

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНГИБИТОРОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ В ПОВЫШЕНИИ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К ИНСУЛИНУ, СНИЖЕНИИ РИСКА ДИАБЕТА, ЖИРОВОЙ ПЕЧЕНИ, ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ

Кравченко Н. А., Войтенко Е. И.

ГУ «Институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины», г. Харьков

Ангиотензин II (АП II) выступает в качестве промотора кардиоваскулярных нарушений, патологии почек, играет роль в потенцировании известных факторов риска: гипертензии, гиперлипидемии, инсулинорезистентности (ИР), воспаления [1–5]. АП II может ослаблять внутриклеточные сигналы инсулина, что приводит к снижению захвата глюкозы мышцами, подавлению дифференциации адипоцитов [6]. Локальная продукция АП II выполняет аутокринную и паракринную функции. Его эффекты осуществляется через два типа рецепторов: АТР₁ и АТР₂. Активация АТР₁ вызывает вазоконстрикцию, секрецию альдостерона и вазопрессина, задержку натрия, снижение почечной перфузии, повышение давления крови, способствует ремоделированию сердца и сосудов; АТР₂ отвечают за антипролиферативные и противовоспалительные эффекты, процессы дифференциации, регенерации и апоптоз [6].

Накопление липидов в гепатоцитах и других органах (скелетные мышцы, миокард, поджелудочная железа) вызывает липотоксичность, способствует развитию диабета. Жир печени коррелирует со степенью ИР независимо от массы тела [7–9]. АП II индуцирует клеточную пролиферацию, синтез коллагена и фактора роста соединительной ткани в звездчатых клетках печени (ЗКП). На мембранах этих клеток обнаружены АТР₁, которые обеспечивают эффект АП II [10, 11]. Лиганды ядерного фактора транскрипции, активируемого пролифератором пероксисом гамма (PPAR γ), значительно снижают степень стеатоза печени, способствуют обратному развитию фиброза, нормализуют метаболические нарушения, связанные с ИР. PPAR γ способны связывать различные лиганды, в том числе и продукты метаболизма жирных кислот, фармакологические агенты (фибраты, глитазоны, некоторые сартаны) [12].

Антидиабетические и противовоспалительные свойства ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы

Блокаторы АТР₁ снижают риск развития сахарного диабета (СД) 2 типа. Молекулярные механизмы этого процесса неизвестны. Предполагают, что адипонектин — фак-

тор адипоцитарного происхождения, улучшающий чувствительность тканей к инсулину, играет роль в этом эффекте [13, 14]. Известно, что некоторые блокаторы АТР₁

(ирбесартан, телмисартан) определены как лиганды фактора транскрипции PPAR γ , регулирующего липидный и углеводный обмен [15]. Сартаны, обладающие способностью активировать PPAR γ , улучшают чувствительность к инсулину в экспериментальных моделях на животных с ИР/диабетом, индуцированных диетой [16–19]. Уровень адипонектина обычно снижается с повышением массы тела и степени ИР, его повышение в плазме крови ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы (РАС) коррелирует с улучшением чувствительности печени к инсулину. S. C. Wesson и др. [20] показали, что телмисартан (активатор PPAR γ) улучшает чувствительность к инсулину у животных, находящихся на диете с высоким содержанием жиров, в то время как лозартан не оказывает такого эффекта. Большая часть сартанов являются слабыми активаторами PPAR γ и оказывают эффект только в высоких концентрациях [21]. Такие концентрации могут быть достигнуты в результате аккумуляции препарата при длительном приеме. Другой механизм, обеспечивающий свойство сартанов повышать чувствительность к инсулину, связан с АТР $_2$.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и блокаторы рецепторов АТII оказывают противовоспалительный

эффект, снижая концентрацию С-реактивного белка, интерлейкина-6, матриксной металлопротеиназы-9 и агрегацию тромбоцитов [22, 23]. Предполагаемый механизм такого действия заключается во влиянии ангиотензина на сосудистую проницаемость, экспрессию адгезивных молекул, хемокинов, на активирование вторгшихся воспалительных клеток. Результаты клинических исследований также свидетельствуют об антидиабетических свойствах ингибиторов РАС. У пациентов с гипертонией, помимо улучшения гликемического контроля и снижения относительного риска развития диабета, блокаторы рецепторов АТII снижают системное воспаление [24, 25]. Все эти свойства препаратов также оказывают положительный эффект при жировой печени.

