

The Regulatory Effect of Renin-Angiotensin-Aldosterone System on Insulin Secretion*

Yingli Jia, Baoxue Yang[#]

State Key Laboratory of Natural and Biomimetic Drugs, Department of Pharmacology, School of Basic Medical Sciences, Peking University, Beijing
Email: yingli0430@126.com, [#]baoxue@bjmu.edu.cn

Received: Apr. 16th, 2013; revised: May 1st, 2013; accepted: May 7th, 2013

Copyright © 2013 Yingli Jia, Baoxue Yang. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract: Diabetes mellitus is a serious threat to human health and its occurrence is closely related to islet dysfunction. The renin-angiotensin-aldosterone system is expressed in islets and plays an important role in islet function and insulin secretion. Angiotensin II and aldosterone can inhibit the secretion of insulin. Angiotensin-converting enzyme promotes insulin secretion. The angiotensin converting enzyme inhibitor can improve pancreatic function and insulin secretion via the amelioration of intra-islets inflammation, fibrosis and apoptosis. The angiotensin receptor blocker can ameliorate intra-islets inflammation, fibrosis so as to improve insulin secretion. Renin-angiotensin-aldosterone system may become a therapeutic target for the treatment of diabetes.

Keywords: Insulin Secretion; Angiotensin; Angiotensin Converting Enzyme; Aldosterone

肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统对胰岛素分泌的调节作用*

贾英丽, 杨宝学[#]

天然药物及仿生药物国家重点实验室, 北京大学基础医学院药理学系, 北京
Email: yingli0430@126.com, [#]baoxue@bjmu.edu.cn

收稿日期: 2013 年 4 月 16 日; 修回日期: 2013 年 5 月 1 日; 录用日期: 2013 年 5 月 7 日

摘要: 糖尿病严重威胁着人类的健康, 而糖尿病的发生与胰岛功能失调有密切联系。肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统在胰岛表达, 并对胰岛功能和胰岛素分泌具有调节作用。其中, 血管紧张素 II 和醛固酮能够抑制胰岛素分泌, 而血管紧张素转化酶 2 活性升高可促进胰岛素分泌。同时, 血管紧张素转化酶抑制剂能够预防胰腺的炎症反应及纤维化, 抑制胰岛内部的细胞凋亡, 进而改善胰岛功能、促进胰岛素分泌。而血管紧张素受体拮抗剂能增加胰腺血流量及预防炎症反应及纤维化, 从而促进胰岛素分泌。因此, 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统可能成为糖尿病的治疗靶点。

关键词: 胰岛素分泌; 血管紧张素; 血管紧张素转化酶; 醛固酮

1. 引言

糖尿病严重威胁着人类的健康, 目前世界上有

3.71 亿糖尿病患者, 仅 2012 年就有 480 万人死于糖尿病^[1]。胰岛素分泌失常可导致糖尿病的发生^[2,3]。胰岛素由胰腺胰岛的 β 细胞分泌, 有效的胰岛素浓度维持血糖稳态^[4]。对胰岛素抵抗人群的研究表明, 从正常状态到葡萄糖耐受受损, 再到 II 型糖尿病的发生,

*基金项目: 国家自然科学基金(No. 30870921, 81170632, 81261160 507); 科技部国际科技合作与交流专项(No. 2012DFA11070); 教育部高等学校博士学科点专项科研基金 (No. 20100001110047)。

[#]通讯作者。

β 细胞功能下降是其最主要的特点^[5]。 β 细胞功能受多种因素和信号分子的调节, 主要有血糖水平、营养状况和激素等, 这些调节因素的失衡都可能导致 β 细胞功能紊乱和糖尿病的发生。因此, 某些调节因子也可能成为糖尿病治疗的靶标。

肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(rennin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)在调节血压、维持血糖稳态和炎症反应中的作用已有广泛的研究, 研究发现在胰腺、脂肪组织、肌肉组织以及脑组织中均有 RAAS 的表达^[6]。近年来的研究表明 RAAS 对血糖稳态的调节作用, 不仅集中在胰岛素抵抗方面, RAAS 也可调节胰岛功能。临床研究表明抑制肾素 - 血管紧张素系统(rennin-angiotensin system, RAS)可以显著降低动脉性高血压患者以及充血性心肌梗死患者糖尿病的发病率^[7]。研究证实胰腺 RAS 活性升高可导致动物和人的葡萄糖代谢改变^[8]。血管紧张素转化酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE₂)基因过表达可改善小鼠的空腹血糖水平和葡萄糖耐受^[9]。此外, ACE₂ 基因敲除小鼠的第一时相胰岛素分泌量减少^[10]。对于患有原发性醛固酮增多症的患者, 其葡萄糖诱导的第一时相胰岛素活性降低^[11]。在醛固酮合酶缺失的小鼠体内, 葡萄糖诱导的胰岛素分泌增加^[12]。在病理生理条件下, RAAS 表达水平发生改变。作用于 RAAS 的药物, 如血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB), 可以逆转这些效应, 这些研究提示胰岛内的 RAAS 可能成为糖尿病治疗的潜在靶标。

2. 肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统

RAAS 由一系列功能相关的酶、激素及其受体组成。肾素可促使血管紧张素原转化为血管紧张素 I (angiotensin I, Ang I), 而后, Ang I 在血管紧张素转化酶(angiotensin converting enzyme, ACE)的作用下裂解为 Ang II, Ang II 通过与血管紧张素受体 1(angiotensin type 1 receptor, AT₁R)和血管紧张素受体 2(angiotensin type 2 receptor, AT₂R)结合来促使醛固酮的分泌, 并调节水和电解质平衡以及血管状态。此外, Ang I 可被 ACE₂ 裂解为血管紧张素 1-7(angiotensin 1-7, Ang1-7), Ang1-7 通过结合 Mas 受体发挥作用^[13,14],

其中, ACE₂-Ang(1-7)-Mas 途径可以抗衡 Ang II 的作用^[15]。

胰岛内有 RAAS 的局部分布, 并在病理生理条件刺激下, RAAS 成分表达水平发生改变。血管紧张素原、肾素、Ang II、AT₁R 在胰岛及 β 细胞均有表达^[16,17]。肾素是 RAAS 的限速酶, 主要在胰岛的网状纤维表达, 其 mRNA 也在大鼠胰岛 β 细胞表达^[18]。血管紧张素原主要分布在胰岛细胞周围, 也在 β 细胞中分布。ACE 主要分布在微血管及胰岛外周^[19]。Ang II 在胰岛中也有表达, AT₁R 主要分布在胰岛核心并与胰岛 β 细胞有共定位, AT₂R 主要在胰岛外部区域, 并与胰岛 δ 细胞有共定位^[20,21]。Ang1-7 也在胰腺中表达^[22]。在胰腺内, ACE₂ 定位于腺泡和胰岛, 并且与 ACE 有类似的分布^[19]。一些病理生理条件能激活局部胰脏 RAAS^[23], 如组织缺氧、胰腺炎、糖尿病、高血糖症、胰岛移植以及胰腺癌等。其中, 糖尿病大鼠胰腺中血管紧张素原的表达水平比正常对照组升高 69.2%, β 细胞内胰岛素浓度和胰岛素 mRNA 表达显著降低^[24]。ZDF(Zucker diabetic fatty)大鼠体内, ACE 及 AT₁R 表达升高^[19]。8 周肥胖型糖尿病 db/db 小鼠的胰岛中, ACE₂ 的表达上调, 但随着年龄的增长表达下调^[9]。

RAAS 成分表达水平改变可影响血糖稳态, 胰腺内 RAS、ACE₂-Ang(1-7)-Mas 轴、醛固酮水平变化均可影响胰岛素的分泌。

3. RAS 激活及其阻滞对胰岛素分泌的作用

Ang II 是胰腺 RAS 中最重要的多肽^[17], 其作用主要为降低胰腺血流量。Ang II 可抑制葡萄糖诱导的胰岛素分泌, 降低胰岛血流量, 而这些作用可被 RAS 阻滞剂抑制。

3.1. RAS 激活抑制胰岛素分泌

Ang II 的受体有 AT₁R 和 AT₂R, 且 AT₁R 与 AT₂R 的作用相反^[25,26]。RAS 主要通过 AT₁R 的激活来影响胰岛素的生物合成和分泌, 调节血糖稳态^[27]。AT₂R 主要诱导生长抑素表达, 对胰岛素分泌无直接作用^[28]。

