



МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АЛЬДОСТЕРОНА

© К.В. Иващенко*, Н.В. Мазурина, Н.М. Платонова, Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

К настоящему моменту накоплены факты, свидетельствующие о взаимном влиянии альдостерона и жировой ткани. Доказаны как повышение уровня альдостерона у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом, так и прямое влияние альдостерона на жировую ткань путем активации анаболических процессов и повышения экспрессии минералокортикоидных рецепторов (МКР). В свою очередь, избыточная активация МКР приводит к стимуляции адипогенеза и увеличению объема жировой ткани.

Избыток альдостерона может рассматриваться в качестве самостоятельного фактора сердечно-сосудистого риска, оказывающего влияние на такие процессы, как фиброз миокарда, нефросклероз, атеросклероз. Существуют убедительные данные об увеличении частоты и более тяжелом течении нарушений углеводного и липидного обмена у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом. Формирование сходных патологических изменений также наблюдается у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом.

В данном обзоре представлены научные данные о метаболических эффектах альдостерона, в частности, о влиянии, которое он оказывает на функцию жировой ткани, углеводный и липидный обмен.

Терапия антагонистами МКР может оказывать положительное влияние на течение метаболического синдрома, способствовать стабилизации углеводного и липидного обмена, улучшать клинический статус пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и снижать риски развития осложнений. Однако уровень доказательности проведенных исследований не является достаточным, чтобы обосновать внедрение такой терапии в клиническую практику.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: альдостерон; ожирение; метаболический синдром; первичный гиперальдостеронизм; углеводный обмен; жировая ткань, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

METABOLIC EFFECTS OF ALDOSTERONE

© Kseniya V. Ivashchenko*, Natalya V. Mazurina, Nadegda M. Platonova, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Currently, increasing evidence shows the mutual influence of aldosterone and adipose tissue. Aldosterone excess has been reported in patients with obesity and metabolic syndrome. Aldosterone has a direct effect on adipose tissue increasing anabolic activity and expression of mineralocorticoid receptors. In turn, excessive activation of MCR leads to stimulation of adipogenesis and an increase in the volume of adipose tissue.

Aldosterone excess can be considered an independent cardiovascular risk factor that affects such processes as cardiac fibrosis, nephrosclerosis, and arteriosclerosis. There is convincing evidence of higher prevalence and severity of impaired glucose homeostasis and lipid metabolism disorders among patients with primary hyperaldosteronism. Similar pathological changes are also observed in patients with obesity and metabolic syndrome.

This review presents scientific data on the metabolic effects of aldosterone, in particular its effect on adipose tissue function, glucose and lipid metabolism.

Treatment with mineralocorticoid receptor antagonists may provide substantial benefit in the management of metabolic syndrome, contribute to the stabilisation of glucose and lipid metabolism, improve clinical status of patients with cardiovascular diseases and reduce the risk of complications. However, available evidence from the conducted studies is not sufficient to justify introduction of such therapy into clinical practice.

KEYWORDS: aldosterone; obesity; metabolic syndrome; primary hyperaldosteronism; glucose homeostasis; fat tissue; renin-angiotensin-aldosterone system.

ВВЕДЕНИЕ

Альдостерон — основной минералокортикостероидный гормон у человека, синтезирующийся в клетках клубочковой зоны коры надпочечников. Эффекты альдостерона обусловлены его влиянием на регуляцию водного и электролитного обмена, гемодинамику путем

взаимодействия с минералокортикоидными рецепторами (МКР) эпителия почечных канальцев. Кроме того, известно о наличии МКР в других эпителиальных и неэпителиальных тканях, таких как миокард, прямая кишка, жировая ткань, центральная нервная система, сосуды. Избыток альдостерона ассоциирован не только с повышением артериального давления, но и со специфическим

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

поражением органов-мишеней, повышением риска внезапной сердечной смерти, острого инфаркта миокарда, фибрилляции предсердий, острых нарушений мозгового кровообращения [1–3]. Таким образом, избыток альдостерона может рассматриваться в качестве самостоятельного фактора сердечно-сосудистого риска, оказывающего влияние на такие процессы, как фиброз миокарда, нефросклероз, атеросклероз [4–6].

Формирование сходных патологических изменений наблюдается у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом [7, 8]. Изучение патофизиологических механизмов метаболических эффектов альдостерона представляет большой научно-практический интерес в связи со все большей распространенностью ожирения и ассоциированных с ним заболеваний, включая сахарный диабет, метаболический синдром, сердечно-сосудистые заболевания.

Данный обзор научной литературы посвящен метаболическим эффектам альдостерона, в частности, влиянию, которое он оказывает на функцию жировой ткани, углеводный и липидный обмен.

ПОИСК И КРИТЕРИИ ОТБОРА ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

При написании литературного обзора были использованы базы данных Национальной медицинской библиотеки США (PubMed), научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU, научной электронной библиотеки КиберЛенинка (cyberleninka.ru).

Поиск источников первичной информации осуществлялся по следующим ключевым словам (в англоязычных базах данных — с соответствующим переводом): альдостерон, ожирение, метаболический синдром, первичный гиперальдостеронизм, углеводный обмен, жировая ткань, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, абдоминальное ожирение, сахарный диабет, инсулин, адипоциты, минералокортикоидные рецепторы, адипоциты. Для повышения специфичности и чувствительности поиска использовались логические операторы (AND OR) и фильтры: типы статей — книги, клинические и оригинальные исследования, клинические случаи, систематические обзоры, метаанализы.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПЕРАЛЬДОСТЕРОНИЗМЕ

Среди эндокринных причин артериальной гипертензии (АГ) наиболее частой является первичный гиперальдостеронизм (ПГА). По современным представлениям, среди пациентов с АГ частота ПГА достигает 5–10%, среди пациентов с резистентной АГ — 17–23 % [9–11].

По сравнению с эссенциальной АГ, ПГА сопровождается более высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и почечной патологии [12, 13]. Экспериментальные и клинические исследования показывают, что повреждающее воздействие альдостерона на сердечно-сосудистую систему происходит не только через механизмы, опосредованные повышением артериального давления [14, 15]. Эта концепция подтверждается положительными результатами применения блокаторов МКР для профилактики поражения органов-мишеней [16, 17].

Результаты крупного проспективного исследования, проведенного Fallo F. и коллегами, продемонстрировали более высокую частоту метаболического синдрома среди пациентов с ПГА по сравнению с больными АГ (41% против 29%) [18]. Распространенность метаболического синдрома в общей популяции, сопоставимой по демографическим характеристикам, составила 23%. Нарушения углеводного обмена, изолированные или как один из компонентов метаболического синдрома, были представлены предиабетом и сахарным диабетом 2 типа (СД2): 8,2 и 3,4% соответственно. Стоит отметить, что в ряде исследований не подтвердились различия в частоте метаболических нарушений у пациентов с ПГА и эссенциальной АГ [19].