Таким образом, адипонектин рассматривают как новую мишень для сартанов, обладающих способностью активировать PPAR γ . Рассмотрен новый механизм, отвечающий за повышение чувствительности к инсулину сартанами. Исследование молекулярных механизмов влияния препаратов на чувствительность к инсулину позволили синтезировать новые модуляторы PPAR γ , обладающие большей метаболической эффективностью, антигипертензивным действием без побочных эффектов.

Роль ренин-ангиотензиновой системы в фиброзе печени

У пациентов с хронической болезнью печени часто отмечают активацию РАС. В экспериментальных моделях продемонстрировано, что антагонисты АТР $_2$ и ингибиторы АПФ ингибируют фиброз [7]. При хроническом поражении печени ключевые компоненты РАС экспрессируются локально. Активированные звездчатые клетки печени *de novo* продуцируют АТII [7]. С фармакологической точки зрения представляет интерес тот факт, что РАС имеет непосредственное отношение к экспериментальному фиброзу [8]. АТII индуцирует развитие воспаления в печени и стимулирует фиброгенную активность звездчатых клеток, включая клеточную пролиферацию, миграцию, секрецию провоспалительных цитокинов и синтез коллагена [26]. Экспрессия трансформирующего

фактора роста (ТФР)- β_1 — ключевого цитокина, способствующего развитию фиброза сердца, печени и почек, также стимулируется АТII. Ингибиторы АПФ и блокаторы АТР $_1$ снижают прогрессирование фиброза печени, что свидетельствует о важной роли АТII и РАС в этом процессе [27].

Олмесартан влияет на клеточную пролиферацию, синтез коллагена, экспрессию активированными ЗКП ключевого профиброгенного цитокина ТФР- β_1 и фактора роста соединительной ткани [27–30]. В экспериментальных исследованиях при наложении лигатуры на желчные протоки показано, что блокаторы АТР $_1$ снижают аккумуляцию коллагена в печени. Ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов АТР $_1$ замедляют прогрессирование фиброза печени без

индукции гипотензивного ответа. При экспериментальном повреждении печени CCl_4 олмесартан в дозе 1 мг/кг снижал аккумуляцию гидроксипролина на 20%, уровень ТФР- β_1 — на 79% по сравнению с контролем. Результаты гистологического анализа свидетельствуют, что олмесартан снижает область фиброза и пролиферативные процессы. Уровень мРНК коллагена- $\alpha 1$ и α -актина в группе животных, не принимавших олмесартан, был в 3,7 раза выше. Олмесартан снижал эти показатели, соответственно на 44 и 52%. В концентрации 10 мкмоль/л олмесартан блокирует пролиферацию звездчатых клеток печени, индуцированную АТII. АТII дозозависимо повышает синтез коллагена (в 4,3 раза при дозе 10 нмоль/л и в 9,3 раза при дозе 10 мкмоль/л). Олмесартан в дозе 10 мкг/кг снижает этот показатель на 85%. АТII дозозависимо повышает уровень ТФР- β_1 . Олмесартан блокировал продукцию ТФР- β_1 и экспрессию мРНК этого фактора, стимулированную АТII. Несмотря на то, что олмесартан не снижал уровни аламин- и аспаратаминотрансферазы, его применение улучшало гистологические показатели при фиброзе. Эти результаты свидетельствуют о том, что препарат оказывает прямой эффект на фиброз в большей степени чем непрямой — как гепатопротектор [27, 28].

Экспрессия ATP_1 выявлена в α -актин-

положительных клетках в области фиброзования печени. Олмесартан снижал число таких клеток. Блокируя ATP_1 , препарат может действовать как потенциальный антифибротический агент, подавляющий пролиферацию, синтез коллагена и экспрессию профиброгенных цитокинов активированными ЗКП [29, 30].

Аналогичные результаты были получены G. Paizis и др. при оценке влияния ирбесартана на коррекцию некоторых метаболических нарушений при экспериментальном фиброзе. Ирбесартан снижает уровень мРНК коллагена, но уровень гидроксипролина при этом изменяется незначительно [31].

Ингибиторы РАС широко используются в качестве антифибротических агентов у пациентов с хроническими заболеваниями почек и сердца и являются достаточно безопасными при длительном приеме. При экспериментальном фиброзе печени эффективность применения блокаторов РАС доказана и признана наиболее многообещающей, но данные экспериментальных исследований не подтверждены клиническими испытаниями. Пилотные исследования у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С и неалкогольным стеатогепатитом подтверждают, что блокаторы РАС могут оказывать благоприятное воздействие на ранних стадиях фиброза печени [32].

