УДК 616.12-008.331:616.39]-008.9

**Н.Т. Ватутин[1,2], А.Н. Шевелек[1], А.Э. Дегтярева*[1]**

[1]Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк, Украина

[2] Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, г. Донецк, Украина

# АЛЬДОСТЕРОН И ОЖИРЕНИЕ: ГДЕ ИСКАТЬ КЛЮЧ К ТЕРАПИИ?

**M.T Vatutin[1,2], A.M. Shevelyok[1], G.E. Degtiarova*[1]**

[1] M. Gorkiy Donetsk national medical university, Donetsk, Ukraine.

[2] V.K.Gusak Institute of emergency and reconstructive surgery, Donetsk, Ukraine

# ALDOSTERONE AND OBESITY: WHERE TO LOOK FOR THE KEY TO THERAPY?

**Резюме**

Длительное время жировая ткань считалась гормонально неактивным «хранилищем» триглицеридов. На сегодняшний день накоплено достаточно доказательств в пользу того, что жировая ткань, помимо основного источника энергии, является активным эндокринным органом, играющим ключевую роль в поддержании гомеостаза и участвующим в патогенезе множества заболеваний. Ее избыток сопровождается гиперактивацией тканевой РААС, усилением локального и системного синтеза альдостерона и возникновением вторичного альдостеронизма. Альдостерон, в свою очередь, оказывает прямое воздействие на жировую ткань через большое количество МКР, экспрессированных на поверхности адипоцитов, что приводит к ускорению созревания последних и дальнейшему увеличению количества жировой ткани. Попадая в системный кровоток и воздействуя на другие органы, избыток этого гормона способствует развитию инсулинорезистентности, атеросклероза, прогрессированию системных воспалительных реакций. В данной статье проанализирована роль альдостерона в возникновении и прогрессировании всех основных компонентов метаболического синдрома: ожирения, АГ, нарушения углеводного обмена и дислипидемии. Рассмотрена возможность применения селективных и неселективных антагонистов минералокортикоидных рецепторов в комплексном лечении больных с ожирением, использование которых, возможно, станет ключом к предупреждению ассоциированных с ним осложнений.

***Ключевые слова:*** *ожирение, метаболический синдром, альдостерон, адипоцитокины, тканевая ренин-ангиотензин-альдостероновая система, вторичный гиперальдостеронизм, инсулинорезистентность, дислипидемия, артериальная гипертензия, антагонисты минералокортикоидных рецепторов*

**Abstract**

For a long period of time adipose tissue was regarded as nonfunctioning ‘store’ of triglycerides. In our day and age there are enough evidence which confirm that, beside being a main source of energy, adipose tissue is an active endocrine organ, which plays a crucial role in maintaining homeostasis and taking part in the pathogenesis of many diseases. It`s excess is accompanied with hyperactivation of local renin-angiotensin-aldosterone system, increasing of local and systemic concentration of aldosterone and eventually leads to formation of secondary hyperaldosteronism. Aldosterone, in turn, has a direct effect on adipose tissue through a large number of mineralocorticoid receptors expressed on the surface of adipocytes. This leads to an accelerated maturation of the adipose cells and further increase in the amount of adipose tissue Reaching systemic circulation and influencing other organs, the excess of the hormone leads to the insulin resistance, atherosclerosis and progression of systemic inflammatory reactions. The role of aldosterone in the onset and progression of all components of metabolic syndrome — obesity arterial hypertension, glucose metabolism and dyslipidemia — are analyzed in this article. The possibility of usage of selective and non-selective antagonists of the mineralocorticoid receptor in complex treatment of patients with obesity is discussed. Who knows, maybe their use will become a key to the preventing of the obesity-associated complications.

***Key words:*** *obesity, metabolic syndrome, aldosterone, adipocytokines, local renin-angiotensin-aldosterone system, secondary hyperaldosteronism, insulin resistance, dyslipidemia, hypertension, mineralocorticoid receptor antagonists*

**DOI:** 10.20514/2226-6704-2016-6-4-21-29

АГ — артериальная гипертензия, АПФ — ангиотензин-превращающий фермент, АТ 2 — ангиотензин-2, ГК — глюкокортикоиды, ИМТ — индекс массы тела, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП липопротеины низкой плотности, МКР — минералокортикоидные рецепторы, МС — метаболический синдром, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, ТАГ — триацилглицериды

*Контакты/Contacts. E-mail: an_home@mail.ru. Телефон: +380 50 928 09 37

Связь различных заболеваний с конституцией человека отмечалась еще во времена Гиппократа. Часто встречающиеся сочетания артериальной гипертензии (АГ) с дислипидемией, нарушением толерантности к глюкозе или сахарным диабетом (СД) 2 типа у пациентов с ожирением привлекали внимание многих выдающихся клиницистов: Г.Ф. Ланга, А.Л. Мясникова, Е.М. Тареева. В 1988 г. Gerald M. Reaven впервые на основании собственных наблюдений и исследований других авторов применил термин «метаболический синдром», к которому отнес сочетание АГ, нарушение толерантности к глюкозе и гиперинсулинемии, повышение уровня триацилглицеридов (ТАГ) и снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Спустя год N.M. Kaplan дополнил понятие МС абдоминальным ожирением, подчеркивая значимость именного этого фактора в неблагоприятном прогнозе заболеваний и назвав уже новый симптомокомплекс «смертельным квартетом» [4].

