Активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) жировой ткани: метаболические эффекты блокады РАС

Шестакова М.В.

ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. В обзоре представлены данные, подтверждающие, что жировая ткань является важным источником синтеза всех компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Предполагается, что активация компонентов РАС жировой ткани оказывает локальное паракринное и аутокринное действие на адипоциты, регулируя их рост и дифференцировку, развитие субклинического воспаления, усиление инсулинорезистентности (ИР) жировой ткани. Таким образом, гиперактивность локально жировой РАС является одним из механизмов развития висцерального ожирения, ИР и метаболического синдрома. Применение традиционных блокаторов РАС (ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, антагонистов ангиотензиновых рецепторов) сопровождается снижением ИР и предупреждает развитие сахарного диабета типа 2 (СД2). Рассматриваются перспективы применения нового блокатора РАС из группы прямых ингибиторов ренина – алискирена – в коррекции метаболических нарушений при висцеральном ожирении. *Ключевые слова: ренин-ангиотензиновая система, висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, прямой ингибитор ренина*

Resume. The review presents data confirming that fat tissue is a significant source of synthesis of all components of renin-angiotensin system (RAS). It is proposed that activation of fat tissue RAS components have a local paracrine and autocrine actions on adipocytes, regulates their growth and differentiation, induces subclinical inflammation and insulin resistance (IR). Thus, hyperactivity of local RAS in fat tissue is one of the mechanisms of visceral obesity, IR and metabolic syndrome. Use of traditional RAS blocking medications (angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers) is followed by IR decrease and prevents from development of type 2 diabetes mellitus. The perspectives of use of a new RAS blocker from a group of direct rennin inhibitors – aliskiren – for correction of metabolic abnormalities in visceral obesity are considered. *Keywords: rennin-angiotensin system, visceral obesity, insulin resistance, direct renin inhibitor*

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) – одна из ключевых систем организма человека, имеющая первостепенное значение в регуляции большинства физиологических состояний: тонуса сосудов и уровня АД, электролитного баланса, обеспечения адаптации жизненно важных органов и систем (почек, сердца, мозга и др.) к работе в неблагоприятных условиях и при предельных нагрузках. В то же время **гиперактивация РАС** и длительное воздействие высокой активности ее отдельных компонентов приводит к срыву компенсаторных реакций организма и развитию серьезных заболеваний человечества, принявших размах эпидемий: сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета и его осложнений, ожирения и метаболического синдрома.

Основные компоненты классической РАС и механизмы ее активации были открыты в 50-х годах XX столетия. **Ренин** – ключевой фермент РАС - синтезируется в юкстагломерулярном аппарате почек из своего предшественника проренина. Ренин запускает преобразование **ангиотензиногена (АТГ)** в неактивный **ангиотензин I** (Анг-I), далее **ангиотензин-превращающий фермент** (АПФ) преобразовывает Анг-I в активный сосудосуживающий **ангиотензин II** (Анг-II), который оказывает свое воздействие через связь с двумя подтипами рецепторов: AT_1 и AT_2. Преимущественно Анг-II связывается с AT_1-рецепторами, что приводит к вазоконстрикторному, пролиферативному, провоспалительному эффектам и, в целом, к развитию склеротических изменений тканей и сосудов. Именно через активацию AT_1-рецепторов Анг-II стимулирует секрецию **альдостерона** надпочечниками. Стимуляция AT_2-рецепторов приводит к прямо противоположному эффекту: вазодилатации, антипролиферации, антисклеротическому действию. Однако экспрессия AT_2-рецепторов у взрослого человека выражена меньше, чем экспрессия AT_1-рецепторов [1].

В последние два десятилетия представления о структуре РАС существенно усложнились [2]. Были обнаружены ферменты, осуществляющие синтез Анг-II из Анг-I, минуя АПФ. Наиболее активный из них – фермент **химаза**, более всего представленный в сердце и сосудистой стенке. Помимо классической РАС, осуществляющей свое действие через активацию Анг-II и его рецепторов, обнаружена альтернативная РАС, противостоящая атерогенному потенциалу Анг-II – включающая образование Анг-(1-7) при участии фермента АПФ2. Анг-(1-7), соединяясь с mas-рецепторами, оказывает сосудорасширяющее, антипролиферативное и антиатерогенное действие.

