

СОСТОЯНИЕ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В.И. Мазуров, М.А. Фролова, Л.И. Великанова

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Россия

STATE OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND HYPERTENSION

V.I. Mazurov, M.A. Frolova, L.I. Velicanova

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia

© В.И. Мазуров, М.А. Фролова, Л.И. Великанова, 2013

Целью данного исследования явилось изучение состояния ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. В анализ были включены данные гормонального анализа крови у 44 больных с артериальной гипертензией и сахарного диабета типа 2 легкого и среднетяжелого течения и 42 пациента без сахарного диабета. Установлено, что в первой группе пациентов достоверно чаще наблюдалось снижение уровня ренина и альдостерона в плазме крови и повышение ангиотензина I, по сравнению с группой больных с артериальной гипертензией без нарушения углеводного обмена, что значительно увеличивает риск развития и прогрессирования нефропатии и сердечно-сосудистых событий у таких пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

The aim of this study was to examine the state of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with hypertension and type 2 diabetes. In the analysis included data from hormonal blood tests in 44 patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus mild and moderate course and 42 patients without diabetes. Found that patients in the first group there was significantly more reduction in plasma renin and aldosterone and aldosterone angiotensin I, compared with a group of hypertensive patients without affecting carbohydrate metabolism, which greatly increases the risk of development and progression of nephropathy and cardiovascular events in such patients.

Key words: type 2 diabetes, hypertension, renin-angiotensin aldosterone system.

Введение

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) является основной системой организма, регулирующей различные параметры гомеостаза в норме и при патологии: уровень артериального давления, объем кровотока, тонус сосудистой стенки, электролитный состав вне- и внутриклеточной жидкости, а также участвующей в развитии и прогрессировании атеросклероза, гломерулосклероза и ключевых метаболических процессов [1].

Долгое время РААС рассматривалась только как циркулирующая эндокринная система. 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 тканевой РААС играет ведущую роль в развитии сосудистых осложнений

сахарного диабета (СД): сердечно-сосудистой патологии, диабетической нефропатии (ДН) и ретинопатии [2].

В настоящее время не вызывает сомнений, что активация нейроэндокринных систем, в частности РААС, является ключевым звеном патогенеза артериальной гипертензии (АГ) и играет важную роль в ремоделировании и дилатации левого желудочка (ЛЖ). Повышенные концентрации ангиотензина I не только увеличивают общее периферическое сопротивление сосудов, но также способствуют развитию гипертрофии левого желудочка, фиброза, апоптоза кардиомиоцитов и гиперсимпатикотонии [3]. Кроме того, стимуляция ангиотензиновых рецепторов 1-го типа приводит к оксидативному стрессу, так как они служат мощными активаторами НАДФ-оксидазы — фермента, являющегося главным источником реактивных форм кислорода во всех клетках сердечно-сосудистой

системы [10]. При сахарном диабете 2 типа активация локально-почечной РААС обнаруживается более чем у 80% больных, имеющих ДН. В этой связи становится очевидным, что блокада РААС является реальным средством для «защиты почки» и торможения процессов прогрессирования почечной и сердечно-сосудистой недостаточности.

Цель исследования – изучить активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с эссенциальной гипертензией и у больных с сочетанием артериальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа и провести их сравнительную оценку до и после терапии рамиприлом.

Материалы и методы исследования

Обследовано 86 больных с АГ (40 мужчин и 46 женщин) со средним возрастом $50,4 \pm 5,7$ года без анамнеза инсультов, транзиторных ишеми-

ческих атак, инфарктов миокарда и сердечной недостаточности (табл. 1). Среди них 44 пациента (20 мужчин и 24 женщины) со средним возрастом $47,3 \pm 6,2$ года страдали СД типа 2 легкого и среднетяжелого течения, клиническое АД в положении сидя $166,5 \pm 12,8 / 97,6 \pm 8,1$ мм рт. ст. Группа пациентов без СД была сопоставима по половому и возрастному составу (19 мужчин и 23 женщины, средний возраст $50,8 \pm 8,0$ года), клиническое АД $163,8 \pm 14,2 / 100,2 \pm 10,7$ мм рт. ст.

