

Взаимосвязь плазменных уровней альдостерона и показателей углеводного обмена при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выбросаШевелёк А. Н.^{1,2}

Цель. Определить взаимосвязь между уровнем альдостерона крови и показателями углеводного обмена у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (сФВ) левого желудочка.

Материал и методы. Проведено одномоментное поперечное исследование с участием 158 пациентов со стабильной ХСНсФВ. Диагноз ХСНсФВ устанавливали при наличии симптомов и/или признаков ХСН, фракции выброса левого желудочка >50%, повышения уровня NT-proBNP крови и характерных структурных изменений сердца при эхокардиографии. В исследование не включали пациентов с первичным гиперальдостеронизмом и лиц, принимавших антагонисты минералокортикоидных рецепторов в течение предшествующих 6 нед. У всех больных определяли уровень альдостерона крови и оценивали показатели углеводного обмена. Уровень альдостерона определяли иммуноферментным методом, референтными значениями считали концентрацию гормона 40–160 пг/мл. Сахарный диабет (СД) диагностировали в следующих случаях: анамнез СД, лечение антидиабетическими препаратами, уровень глюкозы крови $\geq 7,0$ ммоль/л в двух образцах или гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) >6,5%. Предиабет регистрировали в случае, если у пациента без СД уровень глюкозы крови находился в пределах $\geq 5,6$ ммоль/л и <7,0 ммоль/л. Статус пациента определялся как гипергликемический при наличии СД или предиабета согласно этим определениям.

Результаты. У 99 больных (62,7%, 1-я группа) уровень гормона находился в пределах нормы, у остальных 59 пациентов (37,3%, 2-я группа) — превышал верхнюю границу референсного диапазона. У пациентов с гиперальдостеронемией по сравнению с лицами, имеющими нормальный уровень альдостерона, были достоверно выше уровень глюкозы плазмы натощак (6,60 (6,00–7,90) ммоль/л vs 5,80 (5,25–6,80) ммоль/л, $p < 0,001$) и индекс НОМА (5,86 \pm 1,12 vs 4,46 \pm 1,02, $p = 0,01$). Уровень HbA_{1c} значимо не различался между группами. Пациенты 2-й группы чаще страдали СД (39,0% vs 19,2%, $p < 0,001$) и гипергликемией в целом (89,8% vs 61,6%, $p = 0,011$) по сравнению с больными 1-й группы. Корреляционный анализ показал наличие достоверной взаимосвязи уровней альдостерона и глюкозы крови ($r = 0,29$), HbA_{1c} ($r = 0,17$) с индексом НОМА ($r = 0,23$). После стандартизации по возрасту, функциональному классу ХСН, индексу массы тела, уровню артериального давления, холестерина и калия крови при многофакторном анализе наличие гиперальдостеронемии было достоверно взаимосвязано с развитием СД (отношение шансов 1,64, 95% доверительный интервал 1,14–3,32, $p = 0,013$) и гипергликемией (отношение шансов 2,84, 95% доверительный интервал 1,94–14,2, $p = 0,008$).

Заключение. Развитие вторичного гиперальдостеронизма у больных ХСНсФВ ассоциируется со значимым увеличением риска гипергликемии и СД.

Ключевые слова: альдостерон, вторичный гиперальдостеронизм, сахарный диабет, гипергликемия, глюкоза, инсулинорезистентность.

Отношения и деятельность: нет.

¹ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк; ²Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В. К. Гусака, Донецк, Украина (ДНР).

Шевелёк А. Н. — доцент кафедры госпитальной терапии, с.н.с. отдела кардиологии и кардиохирургии, кафедра госпитальной терапии, ORCID: 0000-0001-6192-2576.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
a.shevelyok@mail.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АТ-2 — ангиотензин-2, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ЛНП — липопротеины низкой плотности, РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СД — сахарный диабет, СН — сердечная недостаточность, сФВ — сохраненная фракция выброса, ФВ — фракция выброса, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ХСНсФВ — хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Рукопись получена 30.06.2020

Рецензия получена 01.08.2020

Принята к публикации 28.08.2020



Для цитирования: Шевелёк А. Н. Взаимосвязь плазменных уровней альдостерона и показателей углеводного обмена при хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(1):3991. doi:10.15829/1560-4071-2021-3991

Relationship of plasma aldosterone levels and carbohydrate metabolism in heart failure with preserved ejection fractionShevelyok A. N.^{1,2}

Aim. To determine the relationship between the blood aldosterone levels and parameters of carbohydrate metabolism in patients with heart failure (HF) with preserved ejection fraction (HFpEF).

Material and methods. This cross-sectional study included 158 patients with stable HFpEF. HFpEF was established in the presence of symptoms and/or signs of HF, left ventricular ejection fraction >50%, increased blood NT-proBNP levels, and characteristic structural cardiac changes according to echocardiography. The study did not include patients with primary hyperaldosteronism and those taking mineralocorticoid receptor antagonists within the previous 6 weeks. In all patients, the blood aldosterone and carbohydrate metabolism parameters were assessed.