На сегодняшний день ожирение стало глобальной эпидемией, поражающей как детей, так и взрослых, и представляет собой одну из важнейших проблем здравоохранения по всему миру. В большинстве стран Западной Европы ожирением страдают до 20% взрослого населения, а более 25% жителей имеют избыточную массу тела. В США данные показатели составляют 25% и 50% соответственно. За последние 10 лет распространенность ожирения возросла на 75%, а во многих экономически развитых странах — удвоилась [1]. Это повлекло за собой более детальное изучение патофизиологических свойств жировой ткани, которая длительное время считалась гормонально неактивным «хранилищем» ТАГ. И только в последние годы, в связи с возрастающей распространенностью связанных с ее избытком осложнений, таких как СД, сердечно-сосудистые поражения и злокачественные новообразования, жировая ткань стала рассматриваться как активный эндокринный орган, играющий ключевую роль в поддержании гомеостаза и участвующий в патогенезе многих заболеваний [50]. В настоящее время изучение эндокринной функции жировой ткани является областью пристального внимания исследователей, а в будущем, вероятно, станет сферой новых открытий медицины.

Выделяют два типа жировой ткани — белую и бурую, которые отличаются по гистологическому строению и функции. В то время как у некоторых млекопитающих оба вида жировой ткани сохраняются на протяжении всей жизни, у человека бурая жировая ткань имеется лишь у новорожденных и расположена преимущественно в области шеи и грудной клетки. С возрастом она замещается белой жировой тканью. Последняя по своей анатомической локализации делится на подкожную и висцеральную.

Основная физиологическая роль адипоцитов жировой ткани заключается в депонировании ТАГ в периоды избыточного поступления калорий с последующим использованием этого запаса в те периоды, когда расход энергии превышает потребление. Однако кумуляция и расход калорий — всего лишь одна из множества важных функций этих клеток. К настоящему времени накоплено немало сведений, подтверждающих, что адипоциты жировой ткани и макрофаги ее стромы способны синтезировать биологически активные вещества — так называемые адипопродуцируемые гормоны (адипокины, или адипоцитокины), к которым относятся лептин, адипонектин, резистин, провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли-α, С-реактивный белок, интерлейкин-6), регуляторы метаболизма липопротеинов (аполипопротеин Е, белок-переносчик эфира холестерина CETP), ингибитор активатора плазминогена-1 и др. [25]. Нельзя исключить возможность синтеза адипоцитами и оксида азота, что подтверждается экспериментом выделения окиси азота из белой жировой ткани крысы. Этот перечень не является окончательным, он регулярно дополняется постоянно растущим числом открываемых веществ.

Среди множества синтезируемых адипоцитами гормонов выделяют два основных типа: биологически активные вещества, специфичные для жировой ткани, которые являются истинными адипоцитокинами (адипонектин, лептин) и другие, в изобилии секретирующиеся жировой тканью, но не являющиеся характерными лишь для нее (ингибитор-1 активатора плазминогена, фактор некроза опухоли-α) [6]. Хорошо известна роль адипопродуцируемых гормонов в регуляции дифференцировки адипоцитов, энергетического гомеостаза, массы тела, метаболизма глюкозы и липидов, активно изучается их влияние на возникновение ожирения и связанных с ним осложнений [26, 50, 18] (табл. 1).

Значительное количество адипосекретируемых гормонов, синтезирующихся в этом крупнейшем органе человека, а также тесная взаимосвязь жировых клеток и сосудистой сети, облегчающая попадание секретируемых адипоцитокинов в системное кровообращение, позволяют жировой ткани претендовать на весомое место в регуляции биологических процессов в организме человека.

С открытием тканевой ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) было выявлено, что жировая ткань является важным источником синтеза многих компонентов этой гормональной цепи. Уже доказана локальная продукция ангиотензиногена, ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и ангиотензина-2 (АТ 2) адипоцитами. При этом обнаружено, что синтез этих веществ в большей степени выражен в висцеральной, а не в подкожной

***Таблица 1.*** *Адипокины и их метаболические и кардиоваскулярные эффекты (адаптировано по [9, 22])*
***Table 1.*** *Adipokines and their metabolic and cardiovascular effects (adapted from [9, 22])*

| Вещество/ Substance | Процессы/ Processes | Заболевания и факторы риска, сопутствующие ожирению/ Diseases and risk factors associated with obesity |
|---|---|---|
| **Адипоцитокины, гиперпродукция которых оказывает негативные эффекты Adipocytokines that overproduction has negative effects** | | |
| Ангиотензиноген, ангиотензин II | Повышение артериального давления, ангиогенез | Артериальная гипертензия |
| Интерлейкины | Воспаление, иммунный ответ, дифференцировка клеток | Онкологические заболевания, дистрофически-дегенеративные заболевания суставов |
| Ингибитор активатора плазминогена-1 | Уменьшение фибринолиза, повышение инсулинорезистентности | Ишемическая болезнь сердца, тромбозы, сахарный диабет 2 типа |
| Инсулиноподобный ростовой фактор 1 | Апоптоз, рост и пролиферация клеток | Онкологические заболевания |
| Лептин | Повышение аппетита, инсулинорезистентность | Ожирение, сахарный диабет 2 типа |
| Простагландины | Воспаление, гемостаз, фертильность | Дистрофически-дегенеративные заболевания суставов, тромбозы |
| Свободные жирные кислоты | Инсулинорезистентность, липолиз, атеросклероз | Ожирение, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа |
| Фактор некроза опухоли-α | Инсулинорезистентность, липолиз, атеросклероз, апоптоз клеток | Онкологические заболевания, сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца |
| Эстрогены | Половое развитие | Нарушение менструального цикла, онкологические заболевания |
| Висфатин | Инсулиноподобное действие | Сахарный диабет 2 типа, ожирение |
| Резистин | Повышает инсулинорезистентность? Атерогенный эффект | Ожирение, сахарный диабет 2 типа? |
| Кортизол (11 β-гидроксистероид дегидрогеназа тип 1) | Повышает инсулинорезистентность, липолиз | Сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром |
| Эндоканнабиноиды | Повышают липогенез, увеличивают потребление пищи | Ожирение |
| **Адипоцитокины, обладающие протекторными эффектами Adipocytokines have protective effect** | | |
| Апелин | Кардиопротекторный эффект, положительное влияние на углеводный обмен | При недостатке: сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа |
| Адипонектин | Улучшает чувствительность клеток к инсулину, антиатерогенный эффект | При недостатке: сахарный диабет 2 типа, ишемическая болезнь сердца, онкология |

жировой ткани. Предполагается, 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 [7, 36]. Вклад жировой ткани в системную РААС подтверждается обнаружением в 1,5 — 2 раза больших концентраций ренина, АПФ и АТ 2 в плазме крови тучных людей по сравнению с худыми. Локальная активация компонентов РААС жировой ткани оказывает паракринное и аутокринное действие на адипоциты, регулируя их рост и дифференцировку, развитие субклинического воспаления, усиление инсулинорезистентности жировой ткани.