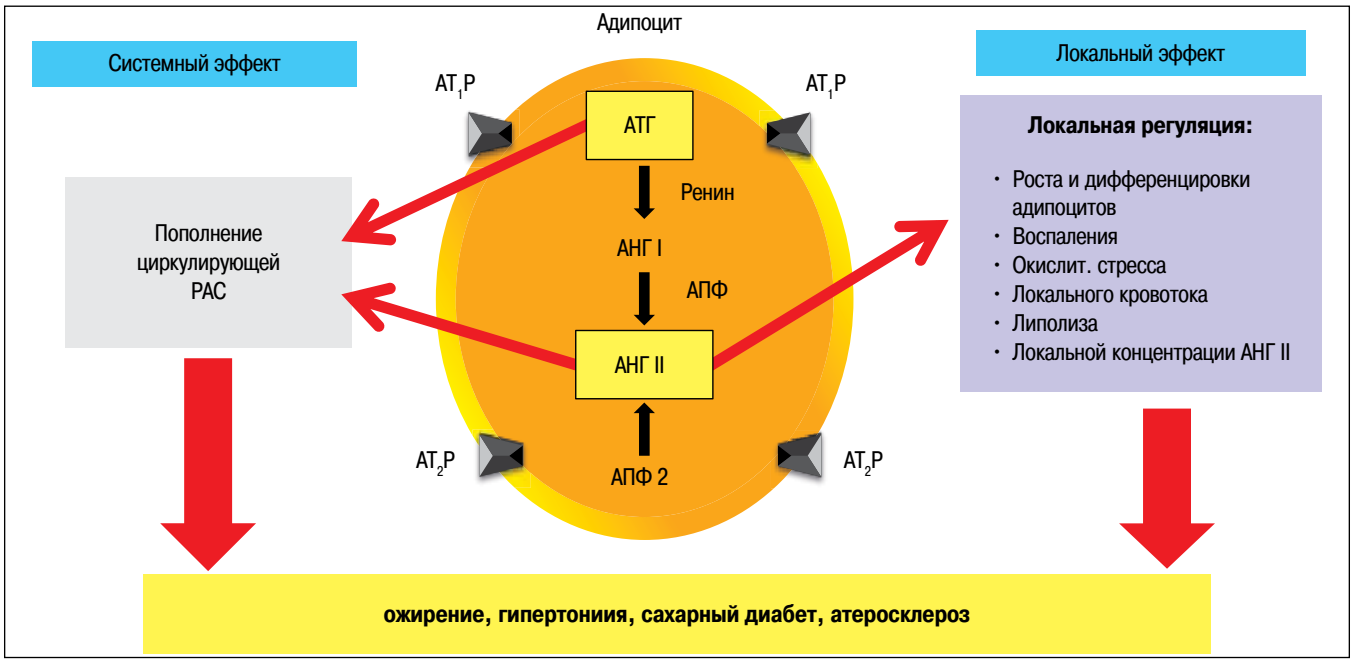

Рис. 1. Эффекты РАС жировой ткани

Анг-III и Анг-IV также являются продуктами преобразования Анг-II. Их роль до конца еще не установлена.

Принципиальным открытием конца XX века является обнаружение локальных (тканевых) РАС, т.е. открытие синтеза всех компонентов этой системы (от ренина до альдостерона) непосредственно в тканях и органах-мишенях. Именно активация тканевых РАС играет ведущую роль в развитии сосудистых осложнений сахарного диабета (СД): сердечно-сосудистой патологии, диабетической нефропатии и ретинопатии. Исследования последних лет позволили обнаружить компоненты РАС локально в жировой ткани, в поджелудочной железе. Доказана роль этой системы в развитии висцерального ожирения, предиабета и самого СД 2 типа (СД2). Эти данные подтверждаются снижением риска развития СД2 на фоне длительного лечения блокаторами РАС.

