногена, АПФ, AT_1 - и AT_2 -рецепторов) непосредственно в β -клетках островков поджелудочной железы человека [30].

Наиболее мощными стимулами, вызывающими активацию звеньев РААС поджелудочной железы, являются хроническая гипоксия и гипергликемия [31]. Установлено, что гиперактивация локальной РААС играет роль в развитии различных нарушений экзокринного и эндокринного аппарата поджелудочной железы: панкреатита, кистозного фиброза, а также СД.

Диабетогенная роль РААС определяется воздействием AT_2 на оба механизма развития СД: **секрецию инсулина и инсулинорезистентность**.

Влияние AT_2 на **секрецию инсулина** было доказано в эксперименте [32]. Бета-клетки поджелудочной железы мышей инкубировали в гипергликемической среде (16,7 ммоль/л), в которую поэтапно добавляли AT_2 в возрастающей концентрации (от 0,1 до 100 нмоль/л). По мере нарастания концентрации AT_2 отмечалось подавление нормального инсулинового ответа на гипергликемию. При добавлении AT_2 в дозе 100 нмоль/л секреция инсулина β -клетками полностью прекращалась. Однако при добавлении в инкубационную среду, содержащую глюкозу и 100 нмоль/л AT_2 , блокатора AT_1 -рецепторов лозартана, секреция инсулина полностью восстанавливалась. Полученные данные убедительно свидетельствуют о том, что AT_2 специфически блокирует секрецию инсулина β -клетками островков поджелудочной железы путем соединения с AT_1 -рецепторами. Другими возможными механизмами угнетения секреции инсулина при воздействии AT_2 являются снижение кровотока β -клеток и активация окислительного стресса.

Усиление **инсулинорезистентности** тканей при воздействии AT_2 осуществляется вследствие того, что этот пептид блокирует инсулиноопосредованный транспорт глюкозы в ткани и стимулирует митогенное и пролиферативное действие инсулина [33].

Полученные данные, свидетельствующие о существовании локальной РААС поджелудочной железы, о негативном воздействии AT_2 на секрецию инсулина и инсулинорезистентность периферических тканей, во многом объясняют результаты многоцентровых клинических исследований, в которых зарегистрировано снижение риска развития СД2 у гипертензивных больных, получавших терапию ИАПФ (HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators), CAPPP (CAPtopril Prevention Project), ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering to prevent Heart Attack Trial), SOLVD (The Study of Left Ventricular Dysfunction)) или АРА (LIFE (Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension Study), SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), CHARM (Candesartan in Heart failure – Assessment of Reduction in Mortality and morbidity programme), **Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation**), TRANSCEND (Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-I Intolerant subjects with cardiovascular Disease)), в среднем на 27–28% [34].

Роль РААС в развитии метаболического синдрома и висцерального ожирения

В течение последних 20 лет в жировой ткани человека были постепенно открыты все составляющие РААС: ангиотензиноген (в 1988 г.), АПФ, AT_2 и AT_1 -рецепторы (в 1993 г.), рецепторы (про)ренина (в 2007 г.), АПФ-2 (в 2008 г.). При этом экспрессия компонентов РААС более всего выражена в висцеральной, а не в подкожной жировой ткани. Предполагают, что компоненты РААС, образующиеся в жировой ткани, оказывают как системный эффект, попадая в кровоток и пополняя циркулирующую РААС, так и локальное действие непосредственно на жировую ткань.