Долгое время ведущая роль в патогенезе ассоциированных с ожирением осложнений, таких как СД, АГ, инсулинорезистентность, отводилась АТ 2 [39]. Однако его блокада, достигающаяся применением ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к АТ 2, не всегда оказывалась эффективной. Стало очевидно, что эти препараты не в состоянии «в одиночку» справиться с гиперактивностью РААС и предотвратить или замедлить развитие осложнений, так часто сопровождающих ожирение. Это породило интерес исследователей к поиску новых эффекторов РААС, реализующих ее негативное влияние. Исследования последних лет позволили предположить, что часть эффектов, долгое время ассоциируемые лишь с действием АТ 2, могут быть обусловлены чрезмерной активностью альдостерона.

Действительно, все чаще стали появляться доказательства выработки альдостерона жировой тканью.

Установлено, что лица с ожирением в большинстве своем имеют повышенный уровень альдостерона крови, причем по мере прогрессирования ожирения концентрация этого гормона возрастает. Была выявлена четкая корреляция между уровнем альдостерона и индексом массы тела (ИМТ). Согласно данным работы Andronico G. et. al. [8] более высоким он был в группе пациентов с тяжелым ожирением по сравнению с группами с меньшим ИМТ. Goodfriend et. al. [25] выявили прямо пропорциональную зависимость между уровнем альдостерона крови и количеством висцерального жира, которое оценивали с помощью рентгеновской абсорбциометрии.

Анализируя данные исследований, можно рассматривать два основных механизма развития гиперальдостеронемии у больных с избыточной массой тела: прямой и опосредованный. Первый реализуется за счет самостоятельной продукции альдостерона адипоцитами при помощи функционально активной альдостерон-синтазы [10]. Второй обусловлен стимуляцией секреции альдостерона надпочечниками посредством адипокинов, минералкортикоидных рилизинг-факторов или окисленных свободных жирных кислот, в избытке высвобождающихся из депо висцерального жира. Ярким представителем минералкортикоидных рилизинг-факторов является CTRP1 (complement-C1q tumor necrosis factor-related protein 1). Он стимулирует синтез альдостерона в культивированных клетках коры надпочечников человека [31]. Самым мощным триггером, однако, считается окисленное производное линоленовой кислоты — наиболее распространенной в организме человека. Ее концентрация в крови прямо коррелирует с уровнем альдостерона. К чрезмерной стимуляции коры надпочечников у лиц с ожирением может приводить и повышенный уровень циркулирующего АТ 2, выделяемого жировой тканью.

Каково же биологическое значение альдостерона для самой жировой ткани? Экспериментальные [28] и клинические [18] исследования выявили, что адипоциты изобилуют большим количеством минералокортикоидных рецепторов (МКР), активация которых в физиологических условиях стимулирует адипогенез и дифференцировку клеток жировой ткани. Чрезмерная же активация этих рецепторов, вызванная избытком альдостерона, приводит к ускорению созревания адипоцитов и увеличению количества жировой ткани, а также к развитию инсулинорезистентности, атеросклероза, прогрессированию системных воспалительных реакций [39].

Тесная взаимосвязь между альдостероном и жировой тканью подтверждается и на генном уровне: у экспериментальных мышей и лиц с избыточной массой тела обнаруживают повышенную экспрессию микро-РНК МКР [28]. Это свидетельствует об увеличении количества МКР при ожирении, что приводит к усилению негативных эффектов, возникающих при их чрезмерной активации. Таким образом, ожирение сопровождается не только избыточной продукцией альдостерона, но и увеличением числа МКР в жировой ткани.

В настоящее время имеются убедительные сведения, что активация МКР при избыточной массе тела может происходить и за счет глюкокортикоидов (ГК) — кортизола и кортикостерона. Их концентрация в крови человека с избыточной массой тела в тысячу раз превышает концентрацию минералокортикоидов. В норме внутриклеточный фермент 11β-гидроксистероид дегидрогеназа-2, экспрессирующийся в большом количестве в печени, предстательной железе, яичках, жировой ткани, катализирует превращение активных ГК (кортизола, кортикостерона) в их неактивные метаболиты (кортизон, 11-дегидрокортикостерон), которые имеют меньшую афинность к МКР. В адипоцитах же активность этого фермента существенно уменьшается, что дает активным формам ГК преимущество над альдостероном в борьбе за связывание с МКР. Кроме того, увеличивается активность 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 1 типа, которая, наоборот, стимулирует превращение неактивного кортизона в активный кортизол.

Интересно, что в эксперименте [28] на культивированных адипоцитах мышей, дисфункция клеток жировой ткани, вызванная введением кортизола или кортикостерона, уменьшалась при назначении блокатора МКР эплеренона, но не блокатора ГКР мифепристона. Это подтверждает тот факт, что реализация эффектов ГК в жировой ткани происходит в большей степени через активацию МКР, чем глюкокортикоидных рецепторов.

Таким образом, избыток жировой ткани сопровождается гиперпродукцией альдостерона и повышением экспрессии МКР, а чрезмерная активация последних, в свою очередь, приводит к ускорению дифференцировки адипоцитов и увеличению количества жировой ткани, замыкая тем самым порочный круг.