Один из недавних метаанализов, включивший как проспективные, так и ретроспективные исследования, показал увеличение частоты СД2 и метаболического синдрома среди пациентов с ПГА по сравнению с больными эссенциальной АГ [20]. Так, при ПГА отношение рисков (ОР) развития СД2 составило 1,33 (95% ДИ 1,01–1,74), метаболического синдрома — 1,53 (95% ДИ 1,22–1,91), атеросклероза коронарных артерий — 1,77 (95% ДИ 1,10–2,83). Без сомнений, ПГА повышает риск возникновения СД в меньшей степени, чем риск инсульта (ОР 2,58) или фибрилляции предсердий (ОР 3,53), тем не менее влияние избытка альдостерона на углеводный и липидный обмен подтверждается.

Mosso L. и соавт. сравнили функцию β -клеток у пациентов с альдостерон-продуцирующими образованиями надпочечников с таковой у пациентов с эссенциальной гипертензией [21]. При ПГА были отмечены снижение уровня С-пептида и повышение уровня глюкозы плазмы натощак.

Долгосрочное послеоперационное наблюдение за пациентами с ПГА показывает, что в ряде случаев после адреналэктомии наблюдается улучшение показателей углеводного обмена [22–24]. Adler G.K. и соавт. изучили метаболизм глюкозы у пациентов с ПГА до операции, а также спустя 3 и 12 мес после хирургического лечения с использованием гиперинсулинемического эугликемического клэмп-метода. После хирургического лечения секреция С-пептида и инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой увеличилась, при этом снизился клиренс инсулина, что отражает снижение чувствительности к инсулину [25]. Сходные результаты были получены и другими авторами. Fischer E. и соавт., Komada H. и соавт. отметили повышение секреции инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой. В рамках исследования, проведенного с использованием клэмп-метода, после оперативного лечения ПГА также было зарегистрировано увеличение секреции инсулина в обеих фазах исследования в сочетании со снижением клиренса инсулина [26, 27]. Можно предположить, что избыток альдостерона оказывает ингибирующее действие на секрецию инсулина, в то время как увеличение инсулинорезистентности после операции является фактором, способствующим сохранению гликемии на прежнем уровне, однако механизмы данного явления пока не идентифицированы.

Результаты ряда исследований на животных и на культурах клеток свидетельствуют о способности избытка альдостерона вызывать дисфункцию β -клеток при кратковременном воздействии и апоптоз β -клеток при длительном воздействии. Jin H.M. и соавт. показали, что

альдостерон способствует дисфункции β -клеток путем оксидативного стресса, тем самым снижая секрецию инсулина [28]. Спиринолактон оказался малоэффективен для предотвращения эффекта альдостерона на β -клетки. По данным экспериментального исследования, проведенного Luther J.M. и соавт. *in vivo* на мышах с дефицитом альдостеронсинтазы и *in vitro* на инсулин-продуцирующей клеточной культуре MIN6, влияние альдостерона на секрецию инсулина реализовывалось за счет активных форм кислорода, независимо от МКР [29]. Chen F. и соавт. показали, что альдостерон может вызывать дисфункцию и апоптоз β -клеток, воздействуя на глюкокортикоидные рецепторы с дальнейшей передачей сигнала через MAPK (митоген-активируемую протеинкиназу) и транскрипционный фактор MafA. (v-maf musculoaroneurotic fibrosarcoma oncogene homologue A) [30].

Попытка определить характер распределения жировой ткани в зависимости от уровня альдостерона была предпринята в 2018 г. группой японских ученых. Shibayama Y. и соавт. показали наличие корреляции между уровнем альдостерона и степенью абдоминального ожирения (количество висцеральной ткани оценивалось с помощью мультиспиральной компьютерной томографии) у пациентов с ПГА [31]. Интересными являются выявленные при статистическом анализе особенности висцеральной жировой ткани в группах пациентов с первичным и идиопатическим гиперальдостеронизмом (ИГА) [32]. Результаты исследований с применением компьютерной томографии брюшной полости и последующим расчетом параметров, позволяющих оценить распределение жировой ткани, показали, что у пациентов с ИГА отложение жировой ткани в абдоминальной области выражено в большей степени, нежели у пациентов с альдостерон-продуцирующей аденомой (АПА) (табл. 1).

Ohno Y. и соавт. отметили большую частоту ожирения среди пациентов с ИГА (несмотря на более низкие уровни альдостерона) по сравнению с пациентами, имеющими альдостерон-продуцирующую аденому [33]. Эти факты позволяют предположить, что жировая ткань может играть определенную роль в патогенезе двусторонних форм ПГА. Была выдвинута гипотеза, что длительный выраженный гиперальдостеронизм у пациентов с альдостеромой приводит к воспалению и фиброзу висцеральной жировой клетчатки, что снижает ее объем [34].

За последние десятилетия появились данные о локализации МКР как в натрий-транспортирующих эпителиальных клетках почек, ободочной кишки, легких, моче-

вого пузыря, так и в различных неэпителиальных тканях: эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов и миокарда, различных структурах головного мозга, жировой ткани [35]. В этих тканях с МКР могут взаимодействовать также гормоны глюкокортикоидного ряда, что обусловлено низким уровнем 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы 2 типа (11- β HSD2), фермента, инактивирующего кортизол [36, 37]. Таким образом, избыток жировой ткани стимулирует не только минералокортикоидную, но и глюкокортикоидную активность, способствуя развитию функционального гиперкортицизма. По данным исследования, проведенного Urbanet R. и коллегами, гиперстимуляция МКР мышей приводила к развитию отдельных компонентов метаболического синдрома, таких как АГ, ожирение, нарушенная толерантность к глюкозе [38]. Сформулировано предположение, что избыточная экспрессия МКР неэпителиальных тканей приводит к метаболической дисфункции.

АЛЬДОСТЕРОН И ЖИРОВАЯ ТКАНЬ

Механизмы повышения уровня альдостерона при ожирении

В настоящее время жировая ткань рассматривается как источник продукции целого ряда гормонов, эндокринная активность жировой ткани является ключевым компонентом большого числа физиологических и патологических процессов. В жировой ткани экспрессируются практически все компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что доказано целым рядом исследований [17]. РААС является основным регулятором выработки минералокортикоидных гормонов в физиологических условиях, и при ожирении определяется ее повышенная активность [39].

РААС жировой ткани оказывает паракринное действие: ангиотензин II играет важную роль в развитии ожирения, способствуя росту и дифференцировке адипоцитов, увеличивает синтез, поглощение и накопление жирных кислот и триглицеридов и, вероятно, замедляет липолиз [40, 41]. Ангиотензин II снижает инсулин-зависимое поглощение глюкозы, стимулирует глюконеогенез в печени и гликогенолиз [42].