Всем пациентам, в соответствии с планом исследования, был назначен рамиприл в начальной суточной дозе 10 мг, однократно в сутки. В течение 2 нед. проводилось титрование дозы рамиприла. С этой целью мы оценивали общее состояние пациента и контролировали уровень артериального давления (АД), при необходимости доза рамиприла увеличивалась. Продолжительность наблюдения составила

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с артериальной гипертензией (АГ)

Показатель	Больные с сахарным диабетом 2 типа и АГ (n = 44)	Больные с АГ без сахарного диабета (n = 42)
Пол:		
– мужчины	20 (45,5%)	19 (45,2%)
– женщины	24 (54,5%)	23 (54,8%)
Средний возраст, годы	$47,3 \pm 6,2$	$50,8 \pm 8,0$
Продолжительность АГ, годы	$8,4 \pm 4,8$	$7,8 \pm 5,2$
Продолжительность СД, годы	$8,1 \pm 4,4$	
Распределение артериальной гипертензии по степени:		
– 1-я степень	9 (20,4%)	15 (35,7%)
– 2-я степень	35 (79,6%)	27 (64,3%)
Гипертрофия ЛЖ (по результатам ЭХО-КГ)	34 (77,3%)	21 (50%)
Индекс массы тела, кг/м ²	$33 \pm 3,1^*$	$28,7 \pm 4,7$
Число больных с ожирением I–II ст.	27 (61,36%)	16 (38%)
Гликемия натощак, ммоль/л	$7,8 \pm 1,1^*$	$4,8 \pm 0,3$
Общий холестерин сыворотки, ммоль/л	$8,6 \pm 1,2^*$	$5,2 \pm 0,9$
HbA1c, %	$9,5 \pm 1,8^*$	$5,9 \pm 0,8$
Распределение больных по видам сахароснижающей терапии:		
– диетотерапия	3 (6,8%)	
– пероральные сахароснижающие препараты	28 (63,6%)	
– инсулинотерапия	8 (18,2%)	
Комбинация инсулинотерапии и пероральных сахароснижающих препаратов	5 (11,4%)	

* $p < 0,05$ в сравнении с гр. АГ.

3 мес. Средняя суточная доза рамиприла в процессе лечения составила $15 \pm 2,5$ мг. Для оценки эффективности и безопасности лечения в начале исследования и через 3 мес. проводилось клиническое обследование больных, включающее эхокардиографическое исследование, суточное мониторирование ЭКГ и АД. Исследовали показатели липидного спектра, мочевины, креатинина, суточной потери белка, скорость клубочковой фильтрации по формуле MDRD. Определяли в крови уровни ренина, альдостерона и активность ренина плазмы (АРП) в горизонтальном положении.

Уровень альдостерона и АРП определяли методом радиоиммунологического анализа с использованием тест-системы Immunoteck (Чехия). Определение уровня ренина проводили методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем DRG Instruments (Германия).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного пакета STATISTICA for WINDOWS (версия 5.5). Сравнение количественных показателей осуществлялось с использованием непараметрических методов (критерий Манна – Уитни). Статистически значимыми различия считались при p менее 0,05. Результаты представлены в виде $M \pm m$.

Результаты и их обсуждение

По данным клинического измерения АД, до начала лечения уровень его в целом по группе составил $160,2/98,4$ мм рт. ст. Через 12 нед. лечения АД снизилось в целом по группе на $33,0 \pm 7,12/19,7 \pm 4,17$ мм рт. ст., $p < 0,001$ и составило $135,1/83,7$ мм рт. ст.

При анализе данных СМАД выявлено достоверное снижение оцениваемых параметров за сутки, день и ночь (см. табл. 1). При оценке суточного ритма АД по степени ночного снижения АД установлено, что до лечения у 29 (33,7%) больных имелось нормальное (менее 10%) снижение АД, у 45 (52,3%) отмечено недостаточное ночное снижение АД, а у 12 (13,9%) больных – избыточное (более 20%). Через 12 недель терапии рамиприлом наметилась тенденция положительной динамики: у 52 (60,4%) больных выявлено нормальное ночное снижение АД, у 27 (31,4%) больных отмечено недостаточное снижение АД, у 7 (8,1%) выявлена избыточная степень снижения АД.