Таким образом, с каждым днем появляется все больше работ, сообщающих о повышенной распространенности гиперальдостеронизма среди лиц с ожирением. Оказывая свои негативные эффекты и за пределами жировой ткани, альдостерон может являться ключевым фактором, объясняющим высокий риск неблагоприятных событий у такой категории пациентов. Это обусловлено его влиянием на возникновение эндотелиальной дисфункции, воспалительные изменения стенки сосудов, усиление агрегации тромбоцитов, повышение уровня

липидов, активирование процессов ремоделирования, усиление образования коллагена в органах и тканях, возникновение инсулинорезистентности и многое другое. Будет ли оправдана блокада минералокортикоидных рецепторов в уменьшении массы тела и снижении риска осложнений у лиц с ожирением, пока неизвестно, но дальнейшее проведение экспериментальных, а впоследствии и клинических исследований, вероятно, определит роль вышеупомянутого подхода в лечении данной патологии.

## Альдостерон и инсулинорезистентность

Впервые взаимосвязь между уровнем альдостерона и метаболизмом глюкозы была описана Conn J.W. et al. еще в 1964 году [14]. Чуть позже было выявлено, что концентрация этого гормона в плазме обратно коррелирует с чувствительностью клеток к инсулину [25, 38]. Современные эксперименты отчетливо демонстрируют ухудшение утилизации глюкозы клетками в ответ на увеличение уровня альдостерона крови [17, 28, 40].

Существует три основных механизма негативного влияния альдостерона на углеводный обмен: инсулинорезистентность, снижение выработки инсулина и активация глюконеогенеза [41].

Полагают, что в формировании инсулинорезистентности у лиц с избыточной массой тела и гиперальдостеронемией играют роль два ключевых фактора:

1) активация МКР жировой ткани, приводящая к возникновению следующих изменений [21]:
- ингибирование транскрипции гена рецептора инсулина,
- усиление деградации белков-субстратов инсулинового рецептора,
- нарушения в аденилатциклазном механизме действия инсулина,
- подавление инсулинозависимого транспорта глюкозы в клетки,
- возникновение оксидативного стресса;

2) нарушение синтеза адипокинов (повышение лептина, снижение адипонектина и т.д.).

В настоящее время лептин и адипонектин рассматривают в качестве ключевых звеньев патогенеза инсулиннезависимого сахарного диабета. Избыток лептина приводит к подавлению секреции инсулина, вызывает резистентность скелетных мышц и жировой ткани к его воздействию, подавляет действие инсулина на клетки печени, что приводит к ещё большему повышению уровня глюкозы при диабете 2 типа. Исследования физиологической роли адипонектина показали, что он, напротив, улучшает чувствительность печени, скелетных мышц и других периферических тканей к инсулину, регулирует метаболизм глюкозы, угнетает глюконеогенез в печени и способствует снижению уровня глюкозы крови. В связи с этим, снижение концентрации этого адипоцитокина считается маркером развития СД 2 типа [5].

Это нашло свое подтверждение в исследованиях Fallo F et.al. [20], где пациенты с ПГА имели более низкий уровень адипонектина, и Iacobellis G. et.al. [30], где у лиц с повышенным уровнем альдостерона отмечался более высокий уровень лептина, что в обеих работах приводило к ухудшению чувствительности тканей к инсулину. Кроме того, у пациентов с альдостерон-продуцирующей аденомой выявлялась более высокая экспрессия микро-РНК интерлейкина-6 — адипокина обладающего провоспалительными свойствами и также являющегося маркером инсулинорезистентности, что еще раз подтверждает взаимосвязь гиперальдостеронизма с обменом глюкозы [42].

Отрицательное влияние альдостерона на углеводный обмен может также реализоваться за счет нарушения синтеза инсулина бета-клетками поджелудочной железы. Полагают, что этот процесс отчасти объясняется индуцированным альдостероном воспалением клеток островков поджелудочной железы [27]. Определенную роль в реализации данного состояния играет гипокалиемия, часто сопровождающая гиперальдостеронизм. Подробный механизм этого влияния до конца не изучен, более того, он опровергается рядом авторов [45], которые наблюдали прогрессирование инсулинорезистентности у пациентов с ПГА, несмотря на инфузию калия.

Избыток альдостерона может приводить к чрезмерному синтезу коллагена и фиброзу в поджелудочной железе, печени, жировой ткани, мышцах, что влечет за собой как нарушение синтеза инсулина, так и ухудшение чувствительности его рецепторов, расположенных в вышеперечисленных органах [15].

Третий механизм патологического влияния гиперальдостеронизма на углеводный обмен демонстрируется в эксперименте [53], где введение альдостерона крысам приводило к увеличению концентрации глюкозы крови за счет повышения экспрессии гена, принимающего участие в глюконеогенезе. Интересно, что данный эффект был дозозависимый.

Таким образом, у лиц с избыточной массой тела повышение уровня альдостерона крови и активация МКР могут приводить к нарушению метаболизма глюкозы, а в дальнейшем к развитию СД 2 типа. Инсулинорезистентность, как известно, способствует дальнейшему накоплению жировой массы и еще

более активной продукции альдостерона, что вновь замыкает «порочный круг».

Активно изучается роль антагонистов МКР в предупреждении и лечении инсулинорезистентности. Несмотря на то, что они оказывают благоприятное воздействие на толерантность к глюкозе и метаболические параметры у экспериментальных животных, их роль в профилактике развития и прогрессирования инсулинорезистентности остается до конца не ясной.

В недавней работе блокада МКР улучшала системную чувствительность клеток к инсулину и утилизацию глюкозы мышечной тканью у крыс с инсулинорезистентностью [37]. Авторы объясняют подобный эффект антагонистов МКР уменьшением активности НАДФ-Н оксидазы в скелетных мышцах, снижением активных форм кислорода и улучшением митохондриальной структурной целостности.