RAS 激活可抑制葡萄糖诱导的胰岛素分泌, 这一作用的发生机制包括三方面: 1) 胰腺血流量减少; 2) 胰岛素分泌减少; 3) 炎症反应和胰腺纤维化增加^[24]。

²⁹⁾。将 AngII 注入胰腺会导致整个胰腺和胰岛的血流量下降、胰岛素分泌延缓,并显示出剂量依赖效应^[30]。AngII 以剂量依赖的方式降低分离的鼠胰岛 β 细胞的胰岛素分泌及胰岛素前体的合成^[31]。

3.2. RAS 阻滞促进胰岛素分泌

在 Zucker 糖尿病肥胖大鼠中, RAS 阻滞不仅可以降低胰岛纤维化,也可改善胰岛素分泌相关组织的参数^[19]。RAS 阻滞影响 β 细胞功能的机制包括: 1) 调节增殖和凋亡间的平衡; 2) 降低氧化应激水平; 3) 改善炎症反应引起的纤维化^[32]。RAS 阻滞剂主要有两类,即 ACEI 和 ARB。其中 ACEI 包括培哌普利等,而 ARB 包括缬沙坦、厄贝沙坦、奥美沙坦等。

3.2.1. ACEI 预防胰腺的炎症反应及纤维化

ACEI 可预防胰腺的炎症反应和纤维化^[33]。培哌普利和缬沙坦阻滞 RAS 后,胰岛凋亡面积分别降低 21.4% 和 23.4%, iNOS 表达水平分别降低 16.5% 和 18.9%, TGF- β 1 阳性细胞面积减少 43.8% 和 35.6%^[24], 即: RAS 阻滞可以预防炎症反应和纤维化,抑制胰岛内部的细胞凋亡,进而改善胰岛功能,促进胰岛素分泌。

ACEI 可阻止 Ang I 向 AngII 转化,从而抑制 RAS 活性。然而, ACEI 不能抑制非 ACE 途径的 AngII 生成。在长期使用 ACEI 后,体内 AngII 可恢复到正常水平^[34-36]。

3.2.2. ARB 增加胰腺血流量, 改善炎症反应及纤维化

ARB 可阻止 AngII 与 AT₁R 结合,并促使 AngII 与 AT₂R 结合发挥作用,从而阻断 AT₁R 的下游信号^[37]。在胰岛中,缬沙坦可改善线粒体功能,并增加葡萄糖刺激的胰岛素分泌^[38]。厄贝沙坦也可增加雌性大鼠的胰腺血流量,进而增加胰岛素分泌和改善葡萄糖耐受^[39]。在代谢综合症模型-OLETF 大鼠模型中,奥美沙坦能够促进胰岛素分泌并改善葡萄糖耐受,葡萄糖耐受性的改善并不依赖于骨骼肌中胰岛素信号蛋白的改变,而与 AT₁R 活性下降及胰高血糖素样肽-1 表达升高有关^[40]。坎地沙坦可以使胰岛 β 细胞内脂肪酸诱导的活性氧积累减少,同时降低脂肪酸诱导的 PKC 活性和 NADPH 活性^[41]。使用 AT₁R 拮抗剂——缬沙坦治疗 db/db 小鼠后,小鼠体内 β 细胞团增多,

这些作用与 β 细胞增殖增多和活性氧簇诱导的胰岛细胞凋亡以及纤维化减少有关^[42]。给予糖耐量受损的患者使用缬沙坦六周,并不能使胰岛素第一时相和第二时相的分泌量增加,也不能改善胰岛素分泌水平^[43],而给予葡萄糖代谢受损的患者使用缬沙坦 26 周后胰岛素的分泌量增加^[44],提示 ARB 改善胰岛功能不仅仅通过增加胰岛血流量实现,更可能延缓或修复了胰岛的炎症反应和纤维化。

3.2.3. 临床试验

临床试验证实 RAS 阻滞可降低 II 型糖尿病的发病率^[45]。用缬沙坦治疗 26 周后,患者体内葡萄糖诱导的胰岛素的分泌量增加^[44],给 412 例向心性肥胖患者使用 16 周的缬沙坦合并氢氯噻嗪,葡萄糖诱导的胰岛素分泌量增多^[46],表示 ATR 阻断剂可以改善噻嗪类利尿剂引发的胰岛素分泌减少,从而降低糖尿病的发病率。