При анализе динамики АД на фоне терапии рамиприлом отдельно у больных с АГ и

сопутствующим сахарным диабетом 2 типа и больных с АГ без нарушения углеводного обмена установлено отсутствие достоверных различий антигипертензивного эффекта между этими группами: в группе 1 снижение систолического АД через 12 недель, систолическое АД снизилось на $27,24 \pm 3,45$ мм рт. ст., диастолическое – на $15,3 \pm 2,34$ мм рт. ст.; в группе пациентов с АГ, не страдающих сахарным диабетом, отмечалось снижение систолического АД через 12 недель терапии рамиприлом, систолическое АД снизилось на $24,12 \pm 1,24$ мм рт. ст., диастолическое – на $15,8 \pm 1,34$ мм рт. ст. Таким образом, рамиприл достоверно снижал АД ($p < 0,001$) в обеих группах. Представляет также интерес исследование эффективности рамиприла в зависимости от степени тяжести АГ. В большинстве работ гипотензивный эффект монотерапии оценивается у больных с мягкой и умеренной формами АГ. В наше исследование были включены 30 больных с мягкой (исходно АД $143/86 \pm 4,25$ мм рт. ст.), 46 больных с умеренной (исходно АД $151/94 \pm 2,81$ мм рт. ст.) и 10 больных с тяжелой (исходно АД $199/116 \pm 2,51$ мм рт. ст.) формой АГ. Степень снижения АД в этих трех группах составила: в группе с мягкой артериальной гипертензией через 12 нед. терапии рамиприлом, систолическое АД снизилось на $20,4 \pm 2,41$ мм рт. ст., диастолическое – на $14,42 \pm 2,92$ мм рт. ст. ($p < 0,001$); в группе пациентов с умеренной формой АГ отмечалось снижение систолического АД через 12 нед. на $23,47 \pm 2,87$ мм рт. ст., диастолическое – на $13,48 \pm 2,08$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$); в группе с тяжелой формой АГ через 12 недель систолическое АД снизилось на $37,14 \pm 8,06$ мм рт. ст., диастолическое – на $22,14 \pm 4,69$ мм рт. ст. по сравнению с исходным ($p < 0,05$).

Таким образом, во всех группах, анализируемых по степени тяжести АГ, отмечено достоверное снижение АД через 12 нед. терапии рамиприлом. Вместе с тем, у больных с тяжелой формой АГ целевой уровень АД через 12 нед. указанной терапии не был достигнут, что потребовало присоединения гипотиазида в суточной дозе 25 мг, в результате чего отмечалось усиление гипотензивного эффекта и нормализация уровня АД.

Таким образом, продемонстрирована наибольшая эффективность рамиприла по достижении целевого уровня АД у больных мягкой и умеренной АГ и удовлетворительный гипотензивный эффект у больных с тяжелой формой АГ.

Таблица 2

**Показатели суточного мониторингирования артериального давления (в мм рт. ст.)
на фоне лечения рамиприлом (n = 86) (M±m)**

Показатель	До начала приема рамиприла	Через 12 нед. приема рамиприла
<i>Среднесуточные</i>		
САД средн.	179,01±5,57	134,478±3,27***
ДАД средн.	91,27±3,01	83,55±2,88**
САД макс.	186,75±5,88	162,02±3,35***
ДАД макс.	115,57±3,24	106,48±3,43
<i>Среднедневные</i>		
САД средн.	151,57±4,51	137,52±3,27**
ДАД средн.	93,21±3,01	86,17±2,93*
ИВ САД, %	61,91±5,89	38,16±6,07***
ИВ ДАД, %	54,36±6,68	37,13±7,35
<i>Средненочные</i>		
САД средн.	134,25±5,41	123,54±3,66*
ДАД средн.	86,03±3,43	74,12±3,05
ИВ САД, %	58,83±7,48	42,46±7,32
ИВ ДАД, %	49,53±7,67	26,5±7,75

*p<0,05, **p<0,001, ***p<0,0001 – по сравнению с исходными данными.

Помимо представленного исследования эффектов рамиприла у больных артериальной гипертензией в целом по группе, нами принята попытка анализа антигипертензивной эффективности рамиприла у больных АГ в зависимости от состояния РААС. Параметры, характеризующие функциональное состояние РААС на фоне терапии рамиприлом, представлены в таблице 3 и таблице 4, из которых следует, что в целом по всем группам и через 12 нед. приема препарата достоверно в 1,5 раза повышался уровень активности ренина плазмы.

Таблица 4

**Динамика показателей РААС у больных АГ
без нарушения углеводного обмена на фоне
лечения рамиприлом (n = 42) (M±m)**

Показатель	До начала приема рамиприла	Через 12 нед. приема рамиприла
Активность ренина плазмы, нг/мл/час	0,9±0,2	1,5±0,3
Ренин, пг/мл	8,6±1,7	13,2±0,8
Альдостерон, пг/мл	87±1,8	73±2,9

*p<0,001 – по сравнению с исходными данными.

Таблица 3

**Динамика показателей РААС у больных АГ
и сахарным диабетом 2 типа на фоне лечения
рамиприлом (n = 44) (M±m)**

Показатель	До начала приема рамиприла	Через 12 нед. приема рамиприла
Активность ренина плазмы, нг/мл/час	1,38±0,22	2,1±0,14*
Ренин, пг/мл	5,2±1,7	12,4±0,6
Альдостерон, пг/мл	74,1±2,5	62,5±1,2

*p<0,001 – по сравнению с исходными данными.

