

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ОЖИРЕНИИ

Кравченко Н. А., Клименко Н. Н.¹

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

¹Харьковский национальный медицинский университет

Клинические компоненты кардиометаболического синдрома (КМС) включают висцеральное ожирение, артериальную гипертензию (АГ), дислипидемию, инсулинорезистентность (ИР)/гиперинсулинемию, микроальбуминурию. Все эти компоненты связаны с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), оксидативным стрессом, воспалением, эндотелиальной дисфункцией и повышают риск сердечно-сосудистых заболеваний. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) отражает манифестацию КМС в печени и, независимо от других факторов риска, тесно взаимосвязана с висцеральным ожирением, ИР, атеросклерозом (АС), имеет непосредственное отношение к патогенезу диабета второго типа (Д2Т) [1–5]. Метаболическими последствиями жировой инфильтрации печени является гипергликемия, дислипидемия и субклиническое воспаление. Диабет, АГ, хроническая болезнь почек и НАЖБП чаще встречаются среди лиц с ожирением.

В последние годы классические представления о жировой ткани как хранилище жирных кислот (ЖК) претерпели существенные изменения. Согласно современным представлениям, жировая ткань играет центральную роль в метаболизме липидов, глюкозы, продуцирует широкий спектр адипоцитокинов, включая ангиотензиноген, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), интерлейкин (ИЛ)-6, адипонектин, лептин, ин-

гибитор активатора плазминогена-1 (РАИ-1) и ряд других факторов [6]. Адипцитокины вовлечены в метаболизм глюкозы (адипонектин, резистин), липидов (белок, переносящий эфиры холестерина — СЕТР), воспаление (ФНО- α , ИЛ-6), коагуляционные процессы (РАИ-1), активацию макрофагов (адгезивные молекулы, макрофагальный хемотрактантный белок-1 — MCP-1), регулирование давления крови (ангиотензиноген, ангиотензин II — AngII) и контроль потребления пищи (лептин) [6–9]. Процесс экспансии адипозной ткани сопровождается инфильтрацией макрофагов, способных продуцировать ФНО- α , ИЛ-6, влиять на продукцию адипоцитокинов, активировать РААС [10, 11]. Адипоцитокины, в свою очередь, влияют на метаболизм и функции многих органов и тканей, включая мышцы, печень, сосуды и мозг. Уровень адипоцитокинов плазмы возрастает с увеличением адипозной массы и размера адипоцитов, исключая адипонектин [6, 12, 13]. Признано, что висцеральное/абдоминальное ожирение играет более значимую роль в развитии патологии по сравнению с периферической адипозной тканью в секреции свободных жирных кислот (СЖК) и адипоцитокинов [13]. Дисфункция адипоцитов при ожирении вовлечена в развитие ИР, Д2Т, АС, АГ, стеатоза печени и других метаболических нарушений, характерных для КМС [7, 8, 14].

Мощным ингибитором липолиза, снижающим высвобождение СЖК из адипоцитов, является инсулин. При сопутствующих ИР состояниях, таких как ожирение, АГ, КМС и Д2Т, способность инсулина ингибировать липолиз нарушена и сопровождается хроническим повышением уровня СЖК в кровотоке. Экспансия адипозной ткани активирует РААС, окислительный стресс. Происходит нарушение передачи инсулинового сигнала, способствующее патогенезу КМС, Д2Т [15]. Основными тканями, вовлеченными в ИР, являются мышечная и жировая [16]. Снижение метаболических эффектов инсулина в тканях сосудов связано с дисфункцией эндотелия, АГ и АС. Мишенью для поражения при состоянии ИР также является печень [2].

Локальная активация РААС, окислительный стресс, инсулинорезистентность

Кардиометаболический синдром часто встречается среди лиц с повышенной массой висцерального жира. Снижение веса всего на 5% за счет абдоминального жира сопровождается снижением активности компонентов РААС и давления крови на 7 мм рт. ст. У 50% гипертоников выявляют ИР, коррекция которой оказывает позитивный эффект на контроль давления крови. Активно исследуются роль ИР и окислительного стресса в дисфункции эндотелия, индуцированного РААС, патогенезу АГ. Эндотелиальная дисфункция является связующим звеном между ожирением, ИР, Д2Т и АГ, поскольку независимо коррелирует с каждым из этих нарушений. Применение ингибиторов РААС предупреждает развитие диабета [17, 18].

Жировая ткань продуцирует липофильные факторы, стимулирующие секрецию AngII и альдостерона (Aldo), которые через рецепторы первого типа (AT1R) и рецепторы минералокортикоидов (MR) способствуют адипогенезу, инфильтрации макрофагов в адипозную ткань [19]. Подтверждением связи между активностью РААС и ожирением являются данные о корреляции между экспрессией жировой тканью ангиотензиногена, увеличением общей массы жира и развитием АГ у экспериментальных жи-

вотных [12, 20–22]. Продукция ангиотензиногена и Ang II жировой тканью оказывает локальный эффект на рост жировой ткани и системный — на регулирование давления крови [21, 23]. Многие эффекты Ang II осуществляются через AT1R. Активация этих рецепторов в клубочковой зоне коры надпочечников стимулирует продукцию минералокортикоидов, активация в других тканях стимулирует многие внутриклеточные процессы, включая продукцию реактивных форм кислорода (ROS), снижающих эффективность метаболических и пролиферативных сигналов инсулина (рис. 1). Активация AT1R повреждает передачу инсулинового сигнала, вызывая эндотелиальную дисфункцию и вторичное повышение давления крови.