При определении экскреции альдостерона как косвенного показателя активности РААС среди пациентов без АГ оказалось, что экскреция альдостерона с мочой и стимулированная продукция альдостерона на фоне введения ангиотензина II были выше в группе пациентов с избыточным

Таблица 1. Математические индексы распределения жировой ткани у лиц с различными типами гиперальдостеронизма по данным MCKT (Chen KM., 2021) [32]

Table 1. Mathematical indices of adipose tissue distribution in individuals with various types of hyperaldosteronism according to MCKT data.

	ИГА (n=184)	АПА (n=184)	p-критерий
Окружность талии, см	84,22±9,51	81,39±9,48	<0,01
Общая поверхность жировой ткани, см ²	597,32±140,91	586,31±157,00	0,48
Площадь поверхности подкожно-жировой клетчатки, см ²	173,62±68,27	153,61±63,28	<0,01
Площадь поверхности висцеральной жировой клетчатки, см ²	151,73±70,52	137,09±83,04	0,06
Доля подкожно-жировой клетчатки, %	0,58±0,15	0,52±0,14	<0,001
Доля висцеральной жировой клетчатки, %	0,24±0,07	0,21±0,08	<0,001

весом и ожирением. В рамках проведенного исследования была выявлена корреляционная взаимосвязь между ИМТ и экскрецией альдостерона с мочой, уровнем стимулированного альдостерона, а также индексом инсулинорезистентности HOMA-IR. При этом базальный уровень альдостерона в плазме крови не зависел от массы тела [43]. Выявлено повышение ангиотензин II-зависимой секреции альдостерона по сравнению с контрольной группой, что подтверждает теорию о гиперчувствительности клеток надпочечников к эндогенной стимуляции при ожирении.

Установлено, что даже умеренное снижение массы тела (на 5–8 % от исходной) приводит к значимому снижению уровня альдостерона, ренина и ангиотензина II, что также подтверждает влияние PAAC на развитие АГ у пациентов с ожирением [44, 45, 46]. Именно гиперактивация PAAC лежит в патогенезе вторичного гиперальдостеронизма, но оценка метаболических нарушений при данной патологии является затруднительной вследствие ее многофакторного генеза и, в большинстве случаев, наличия сочетанной сердечно-сосудистой и/или почечной патологии.

В последние годы активно изучаются альтернативные механизмы стимуляции секреции альдостерона у пациентов с ожирением. Результаты ряда работ свидетельствуют о связи между уровнем альдостерона и маркерами инсулинорезистентности у пациентов с ожирением. Роль жировой ткани в развитии гиперинсулинемии, в том числе при абдоминальном ожирении, хорошо известна. Инсулин способен стимулировать выработку альдостерона, ингибируя работу PAAC, таким образом, гиперинсулинемия является одним из потенциальных механизмов избытка минералокортикоидных гормонов у пациентов с ожирением [47, 48].

Одним из механизмов, ответственных за избыточную секрецию альдостерона при ожирении, является повышенный уровень свободных жирных кислот, высвобождаемых из висцеральных жировых отложений. Самой распространенной полиненасыщенной жирной кислотой человека является линоленовая кислота, один из метаболитов которой (12,13-эпоху-9-кето-10[trans]-octadecanoic acid) обладает выраженной альдостерон-стимулирующей активностью. Стоит отметить, что уровни данного метаболита коррелируют с уровнем альдостерона у части пациентов с метаболическим синдромом [49], что свидетельствует о его потенциальном вкладе в функциональный гиперальдостеронизм у пациентов с ожирением.

Kidambi S. и соавт. сообщают, что у пациентов с АГ не было отмечено значимых различий в уровнях калия сыворотки крови и экскреции калия с мочой по сравнению с пациентами с нормальными показателями артериального давления [50]. Обращает на себя внимание выявленная корреляция между уровнем альдостерона и окружностью талии. Абдоминальное ожирение является важнейшим предиктором нарушений углеводного и липидного обмена, что позволяет предположить альтернативные механизмы гиперальдостеронизма при ожирении, не связанные с АГ. Также отмечено, что у пациентов, имеющих все компоненты метаболического синдрома, определяется повышение уровня альдостерона, но не активности ренина плазмы [50, 51].

Другим возможным механизмом гиперальдостеронизма у пациентов с метаболическим синдромом явля-

ется стимуляция секреции альдостерона продуктами деятельности адипоцитов. S. Schinners и коллеги сообщают, что данные метаболиты не только стимулируют продукцию альдостерона, но и повышают чувствительность адренокортикальных клеток к ангиотензину II [52]. При обработке культуры клеток коры NCI-H295R средой, в которой культивировались человеческие адипоциты, отмечено четырехкратное повышение активности промотора белка StAR (steroidogenic acute regulatory protein). Этот эффект опосредуется через сигнальный путь Wnt, однако конкретные адипогенные факторы, стимулирующие выработку альдостерона, пока остаются неидентифицированными.

Таким образом, существует несколько механизмов, влияющих на выработку альдостерона при ожирении, среди которых секреция жировой тканью ангиотензиногена и ангиотензина II, повышение чувствительности коры надпочечников к ангиотензину II под действием веществ, выделяемых адипоцитами, снижение активности 11- β HSD2 в жировой ткани. Данные факторы, в дополнение уже к известным механизмам, таким как инсулинорезистентность и активизация симпатической нервной системы, могут способствовать развитию АГ при ожирении. Можно предположить, что гиперальдостеронизм при ожирении имеет функциональный характер, связанный как с активацией PAAC, так и с другими эндокринными и паракринными механизмами в совокупности с изменением рецепторной чувствительности, что не позволяет однозначно классифицировать его генез как вторичный.

Влияние альдостерона на жировую ткань

Функции различных компартментов жировой ткани определяются происхождением входящих в ее состав клеток, особенностями их структуры и локализации. В настоящее время выделяют 2 основных типа адипоцитов: бурые и белые. Бурая жировая ткань (БЖТ) представляет собой термогенную ткань, обеспечивающую продукцию тепла за счет активации протеина UCP1 (uncouple protein 1, разобщающий протеин 1, термогенин), локализованного во внутренней мембране митохондрий. Высокая активность термогенных адипоцитов ассоциирована с улучшением контроля гликемии и липидного профиля независимо от возраста, пола и массы тела [53, 54]. Белая жировая ткань, расположенная в подкожных и висцеральных депо, является доминирующей у взрослых людей, именно количество белой жировой ткани увеличивается при ожирении.

Результаты ряда экспериментальных работ свидетельствуют о прямом влиянии альдостерона на метаболизм адипоцитов. У грызунов выраженность действия альдостерона на экспрессию UCP1 и метаболизм глюкозы в бурых адипоцитах коррелировала с его концентрацией и реализовалась как через минералокортикоидные, так и глюкокортикоидные рецепторы [55, 56]. По данным другого исследования, проведенного A. Armani и соавт. на мышах, применение аМКР (спиронолактона и дроспиренона) позволяло предотвратить развитие нарушенной толерантности к глюкозе на фоне высокожировой диеты и увеличить экспрессию UCP1 в висцеральных и подкожных жировых депо [57].