Ряд экспериментов [17, 29, 37] показал, что кроме вышеперечисленных эффектов, эплеренон и спиронолактон подавляют макрофагальную инфильтрацию, улучшают эндотелий-зависимую вазодилятацию, стимулируют выделение инсулина поджелудочной железой и инсулин-опосредованную утилизацию глюкозы у мышей.

В то же время, результаты клинических испытаний оказались неоднозначными. Так, Sindelka G. et. al. [45] выявили более выраженное улучшение чувствительности клеток к инсулину у пациентов с ПГА после адреналэктомии, по сравнению с больными с двухсторонней гиперплазией надпочечников, которых лечили медикаментозно с помощью антагонистов МКР. Эти результаты были опровергнуты исследованием других авторов [13], где сопоставимое снижение инсулинорезистентности отмечалось во всех группах пациентов с ПГА независимо от тактики лечения. В работе Davies J.I. et al. [16], напротив, было продемонстрировано некоторое негативное влияние блокаторов МКР на обмен глюкозы: их назначение для лечения хронической сердечной недостаточности пациентам с СД приводило к повышению уровня гликозилированного гемоглобина в среднем на 0,26±0,07% ($p$=0,001). Тем не менее, в другом подобном исследовании [52] было выявлено, что ухудшение данного показателя ассоциируется лишь с приемом спиронолактона (с 5,61 ± 0,1 % до 5,8 ± 0,1%, $p < 0,0001$), в то время как эплеренон не оказывает влияния на данный параметр.

Таким образом, несмотря на весомую роль гиперальдостеронизма в патогенезе инсулинорезистентности у пациентов с избыточной массой тела, данные об эффективности применения блокаторов МКР у этой категории больных пока неоднозначны, и требуют дальнейшего изучения.

## Альдостерон и АГ

Клинические исследования и эксперименты демонстрируют тесную взаимосвязь между избыточной массой тела и АГ, а современные работы, подробно изучающие механизмы гипертензии, не исключают вклада гиперальдостеронизма в ее развитие [2, 11, 48]. Действительно, возникновение АГ у лиц с ПГА и роль блокаторов альдостерона в лечении данного заболевания сейчас детально изучена [51]. Так, результаты крупного исследования Framingham Offspring Study демонстрируют прямую взаимосвязь между повышенным уровнем альдостерона плазмы и высоким АД у 1 688 пациентов [49]. Не исключено, что вторичный гиперальдостеронизм, сопровождающий ожирение, также вносит большой вклад в развитие АГ у таких пациентов. Данная взаимосвязь хорошо прослеживается и в исследованиях по снижению избыточной массы тела, где уменьшение веса влечет за собой снижение концентрации альдостерона в крови и сопровождается снижением АД [12, 34, 43].

Механизмы альдостерон-опосредованного повышения АД у пациентов с ожирением довольно разнообразны. Они включают в себя сосудосуживающий эффект альдостерона, индуцированную им задержку натрия и воды, повреждение клеток эндотелия и миоцитов, гипертрофию последних, периваскулярное воспаление, чрезмерный синтез коллагена, что приводит к увеличению жесткости сосудов и их ремоделированию. В конечном итоге это способствует возрастанию общего периферического сопротивления сосудов и возникновению АГ [32]. Повышенная экспрессия МКР на поверхности клеток сосудов у лиц с избыточной массой тела способствуют ускорению и еще большей выраженности вышеперечисленных эффектов [47].

Эффективность блокаторов альдостерона у пациентов с АГ и избыточной массой тела была подтверждена во множестве исследований. В этих работах добавление низких доз спиронолактона (12,5-25 мг/сут) приводило к существенному снижению среднего офисного, среднесуточного и среднего ночного АД [9, 23, 31]. В работе Ezequiel D.G. et.al. [19] снижение вышеуказанных показателей было достигнуто монотерапией спиронолактоном, что лишь акцентирует значимость альдостерона в патогенезе АГ у таких пациентов. Имеются данные о более выраженном гипотензивном эффекте блокаторов альдостерона у больных с увеличенной окружностью талии, чем у пациентов с ее нормальными значениями [46, 44].

Таким образом, роль альдостерона в формировании АГ у лиц с ожирением неоспорима. Необходимо дальнейшее проведение крупных клинических исследований для более ясного понимания роли блокаторов альдостерона в коррекции АД у таких пациентов.

## Альдостерон и дислипидемия

Анализ литературы показал, что избыток альдостерона может вызывать дисфункцию адипоцитов, характеризующуюся повышенным высвобождением свободных жирных кислот и дисбалансом адипоцитокинов.

Жирные кислоты, как известно, транспортируются в печень, где способствуют эктопическому накоплению жировой ткани (жировой гепатоз) и являются субстратом для чрезмерного синтеза ЛПОНП и ТАГ. Дисбаланс адипоцитокинов уменьшает катаболизм ТАГ, способствуя повышению их концентрации в крови, а также приводит к нарушению синтеза белка-переносчика эфира холестерина CETP, участвующего в обмене липидами между подклассами липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и ЛПВП. Это сопровождается изменением их структуры, усилением почечной экскреции ЛПВП, уменьшением их концентрации в плазме крови и снижением антиатерогенного эффекта. Измененные ЛПНП, напротив, становятся более подверженными окислению и, как следствие, более атерогенными [21].

Таким образом, негативные эффекты альдостерона находят свое отражение в патологических изменениях всех фракций холестерина, что в конечном итоге приводит к возникновению дислипидемии.