Повышение уровня Aldo плазмы независимо ассоциируется с КМС, ИР, ожирением [24]. При первичной гиперальдостеронемии и низкой активности ренина и Ang II отмечается высокий уровень глюкозы плазмы и преобладание КМС по сравнению с лицами с эссенциальной гипертензией. В другом исследовании степень ИР была выше, а уровень адипонектина ниже в случае первичной гиперальдостеронемии по сравнению с эссенциальной гипертензией. Связь между повышенным уровнем Aldo и ИР подтверждается также тем, что резекция опухоли, продуцирующей Aldo, повышает чувствительность к инсулину [25–27].

Эффект инсулина на сосудистый эндотелий частично связан с повышением продукции NO через процессы фосфорилирования и повышение активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS). Индуцированная ИР активация рецептора AT1R снижает стабильность мРНК гена eNOS, уровень биодоступного NO, повышает активность оксидазы никотин-амид-динуклеотид-фосфата восстановленного (NADPH) и, таким образом, стимулирует продукцию ROS. Минералокортикоиды также активируют NADPH оксидазу и индуцируют продукцию ROS и пероксинитрита (ONOO⁻) [28]. ROS способны вызывать повреждения ткани, стимулировать продукцию дополнительных ROS, превращая NO в ONOO⁻, в результате чего снижается уровень биодоступного NO и на-

рушается функция эндотелия. ROS также продуцируется в митохондриях, и в случае увеличения окислительного фосфорилирования его продукция возрастает, способствуя развитию ИР, диабета и КМС.

Многие сосудистые эффекты AngII и Aldo, заключаются в активации NADPH оксидазной системы сосудов — основного источника ROS (рис. 2) [24]. Данные исследований последних лет позволяют выяснить механизмы негативного влияния AngII и Aldo на метаболические сигналы инсулина [29]. Метаболические нарушения, связанные с ожирением и КМС, включают нарушение захвата глюкозы, стимулированно-

го инсулином, снижение активности eNOS, уровня биодоступного NO [24]. Эти процессы ослабляют вазодилатацию и снижают доставку субстратов к тканям. Повышение плазменного уровня Aldo отвечает за снижение метаболических эффектов инсулина в тканях сосудов. Повышение продукции ROS, стимулированное AngII и Aldo, также является важным в этом процессе [13, 25].

Активация РААС приводит к генерации ROS, активации редокс-чувствительной сериновой киназы, с помощью которой происходит процесс фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS-1), сни-

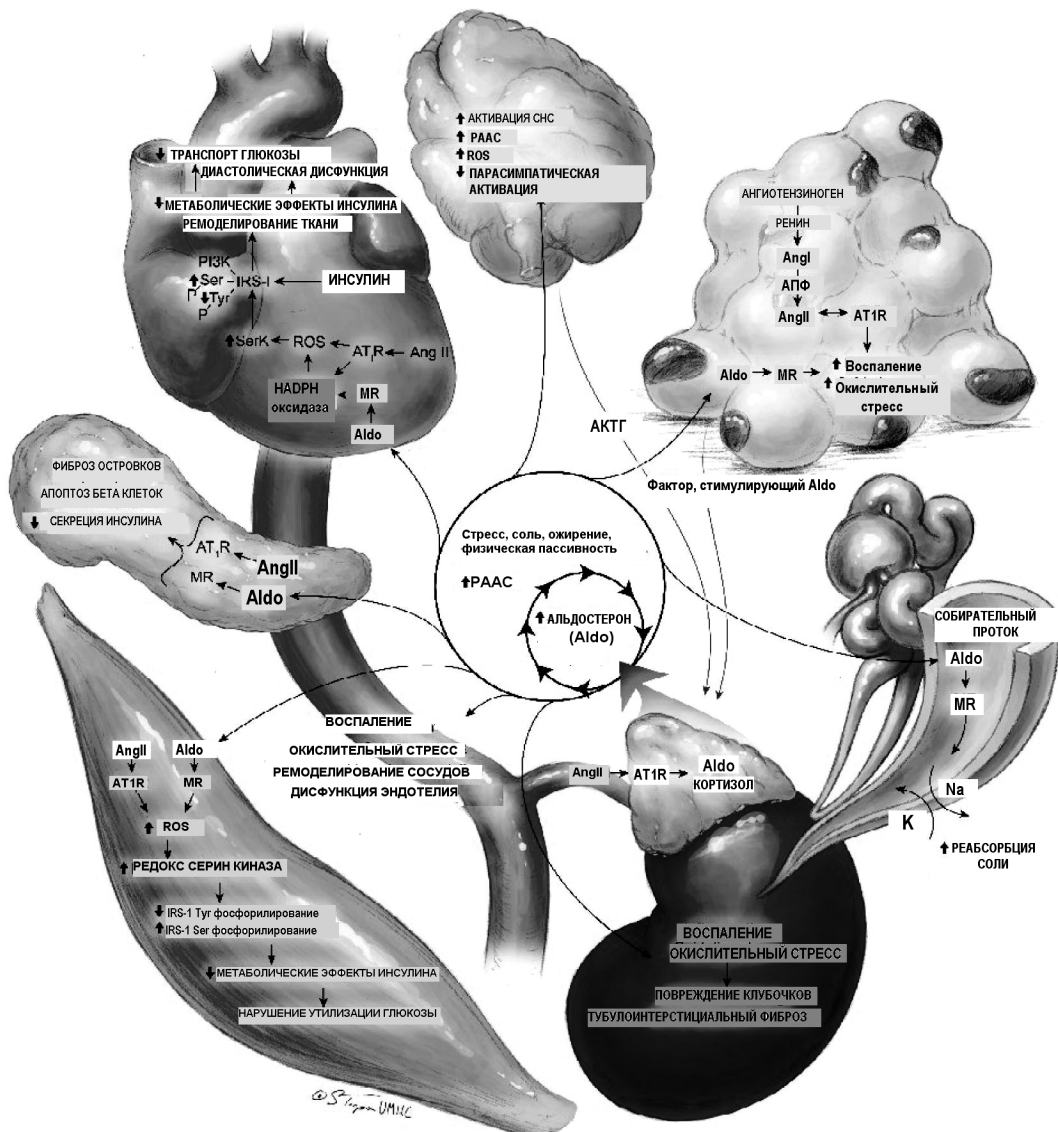


Рис. 1. Классический путь эффектов альдостерона (Aldo) через рецепторы минералокортикоидов (MRs) и ангиотензина II (Ang II) через рецепторы первого типа (AT1R) на различные органы и ткани [24].