Длительное время считалось, что у человека БЖТ присутствует только в раннем детском возрасте. В начале

2000-х годов были доказаны ее наличие и активность у взрослых [58], но влияние альдостерона на ее метаболизм остается недостаточно изученным. В исследовании 2016 г. Thuzar M. и соавт. впервые изучили эффекты аМКР на метаболизм БЖТ у человека. По данным рандомизированного исследования кратковременный прием спиронолактона (100-мг в сутки в течение 2 нед) не только увеличивал активность БЖТ в ответ на охлаждение, но и подавлял постпрандиальный липогенез [59]. Метаболическая активность БЖТ оценивалась по захвату ^{18}F -ФДГ при ПЭТ-КТ, термогенез — по данным инфракрасной термографии в надключичной области, постпрандиальный метаболизм — с помощью непрямой калориметрии. Несмотря на небольшое количество участников (10 здоровых добровольцев), данное исследование выполнено на высоком методологическом уровне и представляет большой интерес.

В 1990-е годы было показано, что альдостерон вызывает дифференцировку 3T3-L клеток в адипоциты [60]. Следует отметить, что данная культура клеток широко использовалась для изучения роли глюкокортикоидов, инсулина, гормона роста и некоторых факторов роста в дифференцировке адипоцитов. По данным исследований *in vitro* альдостерон стимулировал внутриклеточную аккумуляцию липидов и адипогенез, повышение экспрессии МКР в белой жировой ткани у специальной линии мышей (Adipo-MROE mice), что приводило к усилению анаболических процессов, увеличению жировой массы и инсулинорезистентности [57]. С другой стороны, нокаутирование МКР в клеточных культурах адипоцитов приводило к резкому снижению их способности аккумулировать липиды [61].

В дополнение к прямому влиянию на метаболизм адипоцитов выявлена связь альдостерона с воспалительными процессами в жировой ткани. Для ожирения характерно хроническое воспаление жировой ткани с местной инфильтрацией макрофагами и секрецией провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) и моноцитарный хемотаксический белок-1 (MCP-1) [62]. Установлено, что альдостерон стимулирует активность провоспалительных адипо- и цитокинов, таких как ФНО- α , MCP-1, интерлейкин-6 (ИЛ-6), хемерин, ингибитор активатора плазминогена (ИАП-1) [61, 63], а блокада МКР способствует снижению воспалительных процессов в жировой ткани [64].

На основании вышеизложенного можно сделать вывод, что гиперальдостеронизм способствует анаболическим процессам в белой жировой ткани и стимулирует воспалительные процессы, а также подавляет жиросжигающую функцию (термогенез) в БЖТ.

АЛЬДОСТЕРОН КАК ОДИН ИЗ МАРКЕРОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Для пациентов с метаболическим синдромом в целом характерны более высокие уровни альдостерона и ренина [65]. Экспериментальные исследования на животных также подтверждают наличие взаимосвязи между АГ при ожирении и уровнями альдостерона и ренина [66, 67].

В ходе Фремингемского исследования (Framingham Offspring Study) изучалась ассоциация различных биомаркеров с метаболическим синдромом. По данным

многолетнего наблюдения за 2292 участниками были выявлены показатели, коррелирующие с развитием метаболического синдрома: альдостерон и эндотелиальный ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1), принадлежащий к семейству серпинов [68].

В норме синтез ИАП-1 происходит в основном в гепатоцитах и эндотелиальных клетках, в меньшей степени в тромбоцитах и мезотелиальных клетках. Основным источником повышенного содержания ИАП-1 в организме при ожирении являются висцеральные адипоциты сальника [69].

Экспериментальные исследования свидетельствуют, что в условиях повышенного содержания цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1), характерного для ожирения, повышается экспрессия гена *ИАП-1* в культурах гладкомышечных, жировых и печеночных клеток [69, 70].

Повышение уровня ИАП-1 наблюдается при ожирении, особенно абдоминальном, в сочетании с инсулинорезистентностью, нарушениями углеводного обмена и неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) [70, 71]. У больных ожирением выявлена положительная корреляция между уровнем ИАП-1, метаболическими и антропометрическими параметрами: уровнями глюкозы, инсулина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и ИМТ [70–72]. Исследования свидетельствуют, что высокий уровень ИАП-1 является независимым предиктором инфаркта миокарда и сердечно-сосудистых заболеваний [71, 72].

При НАЖБП ИАП-1 участвует в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и атеросклероза [73–75]. ИАП-1 является ключевым компонентом восстановления сердечной мышцы после перенесенного инфаркта миокарда и способствует тканевому фиброзу. Альдостерон стимулирует выработку ИАП-1, соответственно блокада МКР может способствовать снижению экспрессии ИАП-1 и профилактике ремоделирования миокарда [76]. ИАП-1 ассоциирован с изменениями артериального давления, уровня триглицеридов и показателями глюкозы натощак.

При ожирении существует определенная взаимосвязь между уровнем альдостерона и показателями, характеризующими углеводный обмен (уровень глюкозы плазмы натощак, базальный уровень инсулина, чувствительность к инсулину) как у пациентов с метаболическим синдромом [50, 77], так и у пациентов без диагностированных метаболических нарушений [47].

По данным четырехлетнего проспективного исследования, включившего более 1000 человек, исходные показатели базального альдостерона крови в верхней трети диапазона (8,5–88,6 нг/дл) являлись предикторами развития ожирения, АГ и СД2 [78]. Данные другого крупного исследования показали повышение уровня альдостерона на 1 стандартное отклонение, что увеличивало риск развития СД2 на 44% в течение 10,5 года [79].

В 2020 г. van der Heijden C.D.C. и коллегами предпринята попытка доказать патогенетическую связь между уровнем альдостерона и метаболическими нарушениями [80]. В когорту участников входило 302 взрослых пациента мужского и женского пола с ИМТ выше 27 кг/м². В ходе исследования не было установлено достоверной связи между уровнем альдостерона крови натощак и наличием нарушений углеводного обмена.

Гипергликемия и инсулинорезистентность ассоциировались в первую очередь с уровнем ренина. Сформулировано предположение, что данное явление связано с влиянием ренина на экспрессию адипонектина, продукта деятельности адипоцитов с выраженными протективными свойствами [81].

Нельзя исключить и влияние и других компонентов РААС на секрецию инсулина. По данным нескольких крупных проспективных рандомизированных исследований, терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) улучшала показатели углеводного обмена и уменьшала вероятность развития СД2 у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых событий [82–84].