Несомненный интерес представляет обнаружение всех звеньев РАС в жировой ткани человека, что предполагает роль этой системы в развитии висцерального ожирения и метаболического синдрома. В адипоцитах человека за последние 20 лет были открыты все составляющие РАС: ангиотензиноген (в 1988 г.), АПФ, Анг-II и AT_1 рецепторы (в 1993 г.), рецепторы (про) ренина (в 2007 г.), АПФ 2 (в 2008 г.). При этом обнаружено, что экспрессия компонентов РАС более всего выражена в висцеральной, а не в подкожной жировой ткани. Предполагают, что компоненты РАС, образующиеся в жировой ткани, оказывают как системный эффект, попадая в кровоток и пополняя циркулирующую РАС, так и локальное действие непосредственно на жировую ткань (рис. 1).

Системный вклад РАС жировой ткани подтверждается обнаружением в 1,5–2 раза больших концентраций в плазме крови ренина, АПФ, Анг-II и альдостерона у тучных людей по сравнению с худыми [3] (рис. 2). Учитывая, что ожирение характеризуется задержкой выведения натрия и жидкости, что в норме подавляет почечную секрецию ренина, то можно предположить, что «истинная» концентрация ренина плазмы при ожирении могла быть еще выше. Показано, что различные компоненты активированной РАС в плазме крови (например, ангиотензиноген) тесно коррелируют с уровнем артериального давления (АД), индексом массы тела (ИМТ) и индексом чувствительности к инсулину. Таким образом, активация циркулирующей РАС отчасти определяет развитие так называемого кардио-метаболического синдрома, включающего ожирение, артериальную гипертензию и сердечно-сосудистую патологию.

Локальное (паракринное и аутокринное) действие жировой РАС заключается в регуляции роста и дифференцировки самих адипоцитов, развитии субклинического воспаления и активации окислительного стресса в жировой ткани. Согласно гипотезе Sharma A.M. и соавт. [4], Анг-II, 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, приводя к развитию висцерального ожирения и усиливая инсулинорезистентность тканей (рис. 3).

Анг-II, связываясь с AT_1-рецепторами, стимулирует секрецию адипоцитами провоспалительных медиаторов (TNF-α, IL-6), которые способствуют потере чувствительности тканей к инсулину. Кроме того, недавно обнаружен новый фактор, вырабатываемый жировой тканью при активации Анг-II – это CTRP 1 [5]. Именно он является связующим звеном между гиперактивностью Анг-II жировой ткани и продукцией альдостерона в надпочечниках. В свою очередь альдостерон усугубляет инсулинорезистентность периферических тканей путем активации окислительного стресса, снижения аффинности инсулиновых рецепторов, подавления активности транспортеров глюкозы.

Таким образом, логично предположить, что блокада сверхактивной РАС при ожирении будет способство-