在人类及啮齿类 II 型糖尿病模型中,胰脏的组织学变化包括胰岛内部及胰岛与胰腺交界面处的细胞外基质纤维化、外分泌性胰腺细胞外基质纤维化^[47]。维持胰岛细胞增殖和凋亡之间的平衡并防止胰岛细胞团的丢失是糖尿病患者及啮齿类动物模型中恢复胰岛功能的重要指标。如果 RAS 阻滞能够改善胰脏中由于活性氧、炎症反应、纤维化、凋亡造成的损伤,那么这将会对糖尿病的治疗产生重大影响。

4. ACE₂-Ang(1-7)-Mas 轴上调可促进胰岛素分泌

Ang I 可被 ACE₂ 裂解为 Ang1-7, Ang1-7 通过结合 Mas 受体发挥作用^[13,14]。ACE₂-Ang(1-7)-Mas 轴可负性调节 AngII 的作用。Ang1-7 可防止 Ang II 累积^[48,49], Mas 受体激活导致血管舒张和纤维化减少^[50]。在葡萄糖刺激下,ACE₂ 基因敲除小鼠的第一时相胰岛素分泌量减少^[10]。Bindom 等人用腺病毒载体将人 ACE₂ 基因导入 8 周 db/db 小鼠的胰腺后可改善小鼠的空腹血糖水平和葡萄糖耐受,并增加胰岛内胰岛素含量,同时促进 β 细胞增殖,抑制 β 细胞凋亡^[9]。在给予 Mas 受体阻断剂后,ACE₂ 基因的过度表达导致 β 细胞功能改善作用降低^[9],提示 ACE₂-Ang(1-7)-Mas 轴通过 Mas 受体发挥作用。但是,同样导入 ACE₂ 基因的 16 周 db/db 小鼠,其 ACE₂ 的 mRNA 水平并未升

高, 对空腹血糖、胰岛素分泌、 β 细胞增殖和凋亡也无影响^[9]。16 周 db/db 小鼠的 β 细胞功能受损程度比 8 周小鼠严重, 导入人 ACE₂ 基因并不能逆转胰岛的功能。因此, ACE₂ 过表达能否改善中晚期糖尿病的胰岛功能仍是未知的, 并且能否应用于临床仍需进一步的研究。

5. 醛固酮对胰岛素分泌的作用

醛固酮可以诱导机体产生胰岛素抵抗^[51-53], 同时醛固酮也可以影响胰岛素分泌。对于患有原发性醛固酮增多症的患者, 其葡萄糖诱导的第一时相胰岛素活性降低, 而患者的单侧肾上腺切除后, 胰岛素第一时相分泌增多^[11]。在醛固酮合酶缺失的小鼠体内, 葡萄糖诱导的胰岛素分泌增加, 但胰岛素敏感性未发生改变, 而在体外条件下, 醛固酮能够抑制葡萄糖刺激的胰岛素分泌, 并且该作用并不依赖于盐皮质激素受体, 但能被超氧化物歧化酶抑制^[12], 因此, 醛固酮可能是通过影响活性氧簇的产生来影响胰岛素分泌。

不管是否与 ACEI 或 ARB 合用, 螺内酯及莫索尼定最终均能升高血液中的醛固酮浓度^[54]。在患有糖尿病合并高血压的患者中, 用螺内酯治疗时血糖控制效果较差^[55], 同时, 螺内酯治疗的高血压患者糖尿病发病率要高于 ARB 治疗的高血压患者^[56]。长期使用 ACEI 及 ARB 治疗后, 醛固酮可恢复到体内正常水平, 进而影响血糖控制效果和糖尿病的发生。因此, 醛固酮合酶抑制剂有可能在糖尿病合并高血压的患者中有更多的应用。