Активация рецептора ангиотензина II второго типа является основным стимулом секреции альдостерона, и блокада данных рецепторов препаратами иАПФ и БРА проявляется снижением уровня альдостерона по данным ряда клинических исследований [82, 85, 86]. У лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе терапия валсартаном (БРА) оказала положительное влияние как на секрецию инсулина, так и чувствительность к нему по данным гиперинсулинемического эугликемического клэмп-метода [85], параллельно было отмечено уменьшение размеров адипоцитов и снижение инфильтрации макрофагами подкожной жировой клетчатки обследованных [82]. Sowers J.R. и коллеги отмечают, что использование азилсартана (БРА) предотвращало развитие инсулинорезистентности при терапии тиазидными диуретиками в сравнении с комбинированной терапией тиазидными диуретиками и амлодипином (блокатор медленных кальциевых каналов II поколения) [86]. Стоит отметить, что, несмотря на выявленное положительное влияние БРА II на показатели углеводного обмена, в данных исследованиях не рассматривалось влияние альдостерона на секрецию инсулина.

Результаты ряда исследований свидетельствуют, что альдостерон может воздействовать на каскад инсулинового рецептора путем взаимодействия с субстратом инсулинового рецептора 1 в клетках гладкой мускулатуры сосудов [87, 88].

Несмотря на наличие данных, свидетельствующих о потенциальном негативном влиянии альдостерона на углеводный обмен, механизмы влияния альдостерона на метаболизм глюкозы требуют уточнения. Тем не менее антагонисты рецепторов альдостерона рассматриваются как одно из возможных терапевтических направлений лечения метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением.

БЛОКАДА МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ КАК МЕТОД ТЕРАПИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

В свете полученных данных все более актуальным становится вопрос использования препаратов аМКР для коррекции метаболических нарушений. На настоящий момент влияние аМКР на компоненты метаболического синдрома исследовалось в основном на животных моделях. Терапия аМКР способствовала улучшению показателей углеводного обмена у мышей с ожирением, а также

замедляла развитие жирового гепатоза на высококалорийной диете [57, 63]. Стоит отметить, что в данных исследованиях использовались относительно высокие дозы аМКР: 16–20 мг/кг спиронолактона в сутки (эквивалентно 1,2–1,5 мг/кг у людей) и 100 мг/кг эплеренона (эквивалентно 7,5 мг/кг у людей) [63]. В случае использования сопоставимых доз у людей стоит учитывать потенциально нежелательные прогестагенные и антиадрогенные эффекты данных препаратов.

Метаболические эффекты аМКР у людей недостаточно изучены. Обращает на себя внимание малое количество исследований по данному вопросу и их преимущественно наблюдательный характер. По данным наблюдения пациентов с ПГА в течение 12 мес умеренные дозы аМКР (эплеренон 25–100 мг в сутки, спиронолактон 12,5–100 мг в сутки) способствовали уменьшению объема висцеральной жировой клетчатки, но не оказывали значительного влияния на углеводный и липидный обмен [64]. Использование спиронолактона (50 мг в сутки в течение 6 нед) [87] или эплеренона (50 мг в сутки в течение 2 нед) [89] у пациентов без АГ и ранее выявленных нарушений углеводного обмена не оказало значительного влияния на уровень постпрандиальной гликемии, что может объясняться краткосрочностью вмешательства.

Sindelka G. и коллеги изучили метаболизм глюкозы у пациентов с ПГА на момент выявления заболевания, а также спустя 6 мес и более после инициации терапии аМКР или проведения хирургического лечения с использованием гиперинсулинемического эугликемического клэмп-метода [90]. У пациентов, получивших хирургическое лечение, было отмечено более значительное увеличение секреции инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой по сравнению с пациентами, получающими консервативную терапию. Данные результаты были поставлены под сомнение более поздними исследованиями, свидетельствующими о сходном повышении чувствительности вне зависимости от используемого метода лечения [91, 92].

По данным клинического исследования, проведенного на группе здоровых добровольцев, блокада МКР стимулировала активность БЖТ [20]. Активация БЖТ увеличивает расход энергии и поглощение глюкозы и липидов из кровотока, что может выступать одним из механизмов улучшений показателей углеводного обмена у пациентов, получающих аМКР.

Polyzos S. и коллеги сообщают не только о снижении индекса инсулинорезистентности, но и о положительной динамике функции печени на фоне приема спиронолактона в дозе 25 мг в сутки в сочетании с витамином Е по данным наблюдения 31 пациента с НАЖБП [93]. Однако стоит отметить, что по данным рандомизированного исследования, включавшего 140 пациентов с длительным анамнезом СД2, находящихся на терапии БРА или иАПФ, прием эплеренона в дозе 50–200 мг в сутки в течение 26 нед не оказал значительного влияния на степень выраженности жирового гепатоза [94].

Особый интерес представляет роль МКР в регуляции метаболических эффектов глюкокортикоидных гормонов. Доступная информация свидетельствует, что избыток жировой ткани стимулирует не только минералокортикоидную, но и глюкокортикоидную активность, однако влияние блокады МКР на проявления функционального

гиперкортицизма у больных с ожирением остается практически неизученным.

Таким образом, вопрос об использовании аМКР в терапии метаболического синдрома остается неоднозначным. Несмотря на потенциал данных препаратов, выявленный в рамках экспериментальных исследований на животных, метаболические эффекты аМКР у людей требуют дополнительного изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К настоящему моменту накоплены факты, свидетельствующие о взаимном влиянии альдостерона и жировой ткани. Доказаны как повышение уровня альдостерона у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом, так и влияние альдостерона на жировую ткань путем активации анаболических процессов и повышения экспрессии МКР. В свою очередь, избыточная активация МКР приводит к стимуляции адипогенеза и увеличению объема жировой ткани.

Роль альдостерона в развитии и течении АГ хорошо изучена. Активация РААС продуктами жизнедеятельности адипоцитов, повышение глюкокортикоидной активности за счет снижения активности 11- β HSD2 в жировой ткани в сочетании с гиперчувствительностью клеток надпочечников к эндогенной стимуляции могут способствовать развитию АГ при ожирении.

Несмотря на убедительные данные об увеличении частоты и более тяжелом течении нарушений углеводного

и липидного обмена у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, непосредственные механизмы влияния альдостерона на метаболизм глюкозы и липидов требуют дальнейшего изучения.

Терапия аМКР может оказывать положительное влияние на течение метаболического синдрома, способствовать стабилизации углеводного и липидного обмена, улучшать клинический статус пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и снижать риски развития осложнений. Однако уровень доказательности проведенных на сегодняшний день исследований не является достаточным, чтобы обосновать внедрение такой терапии в клиническую практику.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена в рамках государственного задания Минздрава России «Разработка новых технологий диагностики и мониторинга опухолей коры надпочечников с использованием метаболомных и протеомных технологий», рег. № 123021300098-7.

Конфликт интересов. Работа выполнена в соавторстве с членом редакционной коллегии журнала «Ожирение и метаболизм» Трошиной Е.А.