жающего его взаимодействие с фосфоинозитол-3-киназой (PI3K). Снижается активность протеинкиназы В (Akt) и атипичной протеинкиназы, активирующей фосфорилирование/активность eNOS [24]. Поэтому лица с ИР, ожирением и повышенным уровнем Aldo более склонны к эндотелиальной дисфункции и развитию гипертензии [25, 26, 29, 30]. Высокий уровень Aldo вызывает гиперфильтрацию в почках и способствует развитию гломерулярной и тубулоинтерстициальной болезни. Индуцированные Aldo повреждения почек сходны с повреждениями, индуцированными дефицитом инсулинового сигнала [26].

Антагонисты MR отменяют локальные сигналы РААС, снижают гломерулярное ре-

моделирование и улучшают эффекты инсулина, снижая NADPH оксидазную активность и продукцию ROS. У пациентов с хронической болезнью почек комбинация блокаторов MR с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или блокаторами AT1R эффективно снижает протеинурию и альбуминурию [17, 24, 29, 31, 32].

Норадреналин или AngII в равной степени повышают давление крови, но только индуцированная AngII гипертензия сопровождается увеличением продукции сосудами O_2^{2-} . Антиоксидантная терапия, включающая супероксид-дисмутазу, значительно снижает давление крови после инфузии животным AngII, но не после норадреналина. Супероксид-дисмутаза увеличивает эндоте-

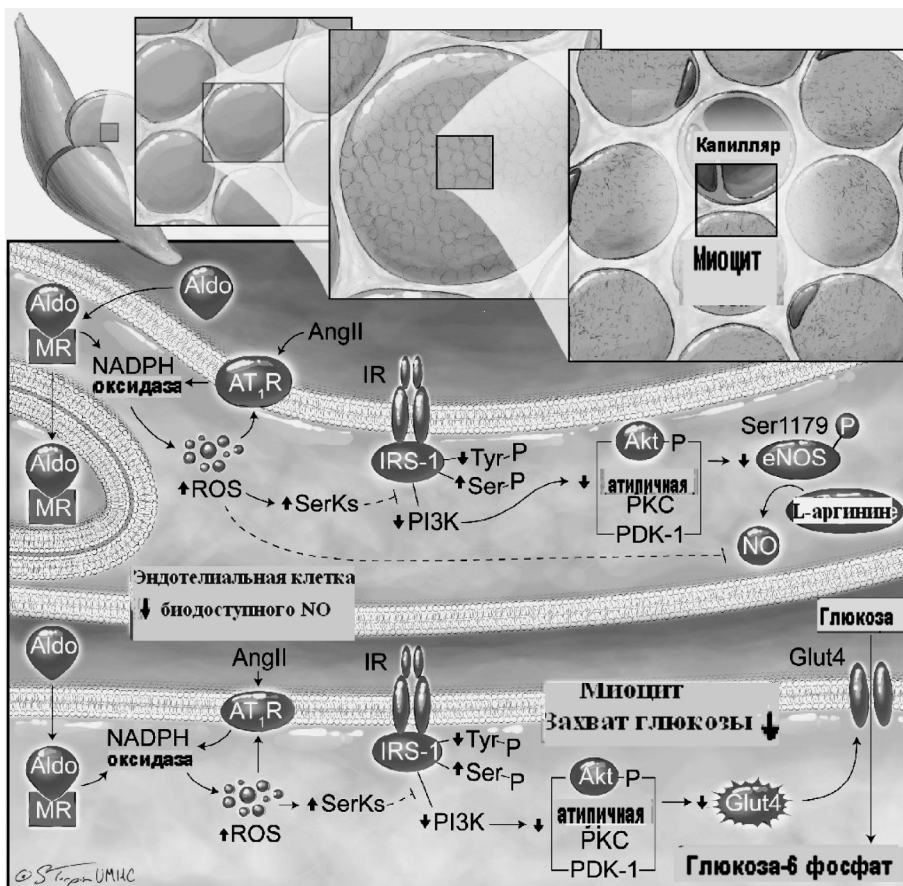


Рис. 2. Генерация реактивных форм кислорода (ROS), стимулированная альдостероном (Aldo) через рецепторы минералокортикоидов (MR) и активацию оксидазы никотинамид-динуклетидфосфата восстановленного (NADPH) и AngII через рецепторы первого типа (AT1R) ингибирует передачу сигнала инсулина и снижает активность eNOS в эндотелиальных клетках сосудов и поступление глюкозы в миоциты (Akt-протеинкиназа В, PKC-протеинкиназа С, Glut4-транспортер глюкозы-4, IRS-субстрат инсулинового рецептора, PI3K-фосфоинозитол-3-киназа, SerKs-сериновые киназы, MR-рецепторы минералокортикоидов, AT1R-рецептор AngII первого типа, IR-рецептор инсулина, PDK-1 — киназа-1 пируватдегидрогеназы) [24].

лейзависимую вазодилатацию и гипотензивный ответ на ацетилхолин [24].

Ang II ингибирует продукцию адипонектина, повышающего чувствительность тканей к инсулину. Блокаторы рецепторов Ang II оказывают гипотензивный и антидиабетический эффекты, нейтрализуя действие Ang II и стимулируя экспрессию адипонектина независимо от массы тела. Этому эффекту сопутствует улучшение чувствительности к инсулину и снижение гипертрофии адипоцитов [33].