Роль гиперальдостеронизма в возникновении дислипидемии продемонстрирована в работе Goodfriend et. al. [24], где у пациентов с избыточной массой тела повышение концентрации альдостерона крови сопровождалось снижением уровня ЛПВП и возрастанием ТАГ. Однако, что конкретно привело к изменению метаболизма липидов — избыток альдостерона или жировой ткани — остается неясным. Эффективность блокаторов альдостерона в улучшении липидного профиля подтверждается исследованием португальских ученых [19], где применение спиронолактона в дозе 25-50 мг/сут у 29 пациентов с избыточной массой тела привело к повышению уровня ХС ЛПВП с 44,0 ± 8,67 мг/дл до 49,0 ± 6,75 мг/дл ($p = 0,001$). В то же время результаты крупномасштабного исследования Framingham Heart Study, с участием 2 891 пациентов опровергли вышеуказанные данные, не выявив взаимосвязи между уровнем ЛПВП и альдостероном [33]. Сведения о негативном влиянии блокаторов альдостерона на липидный обмен в настоящее время в литературе практически отсутствуют.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что влияние альдостерона на липидный спектр крови требует дальнейшего изучения, а поиск новых терапевтических стратегий в лечении дислипидемии у пациентов с избыточной массой тела, вероятно, откроет новые перспективы для применения блокаторов альдостерона.

Таким образом, на сегодняшний день накоплено достаточно доказательств в пользу того, что жировая ткань, помимо основного источника энергии, является активным эндокринным органом. Ее избыток сопровождается гиперактивацией тканевой РААС, усилением локального и системного синтеза альдостерона и возникновением вторичного альдостеронизма. Альдостерон, в свою очередь, оказывает прямое воздействие на жировую ткань через большое количество МКР, экспрессированных на поверхности адипоцитов, что приводит к ускорению созревания последних и дальнейшему увеличению количества жировой ткани. Попадая в системный кровоток и воздействуя на другие органы, избыток этого гормона способствует развитию инсулинорезистентности, атеросклероза, прогрессированию системных воспалительных реакций. Нельзя исключить, что именно альдостерону принадлежит ключевая роль в возникновении и прогрессировании всех основных компонентов метаболического синдрома: ожирения, АГ, нарушения углеводного обмена и дислипидемии. Проведение дальнейших клинических исследований по изучению роли селективных и неселективных антагонистов МКР в комплексном лечении больных с ожирением, возможно, позволит найти ключ к предупреждению ассоциированных с ним осложнений.

Ⓐ

### Список литературы/References:


1. Анисимова Е.В., Козлова И.В., Волков С. В., Мещеряков В.Л. Патология органов пищеварения при ожирении (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2011; 7(4): 851-856.
   Anisimova E.V. Kozlova I.V. Volkov S.V., Mesheryakov V.L. Pathology of the digestive system in obesity. Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2011; 7 (4): 851-856 (in Russian).
2. Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Дегтярева А.Э. и др. Роль гиперальдостеронизма и перспективы применения антагонистов альдостерона при резистентной артериальной гипертензии. Журнал национальной академии медицинских наук. 2014; 20(1): 43-52.
   Vatutin N.T., Shevelok A.N., Degtiarova G.E. et.al. The role of hyperaldosteronism and prospects of aldosterone antagonists in the treatment of resistant hypertension. Journal of National Academy of Medical Sciences. 2014; 20 (1): 43-52 (in Russian).
3. Ивлева А.Я., Старостина Е.Г. Ожирение — проблема медицинская, а не косметическая. Ожирение и метаболизм. 2010; 3: 15-19.
   Ivleva A.Ya., Starostina E.G. Obesity is a medical problem but not a cosmetic one. Obesity and Metabolism. 2010; 3: 15-19 (in Russian).
4. Ройтберг Г.Е. Метаболический синдром. Москва. «МЕДпресс-информ». 2007; 20 с.
   Roitberg G.E. Metabolic syndrome. Moscow, “MEDpress inform”, 2007; 224 p. (in Russian).
5. Теряева Н.Б. Адипокины: регуляция энергетического метаболизма и патогенез сердечно-сосудистых заболеваний. Креативная кардиология. 2007; 1–2: 20-25.
   Teryaeva N.B. Adipokines: regulation of energy metabolism and the pathogenesis of cardiovascular diseases. Creative cardiology. 2007; 1-2: 20-25 (in Russian).