Умеренные модуляторы активности ядерных рецепторов $\text{PPAR}\gamma$ против полных агонистов

Инкубация адипоцитов на протяжении 72 часов с пиоглитазоном, телмисартаном и ирбесартаном значительно повышала инсулинзависимый и независимый от инсулина захват деоксиглюкозы клетками, в то время как эпросартан не оказывал такого эффекта. На линии генетически модифицированных мышей и среди пациентов с мутацией гена рецептора $\text{PPAR}\gamma$ показано, что как частичный агонизм, так и неполный антагонизм рецепторов обеспечивают оптимальный подход в коррекции метаболических нарушений [33, 34]. Поэтому исследование лигандов $\text{PPAR}\gamma$ с умеренным или более специфическим (модифицирующим) спосо-

бом действия является важным направлением в коррекции метаболических нарушений при ИР, СД 2 типа, неалкогольной жировой болезни печени. Регулируемая сартанами экспрессия генов метаболизма липидов в адипоцитах была умеренной по сравнению с эффектом глитазонов. Рецепторы простаглицлина являются важным индуктором адипогенеза. Пиоглитазон, в отличие от сартанов, повышает экспрессию рецепторов простаглицлина. Другим важным посредником сохранения липидов в адипоцитах является глицерокиназа. Глитазоны относятся к потенциальным стимуляторам этого фермента. Блокаторы рецепторов АТII вызыва-

ют умеренное повышение активности фермента по сравнению с глитазонами [35, 36].

В эксперименте с индуцированным ожирением телмисартан и пиоглитазон повышали чувствительность к инсулину, но только телмисартан способствовал снижению жировой массы у животных [20, 34].

В двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании, включавшем 119 пациентов с умеренной гипертензией, только телмисартан значительно снижал уровень триглицеридов, в то время как эпросартан, не обладающий свойством активировать PPAR γ , не оказывал такого эффекта.

Селективная модуляция PPAR γ сартанами включает различные конформационные изменения рецептора, влияющие на связывание с ко-факторами и дифференцированную экспрессию генов. Препараты этого ряда могут снижать влияние активации PPAR γ на повышение веса и параллельно с этим сохранять PPAR γ -опосредованный метаболический эффект, обеспечивая новую терапевтическую стратегию в лечении метаболического синдрома или СД 2 типа. Повышение экспрессии адипонектина агонистами PPAR γ является ключевым звеном в коррекции ИР, так как этот адипокин улучшает чувствительность печени к инсулину.

Повышение уровня циркулирующего адипонектина коррелирует со степенью снижения липидов печени и повышением чувствительности печени и других тканей к инсулину. Адипонектин, подобно инсулину, стимулирует продукцию NO клетками сосудистого эндотелия и снижает эндотелиальную дисфункцию, вызванную фактором некроза опухоли-альфа [35]. Глитазоны снижают экспрессию адипокинов, способствуя

этим развитию ИР. Препараты этой группы снижают экспрессию фактора некроза опухоли-альфа макрофагами путем подавления экспрессии хемоаттрактантного белка-1 моноцитами и подавляют процесс их инфильтрации в адипозную ткань. Клиническими исследованиями показано, что активация PPAR γ приводит к снижению плазменного уровня жирных кислот, снижению липотоксичности в панкреатических β -клетках и улучшению их функции [36].

Воздействие глитазонов на PAC обеспечивает длительный гипотензивный эффект, но в некоторых случаях оказывает влияние на сосудистую проницаемость и вызывает отеки [37]. Недавно введено понятие SPPARM — селективные умеренные агонисты PPAR, включающие группу препаратов, модифицирующих PPAR-специфические лиганды, которые обладают дифференцированными генорегулирующими свойствами. Некоторые из SPPARM находятся на стадии клинических испытаний. Фокусом исследования SPPARM являются PPAR γ , поскольку контроль побочных эффектов активации PPAR γ мог бы содействовать улучшению эффективности лечения диабета. Метаглитазен имеет сопоставимую эффективность с коммерческими глитазонами, но при этом не проявляет побочных эффектов — прибавления в весе и отеков. Эти результаты характеризуют метаглитазен как оптимальный SPPARM с улучшенным профилем безопасности по сравнению с глитазонами. Умеренные модуляторы активности PPAR γ — сартаны также повышают чувствительность к инсулину и не приводят к повышению веса и отекам [38, 39].