Лица с дефицитом лептина являются нормотензивными независимо от степени ожирения. Концепция связи лептина с гипертонзией основана на установленном факте активации Na^+/K^+ -АТФ-азы почек этим адипокином. Повышенный уровень лептина при ожирении стимулирует симпатическую активность преимущественно в почках и периферических сосудах. Следствием этой активации является увеличение частоты сердечных сокращений и повышение давления крови. Помимо эффекта лептина, на давление крови неблагоприятно влияет ИР [24].

Неалкогольная жировая болезнь печени: манифестация метаболического синдрома

У большинства пациентов НАЖБП длительное время протекает бессимптомно и на момент обследования, как правило, обнаруживают не только болезнь печени, но и ряд других метаболических нарушений. НАЖБП отражает манифестацию КМС в печени и тесно связана с висцеральным ожирением, ИР и АС независимо от других факторов риска. Метаболическими последствиями жировой печени является гипергликемия, дислипидемия и субклиническое воспаление [1–5, 34].

Нарушение процесса хранения липидов в жировой ткани вызывает стеатоз печени [2, 7]. Жир печени коррелирует со степенью ИР независимо от веса и эта связь обусловлена нарушением подавления инсулином эндогенной продукции глюкозы. Пролонгированное накопление жира в печени может вызвать воспалительные реакции, снижающие ее метаболическую активность. Цитокины и другие сигнальные моле-

кулы, а также ядерные рецепторы, липиды, транскрипционные факторы и эндокринные медиаторы вызывают дисфункцию клеток и прогрессирование стеатоза [5, 33].

Печень является основным органом синтеза и метаболизма липидов и апобелков. Интенсивность потока СЖК в печень — главный фактор регуляции секреции липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Поступление глюкозы и СЖК в печень опосредовано действием инсулина. Сверхпродукция ЛПОНП печенью и нарушение клиренса вызывает гипертриглицеридемию и является возможным механизмом аккумуляции липидов в печени, воспалительных реакций, снижающих функциональную активность печени. Продукция печенью аполипопротеина (апо) В в составе ЛПОНП связана с ИР [1, 2].

Молекулярные механизмы, вызывающие аккумуляцию жира в печени, не исследованы, но выделяют следующие общие причины: повышение захвата липидов, увеличение синтеза ЖК, нарушение синтеза или секреции липопротеинов, снижение окисления ЖК.

Гормоны и адипоцитокينات, такие как адипонектин, лептин, ФНО- α и др., играют важную роль в регуляции метаболизма липидов, патогенезе стеатоза и фиброза печени [34–36].

Адипонектин проявляет защитные свойства при алкогольной и НАЖБП, способствуя β -окислению ЖК через стимуляцию ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR) α и фосфорилирование аденозинмонофосфат (АМФ)-киназы [36]. Инфузия адипонектина снижает уровень глюкозы плазмы и ферментов глюконеогенеза в печени. Адипонектин модулирует активность АМФ-киназы, регулирующую синтез триглицеридов (ТГ) и холестерина (ХС) через подавление SREBP (Sterol regulatory element-binding protein) и ChREBP (Carbohydrate response element-binding protein) — ключевых транскрипционных факторов синтеза ТГ, активируемых, соответственно, инсулином и глюкозой, а также улучшает эффекты инсулина через субстрат инсулинового рецептора (IRS)-1 [37]. Клиническими исследованиями

установлено, что у пациентов с НАЖБП уровень адипонектина плазмы снижен и обратно коррелирует со степенью воспаления и повреждения печени. Адипонектин снижал степень стеатоза при высококалорийной диете, ожирении, ИР и признаки повреждения печени, индуцированные алкоголем или CCl_4 [38, 39].

Уровень плазменного адипонектина и общую массу жира считают независимым предиктором катаболизма апоВ ЛПОНП. Другой фактор адипоцитарного происхождения — лептин — влияет на композицию и содержание липидов, подавляя экспрессию генов и соответствующих ферментов, вовлеченных в синтез ЖК *de novo* (ацетил-КоА-карбоксилазу — АКК, синтазу ЖК, стерол-КоА-десатуразу-1 и дельта-6-десатуразу в печени и жировой ткани) [36]. В условиях эксперимента показано, что лептин в высоких дозах действует подобно инсулину, снижая уровень ТГ, но молекулярный механизм, отвечающий за гипотриглицеридемию, индуцированную лептином, отличается от гипотриглицеридемии, индуцированной инсулином. Лептин снижает липогенез и активирует β -окисление ЖК. Происходит снижение формирования и секреции ЛПОНП, но уровень апоВ печени не изменяется. В отличие от лептина, инсулин не оказывает эффекта на β -окисление и, вероятно, увеличивает пост-трансляционную деградацию апоВ [1, 40]. В итоге, продукция ЛПОНП печенью возрастает при условии, когда пост-трансляционная стабильность апоВ повышена (при повышении поступления липидных субстратов) и снижается в случае повышения деградации апоВ (при снижении имеющихся в распоряжении липидных субстратов). Лептин оказывает тканеспецифический эффект на экспрессию генов метаболизма липидов в печени и жировой ткани.

У пациентов с хронической болезнью печени часто отмечают активацию РААС. При хроническом поражении печени ключевые компоненты РААС экспрессируются локально. С фармакологической точки зрения представляет интерес тот факт, что РААС имеет непосредственное отношение к экспериментальному фиброзу [41]. AngII индуци-

рует развитие воспаления в печени и стимулирует фиброгенную активность звездчатых клеток печени, включая клеточную пролиферацию, миграцию, секрецию провоспалительных цитокинов и синтез коллагена [23]. Экспрессия трансформирующего фактора роста (ТФР)- β_1 — ключевого цитокина, способствующего развитию фиброза сердца, печени и почек, также стимулируется Ang II. Инфузия Ang II повышает продукцию ТГ печенью [29]. Длительное применение блокаторов AT1R повышает уровень адипонектина, снижает прогрессирование фиброза печени [18, 42]. Эти исследования подтверждают важную роль AngII и РААС в патогенезе фиброза печени и других органов.