6. 结语

血糖稳态受到多种因素的调节, RAAS 既可调节胰岛的胰岛素分泌状况, 也可调节机体的胰岛素敏感性。作为临床降血压药物的 ACEI 与 ARB, 同时可以促进糖尿病及高血脂模型动物或人的胰岛素分泌, 从而有效控制葡萄糖代谢。这就使得 ACEI 和 ARB 在降低血压的同时, 也可降低糖尿病的发病风险。但是, ACEI 和 ARB 的长时间使用会引发机体的代偿作用而使 Ang II 和醛固酮恢复到正常水平, 从而使其不能有效发挥作用。综合对 ACE₂ 及醛固酮的最新研究表明, 增加 ACE₂ 的活性或抑制醛固酮合酶的活性可能成为防治糖尿病的新策略。

参考文献 (References)

- [1] L. Guariguata. By the numbers: New estimates from the IDF Diabetes Atlas Update for 2012. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2012, 98(3): 524-525.
- [2] R. Saxena, B. F. Voight, V. Lyssenko, et al. Genome-wide association analysis identifies loci for type 2 diabetes and triglyceride levels. *Science*, 2007, 316(5829): 1331-1336.
- [3] R. Sladek, G. Rocheleau, J. Rung, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*, 2007, 445(7130): 881-885.
- [4] S. E. Kahn, R. L. Hull, K. M. Utzschneider. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and Type 2 diabetes. *Nature*, 2006, 444(7121): 840-846.
- [5] C. Weyer, C. Bogardus, D. M. Mott, et al. The natural history of insulin secretory dysfunction and insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Journal of Clinical Investigation*, 1999, 104(6): 787-794.
- [6] P. S. Leung. Mechanisms of protective effects induced by blockade of the renin-angiotensin system: Novel role of the pancreatic islet angiotensin-generating system in Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, 2007, 24(2): 110-116.
- [7] A. J. Scheen. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes & Metabolism*, 2004, 30(6): 487-496.
- [8] P. C. Underwood, G. K. Adler. The renin angiotensin aldosterone system and insulin resistance in humans. *Current Hypertension Reports*, 2013, 15(1): 59-70.
- [9] S. M. Bindom, C. P. Hans, H. Xia, et al. Angiotensin I-converting enzyme type 2 (ACE2) gene therapy improves glycemic control in diabetic mice. *Diabetes*, 2010, 59(10): 2540-2548.
- [10] M. J. Niu, J. K. Yang, S. S. Lin, et al. Loss of angiotensin-converting enzyme 2 leads to impaired glucose homeostasis in mice. *Endocrine*, 2008, 34(1-3): 56-61.
- [11] E. Fischer, C. Adolf, A. Pallauf, et al. Aldosterone excess impairs first phase insulin secretion in primary aldosteronism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013, 98(6): 2513-2520.
- [12] J. M. Luther, P. Luo, M. T. Kreger, et al. Aldosterone decreases glucose-stimulated insulin secretion *in vivo* in mice and in murine islets. *Diabetologia*, 2011, 54(8): 2152-2163.
- [13] D. W. Lambert, N. E. Clarke and A. J. Turner. Not just angiotensinases: New roles for the angiotensin-converting enzymes. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2010, 67(1): 89-98.
- [14] M. Donoghue, F. Hsieh, E. Baronas, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE₂) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circulation Research*, 2000, 87(5): E1-E9.
- [15] R. A. Santos, A. J. Ferreira. Angiotensin-(1-7) and the renin-angiotensin system. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 2007, 16(2): 122-128.
- [16] M. C. Chappell, D. W. Jacobsen and E. A. Tallant. Characterization of angiotensin II receptor subtypes in pancreatic acinar AR42J cells. *Peptides*, 1995, 16(4): 741-747.
- [17] M. C. Chappell, A. Millsted, D. I. Diz, et al. Evidence for an intrinsic angiotensin system in the canine pancreas. *Journal of Hypertension*, 1991, 9(8): 751-759.
- [18] P. S. Leung, M. C. Chappell. A local pancreatic renin-angiotensin system: Endocrine and exocrine roles. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2003, 35(6): 838-846.
- [19] C. Tikellis, P. J. Wookey, R. Candido, et al. Improved islet morphology after blockade of the renin-angiotensin system in the ZDF rat. *Diabetes*, 2004, 53(4): 989-997.
- [20] P. F. Wong, S. S. Lee and W. T. Cheung. Immunohistochemical colocalization of type II angiotensin receptors with somatostatin in rat pancreas. *Regulatory Peptides*, 2004, 117(3): 195-205.
- [21] M. Tahmasebi, J. R. Puddefoot, E. R. Inwang, et al. The tissue renin-angiotensin system in human pancreas. *Journal of Endocrinology*, 1999, 161(2): 317-322.
- [22] D. Battle, S. M. Jose and M. Ye. ACE₂ and diabetes: ACE of