ЛИТЕРАТУРА

1. Insulin resistance and hypertension. The insulin resistance atherosclerosis study [Text] / M. F. Saad, M. Rewers, J. Selby [et al.] // Hypertension. — 2004. — Vol. 43, № 6. — P. 1324–1331.
2. Angiotensin II stimulates the release of interleukin-6 and interleukin-8 from cultured human adipocytes by activation of NF- κ B. [Text] / T. Skurk, van V. Harmelen, H. Hauner // Arterioscler Thromb Vasc Biol. — 2004. — Vol. 24. — P. 1199–1203.
3. Sharma, A. M. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? [Text] / A. M. Sharma // Int. J. Biochem. — Cell. Biol. — 2003. — Vol. 35. — P. 807–825.
4. Angiotensin II as a trophic factor of white adipose tissue: Stimulation of adipose cell formation. [Text] / P. Saint-Marc, L. P. Kozak, G. Ailhaud [et al.] // Endocrinology. — 2001. — Vol. 142. — P. 487–492.
5. Machado, M. Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance. [Text] / M. Machado, H. Cortez-

- Pinto // *Europ. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005. — Vol. 17. — P. 823–826.
6. Differential effects of local versus systemic angiotensin II in the regulation of leptin release from adipocytes. [Text] / L. A. Cassis, V. L. English, K. Bharadwaj, C. M. Boustany // *Endocrinology.* — 2004. — Vol. 145. — P. 169–174.
 7. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury [Text] / D. Jeffrey, J. Browning, D. Horton // *Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 114, № 2. — P. 147–152.
 8. Relationship of liver enzymes to insulin sensitivity and intra-abdominal fat [Text] / T. M. Wallace, K. M. Utzsecneider, G. Tong [et al.] // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30. — P. 2673–2678.
 9. Should Nonalcoholic Fatty Liver Disease Be Included in the Definition of Metabolic Syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects. [Text] / G. Musso, R. Gambino, S. Bo [et al.] // *Diabetes Care.* — 2008. — Vol. 31. — P. 562–568.
 10. *Ran, J.* Angiotensin II infusion increases hepatic triglyceride production via its type 2 receptor in rats [Text] / J. Ran, T. Hirano, M. Adachi // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23. — P. 1525–1530.
 11. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. [Text] / G. Targher, L. Bertolini, R. Padovani [et al.] // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29. — P. 1325–1330.
 12. Pioglitazone prevents hepatic steatosis, fibrosis, and enzyme-altered lesions in rat liver cirrhosis induced by a choline-deficient L-amino acid-defined diet [Text] / K. Kawaguchi, I. Sakaida, M. Tsuchiya [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2004. — Vol. 315. — P. 187–95.
 13. Long-term Angiotensin II AT1 receptor inhibition produces adipose tissue hypotrophy accompanied by increased expression of adiponectin and PPAR γ [Text] / S. Zorad, Jing-tao Dou1, J. Benicky [et al.] // *Europ. J. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 15, № 552 (1–3). — P. 112–122.
 14. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. [Text] / T. Kadowaki, T. Yamauchi, N. Kubota [et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2006. — Vol. 116. — P. 1784–1792.
 15. *Scheen, A. J.* Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system [Text] / A. J. Scheen // *Drugs.* — 2004. — Vol. 64, № 22. — P. 2537–2565.
 16. *Takeuchi, M.* Telmisartan is a promising cardiometabolic sartan due to its unique PPAR-gamma-inducing property. [Text] / M. Takeuchi // *Med. Hypotheses.* — 2005. — Vol. 64, № 3. — P. 476–478.
 17. Molecular characterization of new selective peroxisome proliferator activated receptor γ modulations with angiotensin receptor blocking activity [Text] / M. Schupp, M. Clemenz, R. Gineste // *Diabetes.* — 2005. — Vol. 54. — P. 3442–3452.
 18. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes [Text] / E. J. Lewis, L. G. Hunsicker, W. R. Clarke [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 851–860.
 19. PPAR γ -activating angiotensin type-1 receptor blockers induce adiponectin. [Text] / R. Clasen, M. Schupp, A. Foryst-Ludwig [et al.] // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 46. — P. 137–143.
 20. Identification of telmisartan as a unique angiotensin II receptor antagonist with selective PPARf \times -modulating activity [Text] / S. C. Benson, H. A. Pershad Singh, C. I. Ho [et al.] // *Hypertension.* — 2004. — Vol. 43. — P. 993–1002.
 21. Angiotensin type 1 receptor blockers induce peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activity [Text] / M. Schupp, J. Janke, R. Clasen [et al.] // *Circulation.* — 2004. — Vol. 109. — P. 2054–2057.
 22. Angiotensin II-induced MMP-2 release from endothelial cells is mediated by TNF-alpha [Text] / I. A. Arenas, Y. Xu, P. Lopez-Jaramillo, S. T. Davidge // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* — 2004. — Vol. 286. — P. C779–C784.
 23. Comparative effects of AT $_1$ -antagonism and angiotensin-converting enzyme inhibition on markers of inflammation and platelet aggregation in patients with coronary artery disease [Text] / B. Schieffer, C. Bunte, J. Witte [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — Vol. 44. — P. 362–368.
 24. Why blockade of renin-angiotensin system reduces the incidence of new-onset diabetes [Text] / K. A. Jandeleit-Dahm, C. Tikellis, C. M. Reid [et al.] // *J. Hypertens.* — 2005. — Vol. 23. — P. 463–473.
 25. *Unger, T.* Targeting Cardiovascular Protection: The Concept of Dual Renin-Angiotensin System Control. [Text] / T. Unger // *Medscape J. Med.* — 2008. — Vol. 10 (Supp). — P. S4.
 26. An angiotensin II type 1 receptor antagonist, olmesartan medoxomil, improves experimental liver fibrosis by suppression of proliferation and collagen synthesis in activated hepatic stellate cells [Text] / N. Kurikawa, M. Suga, S. Kuroda [et al.] // *British J. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 139. — P. 1085–1094.
 27. Olmesartan medoxomil, an angiotensin II receptor blocker ameliorates insulin resistance and decreases triglyceride production in fructose-fed rats [Text] / K. Okada, T. Hirano, J. Ran, M. Adachi // *Hypertens Res.* — 2004. — Vol. 27. — P. 293–299.
 28. *Yoshiji, H.* Inhibition of renin-angiotensin system attenuates liver enzyme-altered preneoplastic lesions and fibrosis development in rats [Text] / H. Yoshiji // *J. Hepatol.* — 2002. — Vol. 37. — P. 22–30.
 29. *Wei, H. S.* The regulatory role of AT 1 receptor on activated HSCs in hepatic fibrogenesis: effects of RAS inhibitors on hepatic fibrosis induced by CCl(4) [Text] / H. S. Wei // *World J. Gastroenterol.* — 2000. — Vol. 6. — P. 824–828.
 30. *Bataller, R.* Angiotensin II induces contraction and proliferation of human hepatic stellate cells [Text] / R. Bataller // *Gastroenterology.* — 2000. — Vol. 118. — P. 1149–1156.