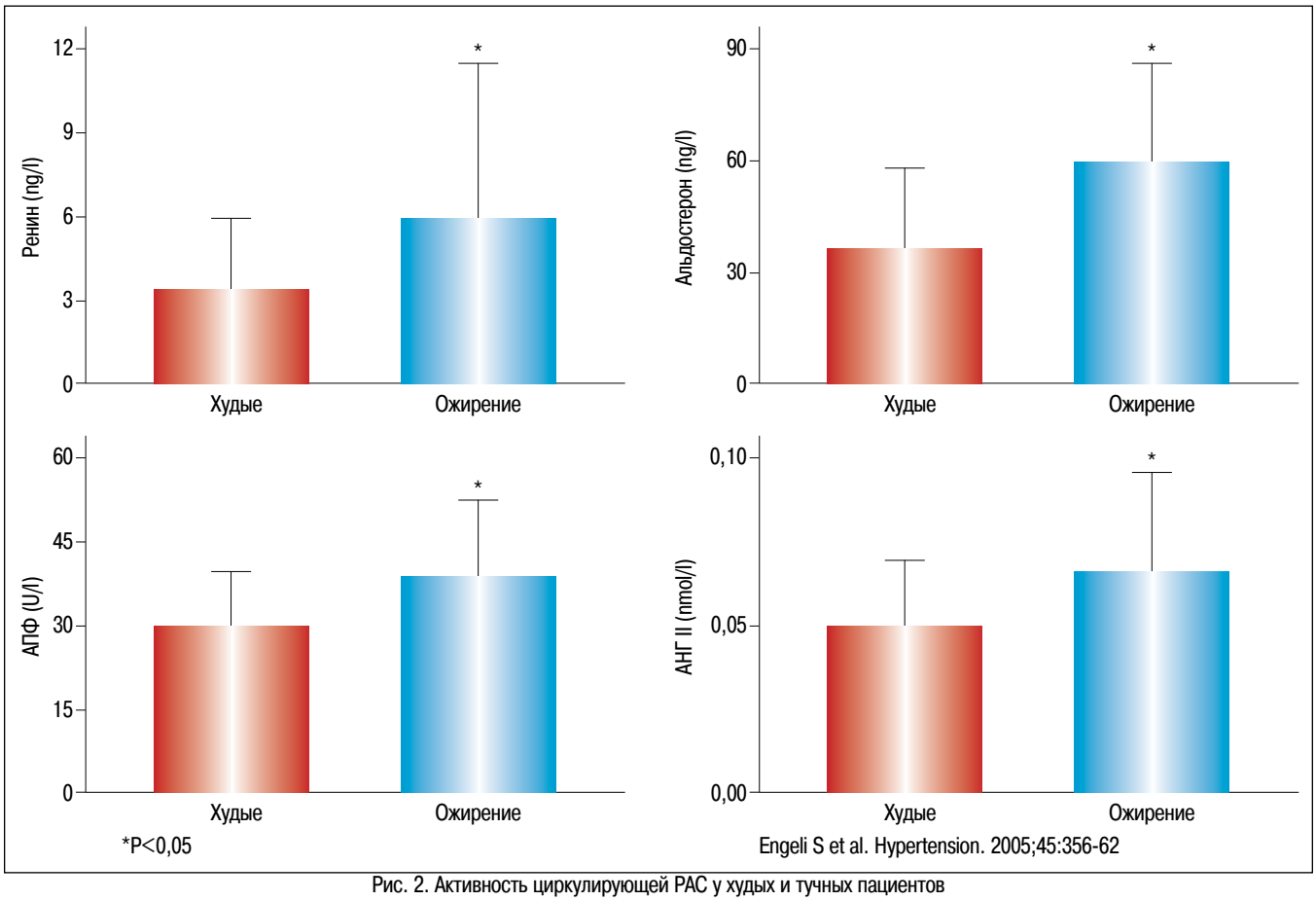

Рис. 2. Активность циркулирующей РАС у худых и тучных пациентов

вать нормализации АД, уменьшению висцерального ожирения, повышению чувствительности тканей к инсулину, снижению риска развития СД и сердечно-сосудистой патологии.

Получено достаточно много экспериментальных и клинических подтверждений тому, что традиционные блокаторы РАС – ингибиторы АПФ (ИАПФ) и антагонисты рецептов Анг II (АРА) – оказывают благоприятный метаболический эффект. В экспериментальных исследованиях на животных ИАПФ и АРА достоверно снижали инсулинорезистентность и уровень гликемии, активировали захват глюкозы периферическими тканями и увеличивали экспрессию транспортера глюкозы (ГЛЮТ-4) в жировой ткани, сердечной мышце и скелетной мускулатуре. У пациентов с метаболическим синдромом блокаторы РАС значимо повышали уровень адипонектина плазмы (фактора жировой ткани, снижающего инсулинорезистентность), улучшали показатели липидного обмена и способствовали дифференцировке преадипоцитов в небольшие инсулинчувствительные адипоциты [6].

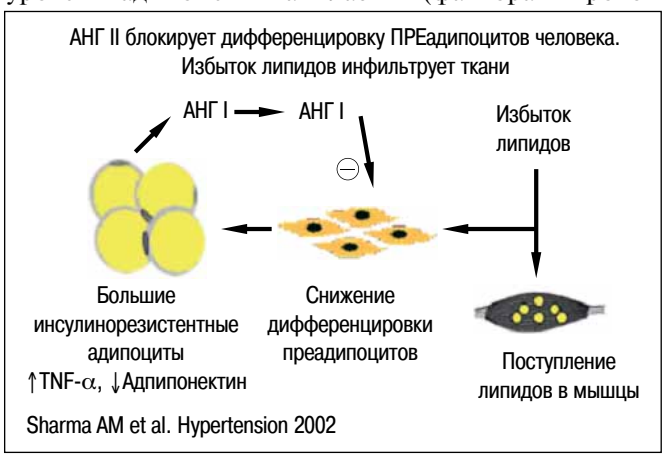

Рис. 3. Роль РАС в развитии ожирения

Еще более оптимистичными представляются результаты многоцентровых рандомизированных испытаний, в которых было обнаружено, что применение ИАПФ или АРА снижает риск развития СД2 в среднем на 27–28% [7].