Накоплено достаточно данных позволяющих утверждать, что у лиц с гепатитом С, НАЖБП и алкогольной болезнью печени в сочетании с компонентами КМС или Д2Т повышен риск смертности. Коррекция метаболических нарушений у пациентов с хронической болезнью печени может улучшить исход [43]. Блокаторы РААС оказывают благоприятное воздействие на ранних стадиях фиброза печени [22, 33].

Связь инсулинорезистентности, ожирения с дислипидемией и атеросклерозом

Нарушение эффектов инсулина в жировой ткани приводит к дислипидемии и формированию проатерогенного фенотипа (рис. 3) [21, 40, 44, 45]. Развитию ИР предшествует нарушение метаболизма глюкозы, повышение уровня СЖК в кровотоке, снижающих процесс липолиза, и, возможно, нарушение хранения липидов в жировой ткани [12]. Результатом отсутствия супрессорного эффекта инсулина на липолиз является повышение секреции адипоцитами СЖК, которые транспортируются в печень и вместе с продуцируемыми печенью ТГ, апо В формируют ЛПОНП. Избыток липидов вызывает постпрандиальную стабилизацию апоВ, что также стимулирует формирование и секрецию ЛПОНП [45]. Инсулин через сигнальные механизмы, опосредованные фосфоинозитол-3-киназой (PI3K), является промотором деградации апоВ. В ито-

ге, высвобождение избыточного количества СЖК и снижение деградации апоВ вызывает характерную для ИР гипертриглицеридемию, которая, в свою очередь, снижает активность липопротеинлипазы (ЛПЛ), отвечающей за клиренс ремнантов ЛПОНП. Избыток этих метаболитов ассоциируется с риском АС. Повышенная концентрация ЛПОНП и маленьких плотных липопротеинов низкой плотности (млЛПНП) при состоянии ИР нарушают метаболизм липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

Белок, переносящий эфиры холестерина (СЕТР), отвечает за обмен между холестерином (ХС) ЛПВП и ТГ ЛПОНП. В результате этого обмена ЛПВП становятся более доступными для действия липазы и быстро удаляются из кровотока [12]. Дефицит СЕТР, сопровождающийся высоким уровнем ЛПВП, рассматривают как фактор низкого кардиоваскулярного риска. Фармакологическое ингибирование активности СЕТР значительно (более чем на 63%) повышает уровень ЛПВП, но ожидаемого снижения прогрессирования атеросклероза, оцениваемого по толщине каротидной интимы, среди пациентов со смешанным типом дисли-

пидемии не происходит. Риск атеросклероза в состоянии ИР связан с накоплением в кровотоке атерогенных дериватов ЛПОНП [12].

Дисфункция адипоцитов при ожирении способствует развитию атеросклероза. Повышение уровня ИЛ-6, ФНО- α , лептина, продуцируемых в избытке гипертрофированными адипоцитами, а также присутствие ИР ведет к снижению продукции NO и эндотелиальной дисфункции. Повышение плазменного уровня СЕТР адипоцитарного происхождения снижает концентрацию ХС ЛПВП и увеличивает количество ХС млЛПНП, которые отличаются атерогенными свойствами. Адипонектин играет существенную роль в развитии метаболических нарушений, связанных с ожирением. На ранней стадии АС циркулирующие моноциты прилипают к активированным эндотелиальным клеткам. Происходит их дифференциация в макрофаги и аккумуляция модифицированных липопротеинов [10, 11]. Адипонектин влияет на многие этапы атерогенеза: ингибирует активацию ядерного фактора каппаВ (NF- κ B), эффективно снижает адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам и экспрессию адгезивных молекул, стимулиро-

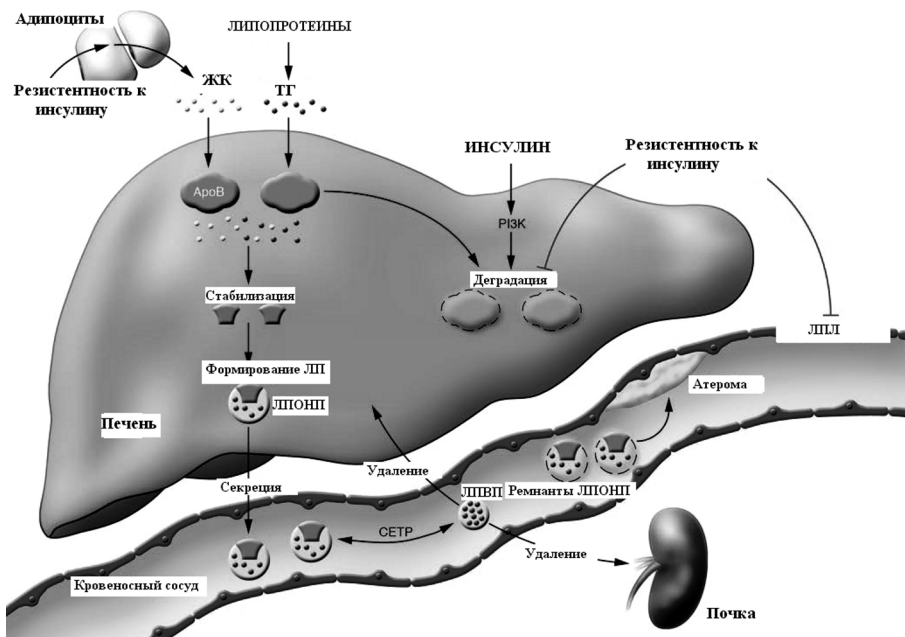


Рис. 3. Системная резистентность к инсулину формирует атерогенный липидный фенотип (РІЗК — фосфоинозитол-3-киназа, ЛП — липопротеины, ЛПОНП — липопротеины очень низкой плотности, ЛПВП — липопротеины высокой плотности. ЛПЛ — липопротеинлипаза, СЕТР — белок, переносящий эфиры холестерина, ЖК — жирные кислоты, ТГ — триглицериды, АпоВ — аполиipoprotein В) [45].