- ACEs? *Diabetes*, 2010, 59(12): 2994-2996.
- [23] P. S. Leung. The physiology of a local renin-angiotensin system in the pancreas. *The Journal of Physiology*, 2007, 580(Pt1): 31-37.
- [24] L. Yuan, X. Li, G. L. Xu, et al. Effects of renin-angiotensin system blockade on islet function in diabetic rats. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2010, 33(1): 13-19.
- [25] Y. Marcus, G. Shefer and N. Stern. Adipose tissue renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and progression of insulin resistance. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 2012.
- [26] Y. Qi, H. Li, V. Shenoy, et al. Moderate cardiac-selective overexpression of angiotensin II type 2 receptor protects cardiac functions from ischaemic injury. *Experimental Physiology*, 2012, 97(1): 89-101.
- [27] Q. Cheng, P. S. Leung. An update on the islet renin-angiotensin system. *Peptides*, 2011, 32(5): 1087-1095.
- [28] P. F. Wong, S. S. Lee and W. T. Cheung. Immunohistochemical colocalization of type II angiotensin receptors with somatostatin in rat pancreas. *Regulatory Peptides*, 2004, 117(3): 195-205.
- [29] P. S. Leung. Mechanisms of protective effects induced by blockade of the renin-angiotensin system: Novel role of the pancreatic islet angiotensin-generating system in Type 2 diabetes. *Diabetic Medicine*, 2007, 24(2): 110-116.
- [30] P. O. Carlsson, C. Berne and L. Jansson. Angiotensin II and the endocrine pancreas: Effects on islet blood flow and insulin secretion in rats. *Diabetologia*, 1998, 41(2): 127-133.
- [31] T. Lau, P. O. Carlsson and P. S. Leung. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets[J]. *Diabetologia*, 2004, 47(2): 240-248.
- [32] K. Y. Chu, P. S. Leung. Angiotensin II Type 1 receptor antagonism mediates uncoupling protein 2-driven oxidative stress and ameliorates pancreatic islet beta-cell function in young Type 2 diabetic mice. *Antioxidants & Redox Signaling*, 2007, 9(7): 869-878.
- [33] A. Kuno, T. Yamada, K. Masuda, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor attenuates pancreatic inflammation and fibrosis in male Wistar Bonn/Kobori rats. *Gastroenterology*, 2003, 124(4): 1010-1019.
- [34] P. V. Ennezat, M. Berlowitz, E. H. Sonnenblick, et al. Therapeutic implications of escape from angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with chronic heart failure. *Current Cardiology Reports*, 2000, 2(3): 258-262.
- [35] A. H. van den Meiracker, I. T. V. A. Man, P. J. Admiraal, et al. Partial escape of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibition during prolonged ACE inhibitor treatment: Does it exist and does it affect the antihypertensive response? *Journal of Hypertension*, 1992, 10(8): 803-812.
- [36] J. Biollaz, H. R. Brunner, I. Gavras, et al. Antihypertensive therapy with MK 421: Angiotensin II-renin relationships to evaluate efficacy of converting enzyme blockade. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1982, 4(6): 966-972.
- [37] W. J. Bommer. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker therapy to reduce cardiovascular events in high-risk patients: Part I. *Preventive Cardiology*, 2008, 11(3): 148-154.
- [38] B. K. Cole, S. R. Keller, R. Wu, et al. Valsartan protects pancreatic islets and adipose tissue from the inflammatory and metabolic consequences of a high-fat diet in mice. *Hypertension*, 2010, 55(3): 715-721.
- [39] Z. Huang, L. Jansson and A. Sjöholm. Vasoactive drugs enhance pancreatic islet blood flow, augment insulin secretion and improve glucose tolerance in female rats. *Clinical Science (London)*, 2007, 112(1): 69-76.
- [40] R. Rodriguez, J. A. Viscarra, J. N. Minas, et al. Angiotensin receptor blockade increases pancreatic insulin secretion and decreases glucose intolerance during glucose supplementation in a model of metabolic syndrome. *Endocrinology*, 2012, 153(4): 1684-1695.