В то же время возникает вопрос, насколько долго сохраняется благоприятный метаболический эффект традиционных блокаторов РАС? Этот вопрос обусловлен тем обстоятельством, что, как правило, длительное применение блокаторов РАС у 50% больных приводит к развитию так называемого «феномена ускользания» от действия этих препаратов. Этот эффект проявляется ослаблением их антигипертензивного и органопротективного действия (прежде всего – нефропротективного) [8, 9]. Лабораторными признаками «феномена ускользания» является сохранение высокой концентрации Анг-II и альдостерона в плазме крови, несмотря на длительное применение препаратов. Причин для развития этого явления может быть несколько. В случае использования ИАПФ, обычно на фоне высокосолевой диеты, активируется альтернативный путь образования Анг-II при участии фермента химазы в обход АПФ. В результате, несмотря на длительное применение ИАПФ, сохраняется высокий синтез Анг-II. Если же у пациентов происходит нормальное подавление синтеза Анг-II (как это и должно быть на фоне применения ИАПФ), то по механизму обратной связи вновь активируется секреция почечного ре-

нина и, следовательно, увеличивается его активность в плазме крови, т.е. вновь запускается порочный круг активации Анг-II. То же самое происходит и на фоне приема АРА: несмотря на высокую концентрацию Анг-II, он не подавляет секрецию ренина в почках, поскольку заблокированы AT_1-рецепторы, ответственные за этот механизм. Таким образом, и ИАПФ, и АРА со временем приводят к повышению концентрации и активности ренина плазмы (АРП). Такая неполная блокада РАС может быть причиной потери эффективности этих препаратов при длительном применении.

По аналогии с «ускользанием» от антигипертензивного и нефропротективного действия блокаторов РАС, возможно, имеется ускользание и от метаболических эффектов этих препаратов. Решением этого вопроса занялись японские исследователи, которые ретроспективно проанализировали базу данных пациентов с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом без СД (около 2,5 тысяч пациентов), получавших монотерапию АРА в течение 1 года [10]. Через 3 и 6 мес после начала приема препаратов у пациентов наблюдался положительный метаболический эффект: снижение уровня гликемии и HbA_{1c}. Однако через 12 мес от момента начала терапии эти метаболические показатели вернулись к исходному уровню. Таким образом, можно предположить, что неполная блокада РАС является причиной «ускользания» и от метаболических эффектов традиционных блокаторов РАС. Конечно же, ретроспективные исследования не соответствуют всем требованиям доказательной медицины, но выявляют тенденции, требующие проверки в проспективных трайлах.

Желание найти препараты, более полно блокирующие РАС и, соответственно, обладающие еще более выраженным антигипертензивным и органопротективным действием, заставило продолжить поиски новых молекул, нейтрализующих гиперактивность РАС. Поскольку ренин является ключевым ферментом, запускающим активацию этой системы, то, прежде всего, исследования были направлены на создание препаратов, способных ингибировать активность ренина. **Алискирен (Расилез)** – первый препарат из группы прямых ингибиторов ренина с высоким антигипертензивным потенциалом, который был зарегистрирован в США и Европе в 2007 г., в России в 2008 г. Этот препарат блокирует активный центр ренина, после чего этот фермент уже не может осуществлять трансформацию АТГ в Анг-I. При этом резко снижается АРП, а также концентрации Анг-I и Анг-II, т.е. происходит блокада всей цепочки преобразования ангиотензинов. Безопасность и эффективность применения алискирена была доказана у 7800 пациентов с артериальной гипертензией, среди которых 2300 пациентов получали лечение более 6 мес, а около 1200 — более 1 года [11]. К настоящему времени завершено клиническое испытание алискирена при диабетической нефропатии у больных СД2 – исследование **AVOID** (Aliskiren in the Evaluation of Proteinuria in Diabetes) [12]. В исследование были включены пациенты, которые уже получали максимально рекомендованную дозу препарата лосартан из группы АРА и оптимальную антигипертензивную терапию. Лечение алискиреном в дозе 300 мг в сутки в комбинации с лосартаном приводило к достоверному снижению протеинурии на 20% ($p<0,001$) по сравнению с пациентами, получавшими терапию только лосартаном. В настоящее время инициирована одна из наиболее масштабных долгосрочных клинических программ **ASPIRE HIGHER**, включающая 14 трайлов, в которых оценивается влияние алискирена на твердые конечные точки (сердечно-сосудистые и почечные) более чем у 35 000 больных. Результаты ожидаются к 2012 г.