ванных ФНО- α , также снижает экспрессию провоспалительного цитокина ИЛ-8 в эндотелиальных клетках. Основной антиатерогенный эффект адипонектина заключается в подавлении экспрессии интрацеллюлярной адгезивной молекулы-1 (ICAM-1), Е-селектина, адгезивной молекулы-1 сосудистого эндотелия (VCAM-1), нивелировании эффектов ФНО- α на эндотелий, ингибирования экспрессии скавенджер-рецепторов макрофагов класса А-1 (рис. 4) [12, 46]. Снижение уровня адипонектина при ожирении не обеспечивает этих антиатерогенных эффектов. Повышение плазменного уровня PAI-1 адипоцитарного происхождения при ожирении может способствовать разрыву бляшки с тонкой фиброзной крышечкой, обеспечивая доступ макрофагов.

Локальное применение адипонектина в условиях эксперимента подавляет развитие АС *in vivo*, снижая экспрессию VCAM-1, ICAM-1 сосудистой стенкой, размер бляшки [47]. Помимо этого, адипонектин снижает формирование пенных клеток, оппозционирует эффекту ретинол-связывающего бел-

ка-4 [9]. В итоге, нарушение эффектов инсулина в жировой ткани приводит к дислипидемии и формированию проатерогенного клинического фенотипа. Изменение секреторного спектра адипокинов гипертрофированными адипоцитами при ожирении отвечает за проатерогенные метаболические изменения в сосудах [9].

Таким образом, следствием нарушения метаболической активности жировой ткани является АГ, ИР, дислипидемия и процессы, формирующие проатерогенные метаболические изменения в сосудах. Следствием активации РААС при ожирении является генерация ROS, ингибирующая активность eNOS, эндотелиальная дисфункция, АГ. Фармакологическая блокада РААС не только улучшает гемодинамику, но и благоприятно влияет на показатели окислительного стресса, чувствительность к инсулину и гомеостаз глюкозы. Антагонисты MR отменяют локальные сигналы РААС, снижают гломерулярное ремоделирование и улучшают эффекты инсулина. У пациентов с почечной болезнью комбинация блокаторов MR с инги-

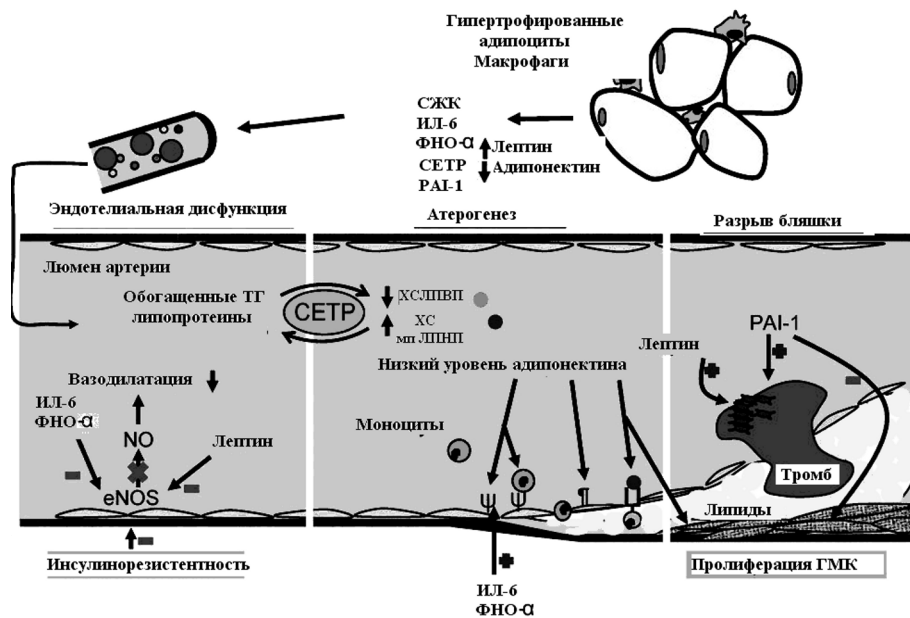


Рис. 4. Изменение секреторного спектра адипокинов гипертрофированными адипоцитами при ожирении вызывает проатерогенные метаболические изменения в сосудах (СЕТР — белок, переносящий эфиры холестерина, VCAM-1 — адгезивная молекула-1 сосудистого эндотелия, ICAM-1 — интрацеллюлярная адгезивная молекула-1, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1, ФНО- α — фактор некроза опухоли- α , СЖК — свободные жирные кислоты, ИЛ-6 — интерлейкин-6, NO — азота оксид, eNOS — эндотелтальная NO-стнттаза, ГМК — гладкомышечные клетки, ТГ — триглицериды, ХС — холестерин, ЛПВП — липопротеины высокой плотности, млЛПНП — маленькие плотные липопротеины низкой плотности) [12].