Участие авторов. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающее надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-1916. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4061>
- Cohn JN, Colucci W. Cardiovascular effects of aldosterone and post-acute myocardial infarction pathophysiology. *Am J Cardiol.* 2006;97(10):4-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.03.004>
- Schiffrin EL. Effects of aldosterone on the vasculature. *Hypertension.* 2006;47(3):312-318. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000201443.63240.a7>
- Funder JW, Carey RM, Mantero F, et al. The management of primary aldosteronism: case detection, diagnosis, and treatment: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):1889-1916. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-4061>
- Cohn JN, Colucci W. Cardiovascular Effects of Aldosterone and Post-Acute Myocardial Infarction Pathophysiology. *Am J Cardiol.* 2006;97(10):4-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2006.03.004>
- Schiffrin EL. Effects of aldosterone on the vasculature. *Hypertension.* 2006;47(3):312-318. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000201443.63240.a7>
- Malik S, Wong ND, Franklin SS, et al. Impact of the metabolic syndrome on mortality from coronary heart disease, cardiovascular disease, and all causes in United States adults. *Circulation.* 2004;110(10):1245-1250. doi: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000140677.20606.0E>
- Wolf G. After all those fat years: renal consequences of obesity. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(12):2471-2474. doi: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfg427>
- Calhoun DA. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? (Pro). *Hypertension.* 2007;50(3):447-453. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.086116>
- Kaplan NM. Is there an unrecognized epidemic of primary aldosteronism? (Con). *Hypertension.* 2007;50(3):454-458. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.086124>
- Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Бельцевич Д.Г., и др. Первичный гиперальдостеронизм: диагностика и лечение. Новый взгляд на проблему. По материалам Проекта клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичного гиперальдостеронизма. // *Consilium Medicum.* — 2017. — Т. 19. — №4. — С. 75-85. [Melnichenko GA, Platonova NM, Beltsevich DG, et al. Primary hyperaldosteronism: diagnosis and treatment. a new look at the problem. according to the materials of the russian association of endocrinologists clinical guidelines for primary hyperaldosteronism diagnosis and treatment. *Consilium Medicum.* 2017;19(4):75-85. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.26442/2075-1753_19.4.75-85
- Milliez P, Girerd X, Plouin P-F, et al. Evidence for an increased rate of cardiovascular events in patients with primary aldosteronism. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(8):1243-1248. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.01.015>
- Rossi GP, Bernini G, Desideri G, et al. Renal damage in primary aldosteronism. *Hypertension.* 2006;48(2):232-238. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000230444.01215.6a>
- Bender SB, McGraw AP, Jaffe IZ, Sowers JR. Mineralocorticoid receptor-mediated vascular insulin resistance. *Diabetes.* 2013;62(2):313-319. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-0905>
- Hawkins UA, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CM, Gomez-Sanchez CE. The ubiquitous mineralocorticoid receptor: Clinical implications. *Curr Hypertens Rep.* 2012;14(6):573-580. doi: <https://doi.org/10.1007/s11906-012-0297-0>
- Kobayashi N, Yoshida K, Nakano S, et al. Cardioprotective mechanisms of eplerenone on cardiac performance and remodeling in failing rat hearts. *Hypertension.* 2006;47(4):671-679. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000203148.42892.7a>
- Nagata K, Obata K, Xu J, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates cardiac hypertrophy and failure in low-aldosterone hypertensive rats. *Hypertension.* 2006;47(4):656-664. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000203772.78696.67>
- Fallo F, Veglio F, Bertello C, et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(2):454-459. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1733>