Достоверных изменений в уровнях альдостерона в данной группе не установлено. Примечательно, что возрастание уровня активности ренина плазмы не привело к нарастанию продукции альдостерона, что может свидетельствовать об эффекте рамиприла непосредственно блокировать рецепторы, стимулирующие синтез и секрецию альдостерона.

С целью выделения больных с низкорениновой формой артериальной гипертензии всем больным как с нарушением углеводного обмена, так и без него проводили ортостатический

часовой тест, по результатам которого больные были разделены на 2 группы: группа 1 ($n = 34$), в которой активность ренина плазмы в покое и после стимуляции ортостазом не превышала 1 нг/мл/ч , – низкорениновая группа и группа 2 ($n = 52$), в которую вошли больные с нормальной и повышенной активностью ренина плазмы. Уровень активности ренина плазмы в покое и после нагрузки составил: в группе 1 – $0,19 \pm 0,07$ и $0,42 \pm 0,06 \text{ нг/мл/ч}$ и в группе 2 – $1,4 \pm 0,36$ и $3,9 \pm 0,78 \text{ нг/мл/ч}$ соответственно. Динамика снижения уровня АД: в группе 1 через 12 недель снижение систолического АД составило $30,0 \pm 4,97 \text{ мм рт. ст.}$, диастолического – $16,8 \pm 7,8 \text{ мм рт. ст.}$ ($p < 0,001$); в группе 2 через 12 недель систолическое АД снизилось на $23,12 \pm 3,05 \text{ мм рт. ст.}$, диастолическое – на $14,2 \pm 2,34 \text{ мм рт. ст.}$ ($p < 0,001$). Степень снижения уровня АД в обеих группах достоверно не различалась. Полученные результаты свидетельствуют о перспективе применения ингибитора АПФ рамиприла не только у больных АГ с повышенной и нормальной активностью ренина плазмы, но и с низкой активностью ренина плазмы, что расширяет область их использования в клинической практике.

Выводы

1. У больных сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией чаще выявляется вариант снижения уровня ренина в плазме крови и альдостерона по сравнению с группой без нарушения углеводного обмена.

2. Анализ эффективности рамиприла в сопоставлении с функциональным состоянием РААС продемонстрировал, что препарат оказывает достаточный антигипертензивный эффект не только у больных с нормальной и повышенной активностью ренина в плазме крови, но и у больных с низкорениновой формой АГ.

Литература

1. Шестакова, М.В. Роль тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в развитии метаболического синдрома, сахарного диабета и его сосудистых осложнений / М.В. Шестакова [и др.] // Сахарный диабет. – 2010. – №3. – С. 14–19

2. Маслова, О.В. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений / О.В. Маслова [и др.] // Сахарный диабет. – 2011. – № 3. – С. 6–11.

3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) – 2010 // Системные гипертензии. – 2010. – № 3. – С. 5–26.

4. Барсуков, А.В. Эссенциальная гипертензия у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: актуальные вопросы антигипертензивной терапии в свете медицины, основанной на доказательствах / А.В. Барсуков [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17, № 6. – С. 518–524.

5. Шамхалова, М.Ш. Феномен частичного ускользания блокады ангиотензин АТ II у больных сахарным диабетом типа 2 и диабетической нефропатией / М.Ш. Шамхалова [и др.] // Тер. арх. – 2008. – № 1. – С. 49–52.

6. Jeon, J.H. A novel adipokine CTRP1 stimulates aldosterone production / J.H. Jeon [et al.] // The FASEB Journal. – 2008. – № 22. – P. 1502–1511.

7. Wolf, G. The rennin-angiotensin system and progression of renal disease: from hemodynamics to cell biology / G. Wolf [et al.] // Nephron Physiol. – 2003. – № 93. – P. 3–13.

8. Kang, J.J. The collecting duct is the major source of prorenin in diabetes / J.J. Kang [et al.] // Hypertension. – 2008. – № 51. – P. 1597–1604.

9. Adler, S. Diabetic nephropathy: linking histology, cell biology, and genetics / S. Adler // Kidney Int. – 2004. – № 66. – P. 2095–2106.

10. Stratton, I.M. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes: prospective observational study (UKPDS 35) / I.M. Stratton [et al.] // BMJ. – 2000. – № 321. – P. 405–412.

11. Sun, Y. RAS and connective tissue in the heart / Y. Sun, K.T. Weber // Int. J. Biochem Cell Biol. – 2003. – № 35. – P. 919–931.

12. Andraws, R. Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (meta-analysis of randomized trials) / R. Andraws, D.L. Brown // Am. J. Cardiol. – 2007. – № 99. – P. 1006–1012.

М.А. Фролова

e-mail: Frolova.Mariya84@yandex.ru