6. Чубриева С.Ю., Глухов Н.В., Зайчик А.М. Жировая ткань как эндокринный регулятор (обзор литературы). Вестник Санкт-Петербургского университета. 2008; 1: 32-42.
Chubrieva S.Yu., Glukhov N.V., Zaichik A.M. Adipose tissue as an endocrine regulator. Vestnik of St. Petersburg University. 2008; 1: 32-42 (in Russian).
7. Шестакова М.В. Активность ренин-ангиотензиновой системы жировой ткани: метаболические эффекты блокады РАС. Ожирение и метаболизм. 2011; 1: 21-25.
Shestakoba M.V. The activity of the renin-angiotensin system of adipose tissue: the metabolic effects of RAS blockade. Obesity and Metabolism. 2011; 1: 21-25 (in Russian).
8. Andronico G., Cottone S., Mangano M.T. et. al. Insulin, renin-aldosterone system and blood pressure in obese people. In J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2001; 25: 239–242.
9. Bomback A.S., Muskala P., Bald E. et.al. Low-dose spironolactone, added to long-term ACE inhibitor therapy, reduces blood pressure and urinary albumin excretion in obese patients with hypertensive target organ damage. Clin. Nephrol. 2009; 72(6): 449-456.
10. Briones A.M., Nguyen Dinh Cat. A., Callera G.E. et.al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. Hypertension. 2012; 59(5): 1069-1078.
11. Brown C.D., Higgins M., Donato K.A. et.al. Body mass index and the prevalence of hypertension and dyslipidemia. Obes Res. 2000; 8(9): 605-619.
12. Calhoun D.A., Sharma K. The role of aldosteronism in causing obesity-related cardiovascular risk. Cardiol. Clin. 2010; 28(3): 517-527.
13. Catena C., Lapenna R,, Baroselli S. et al. Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2006; 91: 3457–3463.
14. Conn J.W., Knopf R.F., Nesbit R.M. Clinical characteristics of primary aldosteronism from an analysis of 145 cases. Am. J. Surg. 1964; 107: 159–172.
15. Corry D.B., Tuck M.L. The effect of aldosterone on glucose metabolism. Curr. Hypertens. Rep. 2003; 5: 106–109.
16. Davies J.I., Band M., Morris A et.al. Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with type 2 diabetes. Diabetologia. 2004; 47(10): 1687-1694.
17. Ehrhart-Bornstein M., Arakelyan K., Krug A.W. et.al. Fat cells may be the obesity-hypertension link: human adipogenic factors stimulate aldosterone secretion from adrenocortical cells. Endocr Res. 2004; 30(4): 865-870.
18. Even S.E., Dulak-Lis M.G., Touyz R.M. et.al. Crosstalk between adipose tissue and blood vessels in cardiometabolic syndrome: implication of steroid hormone receptors (MR/GR). Horm. Mol. Biol. Clin. Investig. 2014; 19(2): 89-101.
19. Ezequiel D.G., Paula R.B., Lovisi J.C. et.al. Spironolactone reduces blood pressure and albuminuria of obese hypertensive patients with metabolic syndrome. J. Bras. Nefrol. 2013; 35(1): 69-72.
20. Fallo F., Della Mea P., Sonino N. et.al. Adiponectin and insulin sensitivity in primary aldosteronism. Am. J. Hypertens. 2007; 20(8): 855-861.
21. Feliciano Pereira P., Eloiza Priore S., Bressan J. Aldosterone: a cardiometabolic risk hormone? Nutr. Hosp. 2014; 30: 1191-1202.
22. Gaillard S., Gaillard *R*. Adipose tissue as an endocrine organ. Obesity & Metabolism. 2007; 3: 191–205.
23. Garg R., Kneen L., Williams G.H. et.al. Effect of mineralocorticoid receptor antagonist on insulin resistance and endothelial function in obese subjects. Diabetes Obes Metab. 2014; 16(3): 268-272.
24. Goodfriend T.L., Egan B., Stepniakowski K. et.al. Relationships among plasma aldosterone, high-density lipoprotein cholesterol, and insulin in humans. Hypertension. 1995; 25: 30-36.
25. Goodfriend T.L., Kelley D.E., Goodpaster B.H. et al. Visceral obesity and insulin resistance are associated with plasma aldosterone levels in women. Obes. Res. 1999; 7: 355–362.
26. Guzik T.J., Marvar P.J., Czesnikiewicz-Guzik M. et.al. Perivascular adipose tissue as a messenger of the brain-vessel axis: role in vascular inflammation and dysfunction. J. Physiol. Pharmacol. 2007; 58: 591–610.
27. Hayden M.R., Sowers J.R. Pancreatic renin-angiotensin-aldosterone system in the cardiometabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. J. Cardiometab. Syndr. 2008; 3(3): 129-131.
28. Hirata A., Maeda N., Hiuge A. et. al. Blockade of mineralocorticoid receptor reverses adipocyte dysfunction and insulin resistance in obese mice. Cardiovascular Research. 2009; 84: 164–172.
29. Hitomi, H., Kiyomoto H., Nishiyama A., et al. Aldosterone suppresses insulin signaling via the downregulation of insulin receptor substrate-1 in vascular smooth muscle cells. Hypertension. 2007; 50: 750–755.
30. Iacobellis G., Petramala L., Cotesta D. et.al. Adipokines and cardiometabolic profile in primary hyperaldosteronism. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010; 95: 2391–2398.
31. Jeon J.H., Kim K.Y., Kim J.H. et.al. A novel adipokine CTRP1 stimulates aldosterone production. FASEB J. 2008; 22(5): 1502-1511.
32. Kang Y.S. Obesity associated hypertension: new insights into mechanism. Electrolyte Blood Press. 2013; 11(2): 46-52.
33. Kathiresan S., Larson M.G., Benjamin E.J. et. al. Clinical and genetic correlates of serum aldosterone in the community: the Framingham Heart Study. Am. J. Hypertens. 2005; 18: 657–665.
34. Kidambi S., Kotchen J., Grim C. et.al. Association of adrenal steroids with hypertension and the metabolic syndrome in blacks. Hypertension. 2007; 49: 704–711.
35. Krug A.W., Ehrhart-Bornstein M. Aldosterone and metabolic syndrome: is increased aldosterone in metabolic syndrome patients an additionalrisk factor? Hypertension. 2008; 51(5): 1252-1258.
36. Lamounier-Zepter V., Ehrhart-Bornstein M,, Bornstein S.R. Mineralocorticoid-stimulating activity of adipose tissue. Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2005; 19: 567–575.
37. Lastra G., Whaley-Connell A., Manrique C. et.al. Low-dose spironolactone reduces reactive oxygen species generation and improves insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle in the TG (mRen2)27 rat. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2008; 295(1): 110-116.
38. Luther J.M. Effects of aldosterone on insulin sensitivity and secretion. Steroids. 2014; 91: 54-60.
39. Matsuda M., Shimomura I. Roles of oxidative stress, adiponectin, and nuclear hormone receptors in obesity-associated insulin resistance and cardiovascular risk. Horm Mol Biol Clin Investig. 2014; 19(2): 75-88.
40. Paula R.B., Silva A.A., Hall J.E. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. Hypertension. 2004; 43(1): 41-47.
41. Reincke M., Meisinger C., Holle R. et al. Is primary aldosteronism associated with diabetes mellitus? Results of the German Conn's Registry. Horm. Metab. Res. 2010; 42: 435–439.
42. Salmenniemi U., Ruotsalainen E., Pihlajamaki J. et al. Multiple abnormalities in glucose and energy metabolism and coordinated changes in levels of adiponectin, cytokines, and adhesion molecules in subjects with metabolic syndrome. Circulation. 2004; 110: 3842–3848.
43. Sarafidis P.A., Bakris G.L. Review: Insulin and endothelin: an interplay contributing to hypertension development? J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007; 92: 379–385.