19. Matrozoza J, Steichen O, Amar L, et al. Fasting plasma glucose and serum lipids in patients with primary aldosteronism. *Hypertension*. 2009;53(4):605-610. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.108.122002>
20. Monticone S, D'Ascenzo F, Moretti C, et al. Cardiovascular events and target organ damage in primary aldosteronism compared with essential hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(1):41-50. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30319-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30319-4)
21. Mosso LM, Carvajal CA, Maiz A, et al. A possible association between primary aldosteronism and a lower beta-cell function. *Journal of hypertension*. 2007;25(10):2125-2130. doi: [10.1097/HJH.0b013e3282861fa4](https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e3282861fa4)
22. Hanslik G, Wallaschofski H, Dietz A, et al. Increased prevalence of diabetes mellitus and the metabolic syndrome in patients with primary aldosteronism of the German Conn's Registry. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(5):665-675. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0450>
23. Turchi F, Ronconi V, di Tizio V, et al. Primary aldosteronism and essential hypertension: Assessment of cardiovascular risk at diagnosis and after treatment. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(5):476-482. doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2013.09.009>
24. Wu V-C, Chueh S-CJ, Chen L, et al. Risk of new-onset diabetes mellitus in primary aldosteronism. *J Hypertens*. 2017;35(8):1698-1708. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000001361>
25. Adler GK, Murray GR, Turcu AF, et al. Primary aldosteronism decreases insulin secretion and increases insulin clearance in humans. *Hypertension*. 2020;75(5):1251-1259. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13922>
26. Fischer E, Adolf C, Pallauf A, et al. Aldosterone excess impairs first phase insulin secretion in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(6):2513-2520. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3934>
27. Komada H, Hirota Y, So A, et al. Insulin secretion and sensitivity before and after surgical treatment for aldosterone-producing adenoma. *Diabetes Metab*. 2020;46(3):236-242. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.10.002>
28. Jin HM, Zhou DC, Gu HF, et al. Antioxidant N-acetylcysteine protects pancreatic β -cells against aldosterone-induced oxidative stress and apoptosis in female db/db Mice and Insulin-Producing MIN6 cells. *Endocrinology*. 2013;154(11):4068-4077. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2013-1115>
29. Luther JM, Luo P, Kreger MT, et al. Aldosterone decreases glucose-stimulated insulin secretion in vivo in mice and in murine islets. *Diabetologia*. 2011;54(8):2152-2163. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2158-9>
30. Chen F, Liu J, Wang Y, et al. Aldosterone induces clonal β -cell failure through glucocorticoid receptor. *Sci Rep*. 2015;5(1):13215. doi: <https://doi.org/10.1038/srep13215>
31. Shibayama Y, Wada N, Baba S, et al. Relationship between visceral fat and plasma aldosterone concentration in patients with primary aldosteronism. *J Endocr Soc*. 2018;2(11):1236-1245. doi: <https://doi.org/10.1210/js.2018-00187>
32. Chen K-M, Lee B-C, Chen P-T, et al. Evaluation of abdominal computed tomography scans for differentiating the discrepancies in abdominal adipose tissue between two major subtypes of primary aldosteronism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:647184. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.647184>
33. Ohno Y, Sone M, Inagaki N, et al. Obesity as a key factor underlying idiopathic hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103(12):4456-4464. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00866>
34. Hirata A, Maeda N, Nakatsuji H, et al. Contribution of glucocorticoid-mineralocorticoid receptor pathway on the obesity-related adipocyte dysfunction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2012;419(2):182-187. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.01.139>
35. Thuzar M, Stowasser M. The mineralocorticoid receptor—an emerging player in metabolic syndrome? *J Hum Hypertens*. 2021;35(2):117-123. doi: <https://doi.org/10.1038/s41371-020-00467-3>
36. Edwards CRW, Burt D, McIntyre MA, et al. Localisation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase—tissue specific protector of the mineralocorticoid receptor. *Lancet*. 1988;332(8618):986-989. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(88\)90742-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(88)90742-8)
37. Funder JW, Pearce PT, Smith R, Smith AI. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science (80-)*. 1988;242(4878):583-585. doi: <https://doi.org/10.1126/science.2845584>
38. Urbanet R, Nguyen Dinh Cat A, Feraco A, et al. Adipocyte mineralocorticoid receptor activation leads to metabolic syndrome and induction of prostaglandin D2 synthase. *Hypertension*. 2015;66(1):149-157. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04981>
39. Tuck ML, Sowers J, Dornfeld L, et al. The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity, and plasma aldosterone levels in obese patients. *N Engl J Med*. 1981;304(16):930-933. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM198104163041602>
40. Thatcher S, Yiannikouris F, Gupte M, Cassis L. The adipose renin-angiotensin system: Role in cardiovascular disease. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;302(2):111-117. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.01.019>
41. Boschmann M, Ringel J, Klaus S, Sharma AM. Metabolic and hemodynamic response of adipose tissue to angiotensin II. *Obes Res*. 2001;9(8):486-491. doi: <https://doi.org/10.1038/oby.2001.63>
42. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган // *Ожирение и метаболизм*. — 2006. — Т. 3. — №1. — С. 6-13. [Dedov II, Mel'nicenko GA, Butrova SA. Zhirovaya tkan' kak endokrinnyy organ. *Obesity and metabolism*. 2006;3(1):6-13. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4937>
43. Bentley-Lewis R, Adler GK, Perlstein T, et al. Body mass index predicts aldosterone production in normotensive adults on a high-salt diet. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4472-4475. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1088>
44. Ho J, Keogh J, Bornstein S, et al. Moderate weight loss reduces renin and aldosterone but does not influence basal or stimulated pituitary-adrenal axis function. *Horm Metab Res*. 2007;39(9):694-699. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2007-985354>
45. Engeli S, Böhnke J, Gorzelniak K, et al. Weight loss and the renin-angiotensin-aldosterone system. *Hypertension*. 2005;45(3):356-362. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000154361.47683.d3>
46. Petrasko D, Jensen G, Tuck M, Stern N. effects of insulin on aldosterone production in rat zona glomerulosa cells. *Life Sci*. 1992;50(23):1781-1787. doi: [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(92\)90062-T](https://doi.org/10.1016/0024-3205(92)90062-T)
47. Goodfriend TL, Egan B, Stepniakowski K, Ball DL. Relationships among plasma aldosterone, high-density lipoprotein cholesterol, and insulin in humans. *Hypertension*. 1995;25(1):30-36. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.25.1.30>
48. Colussi G, Catena C, Lapenna R, et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia are related to plasma aldosterone levels in hypertensive patients. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2349-2354. doi: <https://doi.org/10.2337/dc07-0525>
49. Goodfriend TL, Ball DL, Egan BM, et al. Epoxy-Keto Derivative of Linoleic Acid Stimulates Aldosterone Secretion. *Hypertension*. 2004;43(2):358-363. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000113294.06704.64>
50. Kidambi S, Kotchen JM, Grim CE, et al. Association of adrenal steroids with hypertension and the metabolic syndrome in blacks. *Hypertension*. 2007;49(3):704-711. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000253258.36141.c7>
51. Bochud M, Nussberger J, Bovet P, et al. Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome. *Hypertension*. 2006;48(2):239-245. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000231338.41548.fc>
52. Schinner S, Willenberg HS, Krause D, et al. Adipocyte-derived products induce the transcription of the StAR promoter and stimulate aldosterone and cortisol secretion from adrenocortical cells through the Wnt-signaling pathway. *Int J Obes*. 2007;31(5):864-870. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jco.0803508>
53. Cheng L, Wang J, Dai H, et al. Brown and beige adipose tissue: a novel therapeutic strategy for obesity and type 2 diabetes mellitus. *Adipocyte*. 2021;10(1):48-65. doi: <https://doi.org/10.1080/21623945.2020.1870060>
54. Chondronikola M, Volpi E, Børshiem E, et al. Brown adipose tissue improves whole-body glucose homeostasis and insulin sensitivity in humans. *Diabetes*. 2014;63(12):4089-4099. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-0746>
55. Kraus D, Jäger J, Meier B, et al. Aldosterone inhibits uncoupling protein-1, induces insulin resistance, and stimulates proinflammatory adipokines in adipocytes. *Horm Metab Res*. 2005;37(7):455-459. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2005-870240>
56. Viengchareun S, Penforis P, Zennaro M-C, Lombès M. Mineralocorticoid and glucocorticoid receptors inhibit UCP expression and function in brown adipocytes. *Am J Physiol Metab*. 2001;280(4):E640-E649. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.2001.280.4.E640>