Системный вклад РААС жировой ткани подтверждается обна-

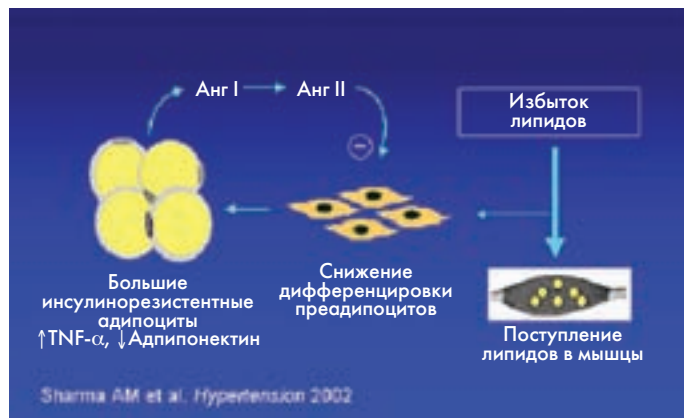


Рис. 5. Роль РААС в развитии ожирения

ружением в 1,5–2 раза больших концентраций в плазме крови ренина, АПФ, AT_2 и альдостерона у тучных людей по сравнению с худыми, что отчасти определяет развитие так называемого кардио-метаболического синдрома, включающего ожирение, артериальную гипертензию и сердечно-сосудистую патологию [35].

Локальное (паракринное и аутокринное) действие жировой РААС заключается в регуляции роста и дифференцировки самих адипоцитов, развитии субклинического воспаления и активации окислительного стресса в жировой ткани. Согласно гипотезе Sharma А.М. и соавт. [36], AT_2 , секретируемый в крупных инсулинорезистентных адипоцитах, воздействует на свои AT_1 -рецепторы и препятствует созреванию преадипоцитов. Поскольку избыток липидов не может поступать в незрелые клетки, то они начинают откладываться в мышцах и других тканях, усиливая инсулинорезистентность и приводя к развитию висцерального ожирения (рис. 5).

Блокада AT_1 -рецепторов в жировой ткани, напротив, приводит к увеличению количества небольших инсулин-чувствительных адипоцитов, способных накапливать липиды, вследствие чего инфльтрация липидами висцеральных органов и мышечной ткани снижается. Эта гипотеза нашла подтверждение в других работах [37], где применение антагониста AT_1 -рецепторов олмесартана способствовало уменьшению размера адипоцитов и снижению инсулинорезистентности.

Другой фактор РААС – альдостерон – также непосредственно связан с развитием метаболического синдрома и инсулинорезистентности. Альдостерон сам по себе не синтезируется в жировой ткани, но экспрессия его MR-рецепторов в этой ткани выражена достаточно сильно. Следовательно, альдостерон может оказывать воздействие на адипоциты, что и было доказано в исследованиях. В культуре бурой жировой ткани альдостерон вызывал дозозависимое подавление захвата глюкозы (т.е. снижал чувствительность жировой ткани к инсулину), активировал синтез провоспалительных цитокинов и лептина [38]. Экспериментальные данные нашли подтверждение в клинических наблюдениях. Так, в одном из последних субанализов Фремингемского исследования выявлена достоверная корреляционная связь между концентрацией альдостерона и риском развития метаболического синдрома [39].

Установлено, что причиной развития гиперальдостеронизма при ожирении является не только AT_2 опосредованный механизм, но и прямое воздействие недавно открытого в жировой ткани адипокина – CTRP1, который напрямую стимулирует продукцию альдостерона надпочечниками [40]. Альдостерон усугубляет инсулинорезистентность периферических тканей путем активации окислительного стресса, снижения аффинности инсулиновых рецепторов, подавления активности транспортеров глюкозы [41]. Будет ли оправдана блокада синтеза альдостерона в лечении пациентов с метаболическим синдромом с целью предупреждения СД, пока не известно, но уже сейчас антагонисты альдостерона успешно используются для лечения артериальной гипертензии, связанной с ожирением, сердечно-сосудистой и почечной патологии.

Заключение

Представленные в обзоре данные свидетельствуют об универсальной роли РААС в развитии наиболее серьезных заболеваний человечества, принявших размах эпидемий: ожирение и метаболический синдром, СД и его сосудистые осложнения, сердечно-сосудистая патология. Наибольшую роль в поражении органов-мишеней играет гиперактивность локальных (тканевых) РААС, компоненты которой синтезируются непосред-

ственно в этих органах: сердце, почках, глазах, жировой ткани, поджелудочной железе. Убедительным доказательством роли гиперактивной РААС в указанных заболеваниях является тот факт, что применение блокаторов РААС (ИАПФ, АРА, прямых ингибиторов ренина, антагонистов альдостерона) позволяет предупредить развитие или остановить прогрессирование сосудистых осложнений диабета (нефропатии, ретинопатии), сердечно-сосудистой патологии и даже самого СД и метаболического синдрома.