биторами АПФ или блокаторами АТ1R ефективно знижує протеїнурию і альбумінурию. Норушення процесу хранения ліпидів в жировій тканині викликає стеатоз печені. НАЖБП отражає маніфестацію КМС в печені і зв'язана з ІР, АС. Мета-

болическими послідовствами жирової печені являється гіперглікемія, дисліпідемія і субклінічне воспаление. Риск АС в со-стоянні ІР опосередован накопленням в кро-вотоке атерогенних дериватів ЛПОНП.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Bloomgarden, Z. T.* Second World Congress on the Insulin Resistance Syndrome: insulin resistance syndrome and nonalcoholic fatty liver disease [Text] / Z. T. Bloomgarden // *Diabetes Care.* — 2005. — Vol. 28. — P. 1518–1523.
2. *Kim, C. H.* Younossi. Nonalcoholic fatty liver disease: A manifestation of the metabolic Syndrome [Text] / C. H. Kim, M. Zobair // *Clev. Clinic. J. Med.* — 2008. — Vol. 75, № 10. — P. 721–728.
3. *Machado, M.* Non-alcoholic fatty liver disease and insulin resistance [Text] / M. Machado, H. Cortez-Pinto // *Europ. J. Gastroent. Hepatol.* — 2005. — Vol. 17. — P. 823–826.
4. Relations between carotid artery wall thickness and liver histology in subjects with nonalcoholic fatty liver disease [Text] / G. Targher, L. Bertolini, R. Padovani [et al.] // *Diabetes Care.* — 2006. — Vol. 29. — P. 1325–1330.
5. Relationship of liver enzymes to insulin sensitivity and intra-abdominal fat [Text] / T. M. Wallace, K. M. Utzseneider, G. Tong [et al.] // *Diabetes Care.* — 2007. — Vol. 30. — P. 2673–2678.
6. *Ahima, R. S.* Adipose tissue as an endocrine organ [Text] / R. S. Ahima, J. S. Flier // *Trends. Endocrin. Metabol.* — 2000. — Vol. 11. — P. 327–332.
7. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes [Text] / A. Guilherme, J. V. Virbasius, V. Puri, M. P. Czech // *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* — 2008. — Vol. 9. — P. 367–377.
8. *Hajer, G. T. W. van Haeften.* Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases [Text] / G. T. W. Hajer van Haeften, F. L. J. Visseren // *Europ. Heart. J.* — 2008. — Vol. 29. — P. 2959–2971.
9. Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion [Text] / T. Skurk, C. Alberti-Huber, C. Herder, H. Hauner // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* — 2007. — Vol. 92. — P. 1023–1033.
10. Macrophage secreted factors impairs human adipogenesis: involvement of proinflammatory state in preadipocytes [Text] / D. Lacasa, S. Taleb, M. Keophiphath [et al.] // *Endocrinology.* — 2007. — Vol. 148. — P. 868–877.
11. *Permana, P. A.* Macrophage-secreted factors induce adipocyte inflammation and insulin resistance [Text] / P. A. Permana, C. Menge, P. D. Reaven // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2006. — Vol. 341. — P. 507–514.
12. Adipose tissue dysfunction in obesity, diabetes, and vascular diseases [Text] / R. Gideon Hajer, W. Timon van Haeften, L. J. Frank Visseren // *Europ. Heart. J.* — 2008. — Vol. 29. — P. 2959–2971.
13. Expression of tumor necrosis factor (TNF)-alpha protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF-alpha, soluble serum TNF-receptor-2 concentrations and C-peptide level [Text] / G. Winkler, S. Kiss, L. Keszthelyi [et al.] // *Europ. J. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 149. — P. 129–135.
14. Mineralcorticoid receptor antagonism attenuates kidney renin-angiotensin-aldosterone system mediated filtration barrier remodeling in the transgenic Ren2 rat [Text] / A. Whaley-Connell, J. Habibi, Y. Wei [et al.] // *Am. J. Physiol. — Renal. Physiol.* — 2009. — Vol. 296, № 5. — P. F1013–22.
15. *Esteve, E.* Adipocytokines and Insulin Resistance The possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin [Text] / E. Esteve, W. Ricart, J. Manuel Fern Andez-Real // *Diabetes Care.* — 2009. — Vol. 32, Suppl. 2. — P. 5362–5367.
16. *Kashyap, S.* The insulin resistance syndrome: physiological considerations [Text] / S. Kashyap, R. DeFronzo // *Diabetes Vasc. Dis. Res.* — 2007. — Vol. 4. — P. 13–19.
17. Aldosterone-receptor antagonism in hypertension [Text] / P. M. Jansen, A. H. Danser, B. P. Imholz, A. H. van den Meiracker // *J. Hypertens.* — 2009. — Vol. 27, № 4. — P. 680–91.
18. An angiotensin II type 1 receptor antagonist, olmesartan medoxomil, improves experimental liver fibrosis by suppression of proliferation and collagen synthesis in activated hepatic stellate cells [Text] / N. Kurikawa, M. Suga, S. Kuroda [et al.] // *British. J. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 139. — P. 1085–1094.
19. *Skurk, T.* Angiotensin II stimulates the release of interleukin-6 and interleukin-8 from cultured human adipocytes by activation of NF-kB [Text] / T. Skurk, van V. Harmelen, H. Hauner // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2004. — Vol. 24. — P. 1199–1203.
20. *Brown, N. J.* Aldosterone and vascular inflammation [Text] / N. J. Brown // *Hypertension.* — 2008. — Vol. 51. — P. 161–167.
21. Angiotensin II as a trophic factor of white adipose tissue: Stimulation of adipose cell formation [Text] / P. Saint-Marc, L. P. Kozak, G. Ailhaud [et al.] // *Endocrinology.* — 2001. — Vol. 142. — P. 487–492.