57. Armani A, Cinti F, Marzolla V, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism induces browning of white adipose tissue through impairment of autophagy and prevents adipocyte dysfunction in high-fat-diet-fed mice. *FASEB J*. 2014;28(8):3745-3757. doi: <https://doi.org/10.1096/fj.13-245415>
58. McNeill BT, Suchacki KJ, Stimson RH. Mechanisms in endocrinology: Human brown adipose tissue as a therapeutic target: warming up or cooling down? *Eur J Endocrinol*. 2021;184(6):R243-R259. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1439>
59. Thuzar M, Law WP, Dimeski G, et al. Mineralocorticoid antagonism enhances brown adipose tissue function in humans: A randomized placebo-controlled cross-over study. *Diabetes, Obes Metab*. 2019;21(3):509-516. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13539>
60. Rondinone CM, Rodbard D, Baker ME. Aldosterone stimulated differentiation of mouse 3T3-L1 cells into adipocytes. *Endocrinology*. 1993;132(6):2421-2426. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.132.6.8504747>
61. Hoppmann J, Perwitz N, Meier B, et al. The balance between glucocorticoid and mineralocorticoid action critically determines inflammatory adipocyte responses. *J Endocrinol*. 2010;204(2):153-164. doi: <https://doi.org/10.1677/JOE-09-0292>
62. Parasiliti-Caprino M, Bollati M, et al. Adipose tissue dysfunction in obesity: Role of mineralocorticoid receptor. *Nutrients*. 2022;14(22):4735. doi: <https://doi.org/10.3390/nu14224735>
63. Guo C, Ricchiuti V, Lian BQ, et al. Mineralocorticoid Receptor Blockade Reverses Obesity-Related Changes in Expression of Adiponectin, Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ , and Proinflammatory Adipokines. *Circulation*. 2008;117(17):2253-2261. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.748640>
64. Karashima S, Yoneda T, Kometani M, et al. Comparison of eplerenone and spironolactone for the treatment of primary aldosteronism. *Hypertens Res*. 2016;39(3):133-137. doi: <https://doi.org/10.1038/hr.2015.129>
65. Egan BM, Stepniakowski K, Goodfriend TL. Renin and aldosterone are higher and the hyperinsulinemic effect of salt restriction greater in subjects with risk factors clustering. *Am J Hypertens*. 1994;7(10 Pt 1):886-893. doi: <https://doi.org/10.1093/ajh/7.10.886>
66. Carroll JF, King JW, Cohen JS. Hydralazine as antihypertensive therapy in obesity-related hypertension. *Int J Obes*. 2004;28(3):384-390. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jco.0802573>
67. de Paula RB, da Silva AA, Hall JE. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. *Hypertension*. 2004;43(1):41-47. doi: <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000105624.68174.00>
68. Ingelsson E, Pencina MJ, Tofler GH, et al. Multimarker approach to evaluate the incidence of the metabolic syndrome and longitudinal changes in metabolic risk factors. *Circulation*. 2007;116(9):984-992. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.708537>
69. Мазурина Н.В. Экзогенно-конституциональное ожирение: клинические, гормональные и биохимические параметры персонализации лечения и мониторинга. Дис. ... докт. мед. наук. М.: 2020. [Mazurina N.V. Exogenous-constitutional obesity: clinical, hormonal and biochemical parameters of treatment and monitoring personalization [dissertation]. Moscow: 2020. (In Russ.)]
70. Choi KM, Ryu OH, Lee KW, et al. Serum adiponectin, interleukin-10 levels and inflammatory markers in the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;75(2):235-240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.06.019>
71. Skurk T, Hauner H. Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1. *Int J Obes*. 2004;28(11):1357-1364. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.jco.0802778>
72. Trost S, Pratley RE, Sobel BE. Impaired fibrinolysis and risk for cardiovascular disease in the metabolic syndrome and type 2 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2006;6(1):47-54. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-006-0052-5>
73. Diehl AM, Li ZP, Lin HZ, Yang SQ. Cytokines and the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*. 2005;54(2):303-306. doi: <https://doi.org/10.1136/gut.2003.024935>
74. Tilg H, Diehl AM. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1467-1476. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200011163432007>
75. Brea A, Mosquera D, Martín E, et al. Nonalcoholic Fatty Liver Disease Is Associated With Carotid Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):1045-1050. doi: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000160613.57985.18>
76. Enomoto S. Effects of eplerenone on transcriptional factors and mRNA expression related to cardiac remodelling after myocardial infarction. *Heart*. 2005;91(12):1595-1600. doi: <https://doi.org/10.1136/hrt.2004.046540>
77. Egan B, Papademetriou V, Wofford M, et al. Metabolic syndrome and insulin resistance in the TROPHY sub-study: Contrasting views in patients with high-normal blood pressure. *Am J Hypertens*. 2005;18(1):3-12. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.08.008>
78. Buglioni A, Cannone V, Sangaralingham SJ, et al. Aldosterone predicts cardiovascular, renal, and metabolic disease in the general community: A 4-year follow-up. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(12). doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002505>
79. Joseph JJ, Echouffo Tcheugui JB, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and incident type 2 diabetes mellitus: MESA. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(17). doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009890>
80. van der Heijden CDC, ter Horst R, van den Munckhof ICL, et al. Vasculometabolic and inflammatory effects of aldosterone in obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):2719-2731. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa356>
81. Varbo A, Benn M, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Elevated remnant cholesterol causes both low-grade inflammation and ischemic heart disease, whereas elevated low-density lipoprotein cholesterol causes ischemic heart disease without inflammation. *Circulation*. 2013;128(12):1298-1309. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003008>
82. Van der Zijl NJ, Moors CC, Goossens GH, et al. Does interference with the renin-angiotensin system protect against diabetes? Evidence and mechanisms. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2012;14(7):586-595. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01559.x>
83. DREAM Trial Investigators, Bosch J, Yusuf S, et al. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med*. 2006;355(15):1551-1562. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065061>
84. NAVIGATOR Study Group, McMurray JJ, Holman RR, et al. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2010;362(16):1477-1490. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001121>
85. van der Zijl NJ, Moors CCM, Goossens GH, et al. Valsartan Improves β -Cell Function and Insulin Sensitivity in Subjects With Impaired Glucose Metabolism. *Diabetes Care*. 2011;34(4):845-851. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-2224>
86. Sowers JR, Raji L, Jialal I, et al. Angiotensin receptor blocker/diuretic combination preserves insulin responses in obese hypertensives. *J Hypertens*. 2010;28(8):1761-1769. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32833af380>
87. 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(4):750-755. doi: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.093955>
88. Bender SB, McGraw AP, Jaffe IZ, Sowers JR. Mineralocorticoid receptor-mediated vascular insulin resistance. *Diabetes*. 2013;62(2):313-319. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-0905>
89. Krug AW, Stelzner L, Rao AD, et al. Effect of low dose mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone on glucose and lipid metabolism in healthy adult males. *Metabolism*. 2013;62(3):386-391. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2012.08.011>
90. Šindelka G, Widimský J, Haas T, et al. Insulin action in primary hyperaldosteronism before and after surgical or pharmacological treatment. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2012;108(01):21-25. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1329211>
91. 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(9):3457-3463. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0736>
92. Davies JI, Band M, Morris A, Struthers AD. Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with Type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2004;47(10):1687-1694. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1510-8>

93. Polyzos SA, Kountouras J, Mantzoros CS, et al. Effects of combined low-dose spironolactone plus vitamin E vs vitamin E monotherapy on insulin resistance, non-invasive indices of steatosis and fibrosis, and adipokine levels in non-alcoholic fatty liver disease: randomized controlled trial. *Diabetes, Obes Metab.* 2017;19(12):1805-1809. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12989>
94. Johansen ML, Schou M, Rossignol P, et al. Effect of the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone on liver fat and metabolism in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial (MIRAD trial). *Diabetes, Obes Metab.* 2019;21(10):2305-2314. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13809>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Иващенко Ксения Валерьевна [Kseniya V. Ivashchenko, MD];** адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0786-7809>; e-mail: kseniya223@mail.ru

Мазурина Наталия Валентиновна, д.м.н. [Natalya V. Mazurina, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8077-9381>; eLibrary SPIN: 9067-3062; e-mail: natalyamazurina@mail.ru

Платонова Надежда Михайловна, д.м.н. [Nadegda M. Platonova, MD, PhD];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6388-1544>; eLibrary SPIN: 4053-3033; e-mail: doc-platonova@inbox.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; eLibrary SPIN: 8821-8990 e-mail: troshina@inbox.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мазурина Н.В., Иващенко К.В., Платонова Н.М., Трошина Е.А. Метаболические эффекты альдостерона // Ожирение и метаболизм. — 2023. — Т. 20. — №4. — С. 291-300. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13040>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mazurina NV, Ivashchenko KV, Platonova NM, Troshina EA. Metabolic effects of aldosterone. *Obesity and metabolism.* 2023;20(4):291-300. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13040>