Литература

1. Dihn D.T., Frauman A.G., Jonston C.I., Fabiani M.E. Angiotensin receptors: distribution, signaling and function // *Clinical Sci.* – 2001. – 100. – P. 481–492.
2. Paul M., Mehr A., Kreutz R. Physiology of Local Renin-Angiotensin Systems // *Physiol Rev.* – 2006. – 86. – P. 747–803.
3. Campbell D.J. The site of angiotensin production // *J. Hypertens.* – 1985. – 3. – P. 199–207.
4. Rosenberg M.E., Smith L.J., Correa-Rotter R., Hostetter T.H. The paradox of the renin-angiotensin system in chronic renal disease // *Kidney Int.* – 1994. – 45. – P. 403–410.
5. Price D.A., Porter L.E., Gordon M. The Paradox of the Low-Renin State in Diabetic Nephropathy // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1999. – 10. – P. 2382–2391.
6. Bojestig M., Nystrom F., Arnqvist H.J., et al. The renin-angiotensin-aldosterone system is suppressed in adults with type 1 diabetes // *JRAAS.* – 2000. – 1. – P. 353–356.
7. Kang J.J., Toma I., Sipos A. et al. The collecting duct is the major source of prorenin in diabetes // *Hypertension.* – 2008. – 51. – P. 1597–1604.
8. Shiigai T., Shichiri M. Late escape from the antiproteinuric effect of ACE inhibitors in nondiabetic renal disease // *Am. J. Kidney Dis.* – 2001. – 37. – P. 477–483.
9. Шамхалова М.Ш., Трубицына Н.П., Шестакова М.В. Феномен частичного ускользания блокады ангиотензин АТ II у больных сахарным диабетом типа 2 и диабетической нефропатией. *Тер. арх.* – 2008. – 1. – С. 49–52.
10. Wolf G., Butzmann U., Wenzel U.O. The rennin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology // *Nephron Physiol.* – 2003. – 93. – P. 3–13.
11. Wagner J., Danser A.H.J., Derx F.H. et al. Demonstration of renin mRNA, angiotensinogen mRNA, and angiotensin converting enzyme mRNA expression in the human eye: evidence for an intraocular renin-angiotensin system // *Br. J. Ophthalmol.* – 1996. – 80. – P. 159–163.
12. Murata M., Nakagawa M., Takahashi S. Expression and localisation of angiotensin II type 1 receptor mRNA in rat ocular tissues // *Ophthalmologica.* – 1997. – 211. – P. 384–386.
13. Danser A.H.J., Derx F.H., Admiraal P.J.J. et al. Angiotensin levels in the eye // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 1994. – 35. – P. 1008–1018.
14. Stain W.D., Chaturvedi N. Review: the rennin-angiotensin-aldosterone system and the eye in diabetes // *JRAAS.* – 2002. – 3. – P. 243–246.
15. Shweiki D., Itin A., Soffer D., Keshet E. Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis // *Nature.* – 1992. – 359. – P. 843–845.
16. Natarajan R., Bai W., Lanting L. et al. Effects of high glucose on vascular endothelial growth factor expression in vascular smooth muscle cells // *Am. J. Physiol.* – 1997. – 273. – H2224–H2231.
17. Williams B., Baker A.Q., Gallacher B. et al. Angiotensin II increases vascular permeability factor gene expression by human vascular smooth muscle cells.
18. Otani A., Takagi H., Oh H. et al. Angiotensin II Induces Expression of the Tie2 Receptor Ligand, Angiopoietin-2, in Bovine Retinal Endothelial Cells // *Diabetes.* – 2001. – 50. – P. 867–875.
19. Funatsu H., Yamashita H., Nakanishi Y., et al. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy // *Br. J. Ophthalmol.* – 2002. – 86. – P. 311–315.
20. Chaturvedi N., Sjolie A.K., Stephenson J.M. et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes // *Lancet.* – 1998. – 351. – P. 28–31.