22. *Sharma, A.M.* The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? [Text] / A.M. Sharma // Int. J. Biochem. — 2003. — Vol. 35. — P. 807–825.
23. Angiotensin II infusion increases hepatic triglyceride production via its type 2 receptor in rats [Text] / J. Ran, T. Hirano, M. Adachi // J. Hypertens. — 2005. — Vol. 23. — P. 1525–1530.
24. Sowers Aldosterone: Role in the Cardiometabolic Syndrome and Resistant Hypertension [Text] / A. Whaley-Connell, S.J. Megan, R. James // Prog. Cardiovasc. Dis. — 2010. — Vol. 52, № 5. — P. 401–409.
25. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism [Text] / F. Fallo, F. Veglio, C. Bertello [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2006. — Vol. 91, № 2. — P. 454–9.
26. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion [Text] / K.K. Gaddam, M.K. Nishizaka, M.N. Pratt-Ubunama [et al.] // Arch. Intern. Med. — 2008. — Vol. 168, № 11. — P. 1159–1164.
27. *Hayden, M.R.* Pancreatic Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Cardiometabolic Syndrome and Type-2 Diabetes [Text] / M.R. Hayden, J.R. Sowers // J. Cardiometabol. Synd. — 2008. — Vol. 3. — P. 129–131.
28. Novel competitive inhibitor of NAD(P)H oxidase assembly attenuates vascular O₂ and systolic blood pressure in mice [Text] / F.E. Rey, M.E. Cifuentes, A. Kiarash [et al.] // Circ. Res. — 2001. — Vol. 89. — P. 408–14.
29. Enhanced aldosterone signaling in the early nephrology of rats with metabolic syndrome: possible contribution of fat-derived factors [Text] / M. Nagase, S. Yoshida, S. Shibata [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — Vol. 17. — P. 3438–46.
30. The emerging clinical implications of the role of aldosterone in the metabolic syndrome and resistant hypertension [Text] / J.R. Sowers, A. Whaley-Connell, M. Epstein // Ann. Intern. Med. — 2009. — Vol. 150, № 11. — P. 776–83.
31. Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor-gamma, and proinflammatory adipokines [Text] / C. Guo, V. Ricchiuti, B.Q. Lian [et al.] // Circulation. — 2008. — Vol. 117. — P. 2253–2261.
32. *Rutkowski, B.* Triple pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in nondiabetic CKD: an open-label crossover randomized controlled trial [Text] / B. Rutkowski // Am. J. Kid. Dis. — 2008. — Vol. 52, № 3. — P. 486–93.
33. Angiotensin II infusion decreases plasma adiponectin level via its type 1 receptor in rats: an implication for hypertension-related insulin resistance [Text] / J. Ran, T. Hirano, T. Fukui [et al.] // Metabolism. — 2006. — Vol. 55. — P. 478–488.
34. Hepatic steatosis, low-grade chronic inflammation and hormone/growth factor/adipokine imbalance [Text] / G. Tarantino, S. Savastano, A. Colao // World J. Gastroenterol. — 2010. — Vol. 16, № 38. — P. 4773–4783.
35. The Roles of Leptin and Adiponectin A Novel Paradigm in Adipocytokine Regulation of Liver Fibrosis and Stellate Cell Biology [Text] / D. Xiaokun, K.S. Neeraj, L. Songbai [et al.] // Am. J. Pathol. — 2005. — Vol. 166, № 6. — P. 1655–1679.
36. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase [Text] / T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Minokoshi [et al.] // Nat. Med. — 2002. — Vol. 8. — P. 1288–1295.
37. Adipocyte determination- and differentiation-dependent factor 1/sterol regulatory element-binding protein 1c regulates mouse adiponectin expression [Text] / J.B. Seo, H.M. Moon, M.J. Noh [et al.] // J. Biol. Chem. — 2004. — Vol. 279. — P. 22108–22117.
38. Adiponectin, a key adipokine in obesity related liver diseases [Text] / C. Buechler, J. Wanninger, M. Neumeier // World J. Gastroenterol. — 2011. — Vol. 17, № 23. — P. 2801–2811.
39. *Matsuzawa, Y.* Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin [Text] / Y. Matsuzawa // Gastroenterology. — 2003. — Vol. 125. — P. 1796–1807.
40. Plasma insulin, leptin, and soluble TNF receptors levels in relation to obesity-related atherogenic and thrombogenic cardiovascular disease risk factors among men [Text] / N.F. Chu, D. Spiegelman, G.S. Hotamisligil [et al.] // Atherosclerosis. — 2001. — Vol. 157. — P. 495–503.
41. *Bataller, R.* Liver fibrosis [Text] / R. Bataller, R. Bataller, D.A. Brenner // J. Clin. Invest. — 2005. — Vol. 115. — P. 209–18.
42. Olmesartan medoxomil, an angiotensin II receptor blocker ameliorates insulin resistance and decreases triglyceride production in fructose-fed rats [Text] / K. Okada, T. Hirano, J. Ran, M. Adachi // Hypertens Res. — 2004. — Vol. 27. — P. 293–299.
43. Therapy of NAFLD, antioxidants and cytoprotective agents [Text] / C.Y. Chang, C.K. Argo, A.M.S. Al-Osaimi, S.H. Caldwell // J. Clin. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 40. — P. S51–S60.
44. Insulin resistance and hypertension. The insulin resistance atherosclerosis study [Text] / M.F. Saad, M. Rewers, J. Selby [et al.] // Hypertension. — 2004. — Vol. 43, № 6. — P. 1324–1331.
45. *Semenkovich, C.F.* Insulin resistance and atherosclerosis [Text] / C.F. Semenkovich // J. Clin. Invest. — 2006. — Vol. 116. — P. 1813–1822.
46. *Goldstein, B.J.* Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function [Text] / B.J. Goldstein, R. Scalia // J. Clin. Endocrinol. Metabol. — 2004. — Vol. 89. — P. 2563–2568.
47. Local adiponectin treatment reduces atherosclerotic plaque size in rabbits [Text] / C.-J. Li, H.-W. Sun, Zhul Fa-Liang [et al.] // J. Endocrinol. — 2007. — Vol. 193. — P. 137–145.