44. Savoia C., Touyz R.M., Amiri F. et.al. Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients. Hypertension. 2008; 51: 432– 439.
45. Sindelka G., Widimský J., Haas T., et. al. Insulin action in primary aldosteronism before and after surgical or pharmacological treatment. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 2000; 108: 21–25.
46. Souza F., Muxfeldt E., Fiszman R. et.al. Efficacy of spironolactone therapy in patients with true resistant hypertension. Hypertension. 2010; 55(1): 147-152.
47. Stiefel P., Vallejo-Vaz A.J., Garc.ıaMorillo S. et.al. Role of the Renin-Angiotensin System and Aldosterone on Cardiometabolic Syndrome. Int. J. Hypertens. 2011;2011:685238. doi: 10.4061/2011/685238
48. Vaněčková I., Maletínská L., Behuliak M. et.al. Obesity-related hypertension: possible pathophysiological mechanisms. J. Endocrinol. 2014; 223(3): 63-78.
49. Vasan R.S., Evans J.C., Larson M.G. et.al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons. N. Engl. J. Med. 2004; 351: 33– 41.
50. Wang P., Mariman E., Renes J., Keijer J. The secretory function of adipocytes in the physiology of white adipose tissue. J. Cell Physiol. 2008; 216(1): 3-13.
51. Whaley-Connell A., Johnson M.S., Sowers J.R. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. Prog. Cardiovasc. Dis. 2010; 52(5): 401–409.
52. Yamaji M., Tsutamoto T., Kawahara C. et.al. Effect of eplerenone versus spironolactone on cortisol and hemoglobin $A_1$(c) levels in patients with chronic heart failure. Am. Heart J. 2010; 160(5): 915-921.
53. Yamashita R., Kikuchi T., Mori Y. et. al. Aldosterone stimulates gene expression of hepatic gluconeogenic enzymes through the glucocorticoid receptor in a manner independent of the protein kinase B cascade. Endocr. J. 2004; 51: 243–251.

*Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов/ The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests*

Статья получена/article received 23.03.2016 г.

## РИСК РАЗВИТИЯ РАКА У ПАЦИЕНТОК, ДЛИТЕЛЬНО СТРАДАЮЩИХ ИЗБЫТОЧНЫ ВЕСОМ И ОЖИРЕНИЕМ: ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ИССЛЕДОВАНИЯ WOMEN'S HEALTH INITIATIVE.

PLoS Med. 2016 Aug 16;13(8):e1002081. doi: 10.1371/journal.pmed.1002081. eCollection 2016.

## DURATION OF ADULTHOOD OVERWEIGHT, OBESITY, AND CANCER RISK IN THE WOMEN'S HEALTH INITIATIVE: A LONGITUDINAL STUDY FROM THE UNITED STATES.

Arnold M., Jiang L., Stefanick M.L. et al.

**Введение.** Повышенный индекс массы тела ассоциируется с высоким риском развития различных заболеваний в странах с высоким доходом. В то время как недавние исследования показали, что риск развития рака, связанный с ожирением опосредован временем, данных по кумулятивного воздействия избыточного веса и ожирения в течение жизни на риск развития рака, все еще недостаточно. Данное исследование позволило впервые оценить влияние продолжительности ожирения на риск развития рака у женщин в постменопаузальном периоде.

**Материалы и методы.** В исследование были включены участницы Women's Health Initiative (WHI), в отношении которых были известны данные об индексе массы тела, определенном как минимум три раза за время наблюдения, также у включенных в исследование не было установлено диагноза «рак» на момент начала исследования. Всего в исследовании были оценены 73 913 женщин. Траектории ИМТ по возрастным группам оценивались с использованием квадратичной модели роста; длительность наличия избыточного веса (ИМТ≥25 кг/м$^2$), длительность наличия ожирения (ИМТ≥30 кг/м$^2$), а также взвешенные кумулятивные эффекты избыточного веса и ожирения в течение времени (мера, аналогичная пачко/лет курения сигарет), были рассчитаны с использованием предсказанных ИМТ. Модели пропорционального риска Кокса были применены для определения риска развития рака, связанного с продолжительностью ожирения. При вторичном анализе были оценены такие важные факторы, влияющие на развитие рака, как статус курения, использование в постменопаузе гормональной терапии, этническая принадлежность.

**Результаты исследования.** Более длительный срок наличия избыточной массы тела был в значительной степени ассоциирован с повышением уровня всех связанных с ожирением видов рака (ОР на 10-й шаг: 1,07, 95% ДИ 1,06-1,09). Для постклимактерического рака молочной железы и рака эндометрия, каждое увеличение на 10 продолжительности ожирения было связано с увеличением 5% и 17% риска рака, соответственно. В случае повышение степени ожирения эти цифры выросли до 8% и 37%, соответственно. Риск рака молочной железы и рака эндометрия, связанный с избыточной массой тела, в постменопаузе, был выше у женщин, которые никогда не использовали гормоны в период постменопаузы. Это исследование имеет свои ограничения, поскольку некоторые из антропометрических показателей были получены из ретроспективных данных, предоставленных самими пациентками. Кроме того, исследования с долгосрочными наблюдениями и повторной оценкой антропометрических показателей, как правило, демонстрирует отсутствие данных в тех или иных точках, что также имело место в этом исследовании. Тем не менее, это ограничение было частично преодолено за счет использования модели кривой роста, что позволило авторам восполнить отсутствующие данные для каждого участника.

**Выводы.** Таким образом, это исследование показало, что длительное ожирение связано с повышенным риском развития некоторых форм рака. Кроме того, степень выраженности избыточной массы тела играет важную роль в риске развития рака, особенно рака эндометрия. Хотя наблюдательный характер исследования исключает выводы о наличии причинно-следственной связи или разработку клинических рекомендаций, полученные данные свидетельствуют о том, что сокращение продолжительности ожирения может снизить риск развития рака.