- [41] Y. Saitoh, W. Hongwei, H. Ueno, et al. Candesartan attenuates fatty acid-induced oxidative stress and NAD(P)H oxidase activity in pancreatic beta-cells. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 2010, 90(1): 54-59.
- [42] Q. Cheng, P. K. Law, M. de Gasparo, et al. Combination of the dipeptidyl peptidase IV inhibitor LAF237 [(S)-1-[(3-hydroxy-1-adamantyl)amino]acetyl-2-cyanopyrrolidine] with the angiotensin II type 1 receptor antagonist valsartan [N-(1-oxopentyl)-N-[[2'-(1H-tetrazol-5-yl)-[1,1'-biphenyl]-4-yl]methyl]-L-valine] enhances pancreatic islet morphology and function in a mouse model of type 2 diabetes. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2008, 327(3): 683-691.
- [43] S. Bokhari, Z. Israelian, J. Schmidt, et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor blockade on beta-cell function in humans. *Diabetes Care*, 2007, 30(1): 181.
- [44] N. J. van der Zijl, C. C. Moors, G. H. Goossens, et al. Valsartan improves β -cell function and insulin sensitivity in subjects with impaired glucose metabolism: a randomized controlled trial. *Diabetes Care*, 2011, 34(4): 845-851.
- [45] M. E. Cooper, C. Tikellis and M. C. Thomas. Preventing diabetes in patients with hypertension: One more reason to block the renin-angiotensin system. *Journal of Hypertension*, 2006, 24(1): S57-S63.
- [46] J. R. Sowers, L. Raij, I. Jialal, et al. Angiotensin receptor blocker/diuretic combination preserves insulin responses in obese hypertensives. *Journal of Hypertension*, 2010, 28(8): 1761-1769.
- [47] M. R. Hayden, J. R. Sowers. Pancreatic renin-angiotensin-aldosterone system in the cardiometabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Journal of the CardioMetabolic Syndrome*, 2008, 3(3): 129-131.
- [48] S. B. Gurley, A. Allred, T. H. Le, et al. Altered blood pressure responses and normal cardiac phenotype in ACE2-null mice. *Journal of Clinical Investigation*, 2006, 116(8): 2218-2225.
- [49] L. S. Zisman, G. E. Meixell, M. R. Bristow, et al. Angiotensin-(1-7) formation in the intact human heart: *In vivo* dependence on angiotensin II as substrate. *Circulation*, 2003, 108(14): 1679-1681.
- [50] G. Paizis, C. Tikellis, M. E. Cooper, et al. Chronic liver injury in rats and humans upregulates the novel enzyme angiotensin converting enzyme 2. *Gut*, 2005, 54(12): 1790-1796.
- [51] J. Selvaraj, S. Sathish, C. Mayilvanan, et al. Excess aldosterone-induced changes in insulin signaling molecules and glucose oxidation in gastrocnemius muscle of adult male rat. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2013, 372(1-2): 113-126.
- [52] Y. Huan, S. Deloach, S. W. Keith, et al. Aldosterone and aldosterone: renin ratio associations with insulin resistance and blood pressure in African Americans. *Journal of the American Society of Hypertension*, 2012, 6(1): 56-65.
- [53] S. J. Sherajee, Y. Fujita, K. Rafiq, et al. Aldosterone induces vascular insulin resistance by increasing insulin-like growth factor-1 receptor and hybrid receptor. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2012, 32(2): 257-263.
- [54] M. H. Weinberger, W. B. White, L. M. Ruilope, et al. Effects of eplerenone versus losartan in patients with low-renin hypertension. *American Heart Journal*, 2005, 150(3): 426-433.
- [55] K. Swaminathan, J. Davies, J. George, et al. Spironolactone for poorly controlled hypertension in type 2 diabetes: Conflicting effects on blood pressure, endothelial function, glycaemic control and hormonal profiles. *Diabetologia*, 2008, 51(5): 762-768.
- [56] Y. Arase, F. Suzuki, Y. Suzuki, et al. Losartan reduces the onset of type 2 diabetes in hypertensive Japanese patients with chronic hepatitis C. *Journal of Medical Virology*, 2009, 81(9): 1584-1590.