Метаболическую активность алискирена анализировали в ряде экспериментальных и клинических исследований. Так, в эксперименте на крысах с генетическим ожирением и СД2 (линия ***KK-Ay***) лечение алискиреном в течение 14 дней привело к значимому снижению веса, гликемии натощак и после еды, уровня холестерина и триглицеридов плазмы крови. Масса ретроперитонеальной жировой ткани снизилась на 35%. В жировой ткани отмечалось повышение экспрессии транспортера глюкозы ГЛЮТ-4, адипонектина, снижение маркеров окислительного стресса и экспрессии воспалительных факторов. Кроме того, за время лечения алискиреном значимо увеличилась зона β-клеток поджелудочной железы крыс [13]. Полученные данные предполагают, что прямой ингибитор ренина способен снижать инсулинорезистентность, устранять дисфункцию жировой ткани, окислительный стресс, и, возможно, увеличивать секрецию инсулина путем прямого увеличения массы β-клеток.

На другой экспериментальной модели мышей с ожирением и СД2 (db/db), алискирен подавлял активность ферментов окислительного стресса и восстанавливал активность NO-синтазы, что сопровождалось снижением фиброзирующих изменений как поджелудочной железы, так и сердечной мышцы [14]. Эти данные предполагают, что прямая блокада ренина способна улучшить сердечно-сосудистый и метаболический прогноз у больных СД.

Опубликованы ряд клинических исследований у больных с ожирением и артериальной гипертензией, подтверждающих высокую антигипертензивную эффективность алискирена. Так, в сравнительном исследовании Prescott M.F. и соавт. [15] было показано, что при нарастании ИМТ эффективность традиционной антигипертензивной терапии снижается. При ИМТ>40 кг/м^2 целевых значений АД<140/90 мм рт.ст. достигает меньший процент больных на терапии ирбесартаном (АРА) или амлодипином (антагонист кальция) в комбинации с гидрохлортиазидом (тиазид), чем при ИМТ<40 кг/м^2. Однако эффективность комбинированной терапии алискиреном и гидрохлортиазидом у больных с ИМТ>40 кг/м^2, напротив, возросла (рис. 4). Эти данные подтверждают предположения о том, что прямой ингибитор ренина обеспечивает наиболее полную блокаду РАС, что особенно необходимо больным с высокой степенью ожирения, когда именно активация этой системы во многом определяет генез артериальной гипертензии, висцерального ожирения и сердечно-сосудистых осложнений.