31. *Paizis, G.* Up-regulation of components of the renin-angiotensin system in the bile duct-ligated rat liver [Text] / G. Paizis // *Gastroenterology*. — 2002. — Vol. 123. — P. 1667–1676.
32. *Bataller, R.* Liver fibrosis [Text] / R. Bataller, D. A. Brenner // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115. — P. 209–18.
33. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone [Text] / B. A. Neuschwander-Tetri, E. M. Brunt, K. R. Wehmeier [et al.] // *Hepatology*. — 2003. — Vol. 38. — P. 1008–17.
34. Pioglitazone reduces islet triglyceride content and restores impaired glucose-stimulated insulin secretion in heterozygous peroxisome proliferator-activated receptor- γ -deficient mice on a high-fat diet [Text] / J. Matsui, Y. Terauchi, N. Kubota [et al.] // *Diabetes*. — 2004. — Vol. 53. — P. 2844–2854.
35. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligands increase release of nitric oxide from endothelial cells [Text] / D. S. Calnek, L. Mazzella, S. Roser [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 52–57.
36. Peroxisome proliferator-activated receptor γ improves pancreatic adaptation to insulin resistance in obese mice and reduces lipotoxicity in human islets [Text] / F. Lalloyer, B. Vandewalle, F. Percevault [et al.] // *Diabetes*. — 2006. — Vol. 55. — P. 1605–1613.
37. Management of rosiglitazone related fluid retention [Text] / J. Karaliedde, G. M. Starkei, D. F. Lorand [et al.] // *Diabetes*. — 2005. — Vol. 54 (Suppl. 1). — P. A20.
38. Metaglitasein, a novel selective peroxisome proliferator-activated receptor- γ modulator, preserves pancreatic islet structure and function in db/db mice [Text] / F. Zhang, E. L. Clements, F. M. Gregoire [et al.] // *Diabetes*. — 2006. — Vol. 55. — P. 1396–1399.
39. *Zhang, F.* Selective modulators of PPAR- γ : molecular aspects related to obesity and side-effects [Text] / F. Zhang, B. E. Lavan, F. M. Gregoire // *Hindawi Publishing Corporation PPAR Research*. — 2007. — Vol. 2007. — P. 3269–3275.