21. Sijlie A.K., Klein R., Porta M., Orchard T., Fuller J., Parving H.H. et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo controlled trial // *Lancet.* – 2008. – 372. – P. 1385–1393.
22. Lindpaintner K., Jin M., Wilhelm M.J. et al. Intracardiac generation of angiotensin and its physiologic role // *Circulation.* – 1988. – 77 (suppl.1). – P. 18–23.
23. Bader M. Tissue rennin-angiotensin-aldosterone systems: targets for pharmacological therapy // *Annu Review Pharm Toxicol.* – 2010. – 50. – P. 439–465.
24. Hoshida S., Kato J., Nishino M. et al. Increased Angiotensin-Converting Enzyme Activity in Coronary Artery Specimens From Patients With Acute Coronary Syndrome // *Circulation.* – 2001. – 103. – P. 630–638.
25. Sun Y., Weber K.T. RAS and connective tissue in the heart // *Int. J. Biochem Cell Biol.* – 2003. – 35. – P. 919–931.
26. Satoh M., Nakamura M., Saitoh H. et al. Aldosterone synthase (CYP11B2) expression and myocardial fibrosis in the failing human heart // *Clin Sci.* – 2002. – 102. – P. 381–386.
27. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – 341. – P. 709–717.
28. Pitt B., Remme W., Zannad F., Neaton J., Martinez F., Roniker B., Bitman R., Hurley S., Kleiman J., Gatlin M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – 348. – P. 1309–1321.
29. Tahmasebi M., Puddefoot J.R., Inwang E.R., et al. The tissue rennin-angiotensin system in human pancreas // *J. Endocrinol.* – 1999. – 161. – P. 317–322.
30. Lam K.Y., Leung P.S. Regulation and expression of rennin-angiotensin system in human pancreas and pancreatic endocrine tumors // *Eur. J. Endocrinol.* – 2002. – 146. – P. 567–572.
31. Leung P.S. The physiology of a local renin-angiotensin system in the pancreas // *J. Physiol.* – 2007. – 580. – P. 31–37.
32. Lau T., Carlsson P.O., Leung P.S. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets // *Diabetologia.* – 2004. – 47. – P. 240–248.
33. Folli F., Saad M.J.A., Velloso L., et al. Crosstalk between insulin and angiotensin II signaling systems // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* – 1999. – 107. – P. 133–139.
34. Andraws R., Brown D.L. Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (meta-analysis of randomized trials) // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – 99. – P. 1006–1012.
35. Whaley-Connell A., Johnson M.S., Sowers J.R. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension // *Prog Cardiovasc Dis.* – 2010. – 52. – P. 401–409.
36. Sharma A.M., Janke J., Gorzelniak K. et al. Angiotensin Blockade Prevents Type 2 Diabetes by Formation of Fat Cells // *Hypertension.* – 2002. – 40. – P. 609–612.
37. Furuhashi M., Ura N., Takizawa H., Yoshida D. et al. Blockade of the renin-angiotensin system decreases adipocyte size with improvement in insulin sensitivity // *J. Hypertens.* – 2004. – 22. – P. 1977–1982.
38. Kraus D., Jäger J., Meier B. et al. Aldosterone Inhibits Uncoupling Protein-1, Induces Insulin Resistance, and Stimulates Proinflammatory Adipokines in Adipocytes // *Horm. Metab. Res.* – 2005. – 37. – P. 455–459.
39. Ingelsson E., Pencina M.J., Toffler G.H., et al. Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors: the Framingham offspring study // *Circulation.* – 2007. – 116. – P. 984–992.
40. Jeon J.H., Kim K., Kim J.H. et al. A novel adipokine CTRP1 stimulates aldosterone production // *The FASEB Journal.* – 2008. – 22. – P. 1502–1511.
41. Lastra-Lastra G., Sowers J.R., Restrepo-Erazo C. et al. Role of Aldosterone and angiotensin II in Insulin Resistance: An Update // *Clin. Endocrinol.* – 2009. – 71. – P. 1–6.