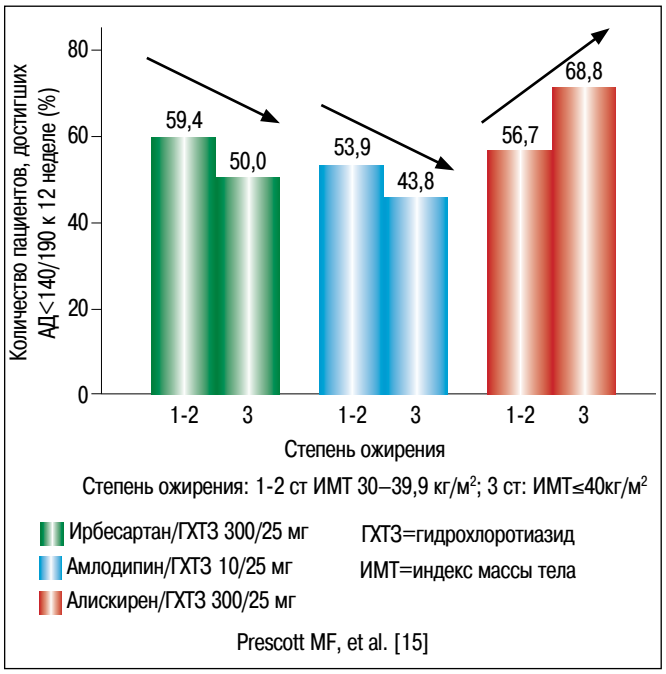

Рис. 4. Зависимость эффективности антигипертензивной терапии от степени ожирения

Непосредственное воздействие алискирена на сердечно-сосудистый прогноз у больных с висцеральным ожирением и высоким кардиоваскулярным риском предстоит оценить в проводимом в настоящее время масштабном рандомизированном клиническом исследовании **AVIATOR** (Aliskiren in Visceral Obesity AT risk patients Outcomes Research), включающем около 15 000 больных.

Таким образом, в настоящее время возможности управлять активностью РАС и обеспечивать ее более полную блокаду увеличились, благодаря появлению нового класса препаратов – прямых ингибиторов ренина, первым представителем которого является алискирен (Расилез). Существенным преимуществом лечения этим препаратом является снижение активности ренина плазмы, в отличие от лечения традиционными блокаторами РАС (ИАПФ и АРА), которые повышают АРП, что и объясняет «эффект ускользания» от их действия. Эффективность алискирена тем выше, чем выше активность РАС. Помимо патологии почек и сердца, наибольшая активность этой системы определяется при висцеральном ожирении, что и обуславливает высокую эффективность этого препарата при метаболическом синдроме и артериальной гипертензии. Проводимые в настоящее время крупные рандомизированные клинические исследования из программы **ASPIRE HIGHER**, включающей 14 трайлов, позволят окончательно определить место алискирена в лечении пациентов с метаболическим синдромом и кардиоренальной патологией.

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. Engeli S., Bohnke J., Gorzelniak K. et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system // Hypertension. – 2005. – № 45. – P. 356–62.
4. 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.
5. 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.
6. Tian F., Luo R., Zhao Z. et al. Blockade of the RAS increases plasma adiponectin in subjects with metabolic syndrome and enhances differentiation and adiponectin expression of human preadipocytes // Exp Clin Endocrinol Diabetes. – 2010. – № 118(4). – P. 258–265.
7. 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.
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. 477–83.
9. Шамхалова М.Ш., Трубицына Н.П., Шестакова М.В. Феномен частичного ускользания блокады ангиотензина II у больных сахарным диабетом типа 2 и диабетической нефропатией // Тер. арх. – 2008. – № 1. – С. 49–52.
10. Kitamura N., Takahashi Y., Yamadate S. Angiotensin II receptor blockers decreased blood glucose levels: a longitudinal survey using data from electronic medical records // Cardiovascular Diabetology. – 2007. – № 6. – P. 26–31.
11. Sanoski C.A., Pharm D. Aliskiren: an oral rennin inhibitor for the treatment of hypertension // Pharmacotherapy. – 2009. – № 29. – P. 193–212.
12. Parving H.H., Persson F., Lewis J.B. et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy // N Engl J Med. – 2008. – № 358. – P. 2433–2446.
13. Masaru I., Harumi K., Yumiko T. et al. Direct renin inhibition improved insulin resistance and adipose tissue dysfunction in type 2 diabetic KK-Ay mice // J Hypertens. – 2010. – № 28. – P. 1471–1481.
14. Dong Y.F., Liu L., Kataoka K. et al. Aliskiren prevents cardiovascular complications and pancreatic injury in a mouse model of obesity and type 2 diabetes // Diabetologia. – 2010. – № 53. – P. 180–191.
15. Prescott M.F., Boye S.W., Le Breton S. et al. Antihypertensive efficacy of the direct renin inhibitor aliskiren when added to hydrochlorothiazide treatment in patients with extreme obesity and hypertension // J Am Coll Cardiol. – 2007. – № 49 (Suppl A). – P. 370A. Abstract 1014–169.

Шестакова М.В. д.м.н., профессор, директор Института диабета ФГУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России
E-mail: nephro@endocrincentr.ru