The aldosterone levels were determined by the enzyme immunoassay and the concentration of 40–160 pg/ml was considered the reference values. Diabetes was diagnosed in the following cases: history of diabetes, treatment with antidiabetic drugs, blood glucose level $\geq 7,0$ mmol/L in two samples or glycated hemoglobin (HbA_{1c}) >6,5%. Prediabetes was recorded if the blood glucose level in a patient without diabetes was in the range of $\geq 5,6$ mmol/L and <7,0 mmol/L.

Results. In 99 patients (62,7%, group 1), the aldosterone levels were within the normal range, while in the remaining 59 patients (37,3%, group 2), it exceeded the upper limit. Patients with hyperaldosteronemia compared with those with normal aldosterone levels had significantly higher fasting plasma glucose levels

(6,60 (6,00-7,90) mmol/L vs 5,80 (5,25-6,80) mmol/L, $p < 0,001$) and HOMA value (5,86±1,12 vs 4,46±1,02, $p = 0,01$). HbA_{1c} levels did not differ significantly between groups. Patients of the 2nd group more often suffered from diabetes (39,0% vs 19,2%, $p < 0,001$) and hyperglycemia in general (89,8% vs 61,6%, $p = 0,011$) compared with patients of the 1st group. Correlation analysis showed a significant relationship between the level of aldosterone and blood glucose ($r = 0,29$), HbA_{1c} ($r = 0,17$) and HOMA ($r = 0,23$) values. After standardization by age, HF class, body mass index, blood pressure, cholesterol and blood potassium levels in multivariate analysis, the presence of hyperaldosteronemia was significantly correlated with diabetes (odds ratio, 1,64, 95% confidence interval, 1,14-3,32, $p = 0,013$) and hyperglycemia (odds ratio, 2,84, 95% confidence interval, 1,94-14,2, $p = 0,008$).

Conclusion. The development of secondary hyperaldosteronism in patients with HFpEF is associated with a significant increase in the risk of hyperglycemia and diabetes.

Key words: aldosterone, secondary hyperaldosteronism, diabetes, hyperglycemia, glucose, insulin resistance.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одной из наиболее актуальных проблем современной кардиологии. В настоящее время распространенность ХСН во взрослой популяции в развитых странах мира 1-2%, а в возрастной группе старше 60 лет достигает 10% [1]. Около половины всех больных ХСН имеют сохраненную фракцию выброса (сФВ) левого желудочка (ЛЖ), при этом благодаря достижениям в лечении ишемической болезни сердца и ввиду увеличения числа различных коморбидных состояний доля этих больных в структуре ХСН неуклонно возрастает.

Одним из наиболее частых заболеваний, выступающих внекардиальной причиной развития ХСНсФВ либо сопутствующих ей, является сахарный диабет (СД). Эта патология представляет собой серьезную медицинскую, социальную и экономическую угрозу человечеству и по праву признается неинфекционной эпидемией XXI в. Согласно данным Международной федерации диабета, в настоящее время в мире зарегистрировано 415 млн человек, страдающих СД, а к 2040г прогнозируется рост числа таких больных до 642 млн человек. Среди пациентов с ХСН частота СД 2 типа колеблется в пределах 10-47%, а распространенность инсулинорезистентности достигает 60% [1].

Нарушения углеводного обмена значительно ухудшают течение ХСН и ассоциируются с увеличением общей и сердечно-сосудистой смертности [2]. В свою очередь, ХСН наряду с нарушением функции почек является ведущей причиной смерти больных с СД. Помимо взаимногоотягощающего влияния на прогноз СД и ХСН объединены рядом общих патогенетических механизмов, таких как микроваскулярная дисфункция, системное воспаление, окислительный стресс и нейрогуморальная активация. Одним из факторов, играющих важную роль в генезе этих двух заболеваний, является избыточная активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

¹M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk; ²V.K. Gusak Institute of Urgent and Reconstructive Surgery, Donetsk, Ukraine (DPR).

Relationships and Activities: none.

Shevelyok A. N. ORCID: 0000-0001-6192-2576.

Corresponding author:

a.shevelyok@mail.ru

Received: 30.06.2020 **Revision Received:** 01.08.2020 **Accepted:** 28.08.2020

For citation: Shevelyok A. N. Relationship of plasma aldosterone levels and carbohydrate metabolism in heart failure with preserved ejection fraction. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(1):3991. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-3991

Большинство негативных эффектов РААС долгое время связывали исключительно с действием ангиотензина-2 (АТ-2), однако исследования последних лет дают основания предполагать, что большой вклад в реализацию этих эффектов вносит альдостерон. Последствия избыточной активности этого гормона для сердечно-сосудистой системы хорошо изучены [3]. В меньшей степени установлена его роль в развитии нарушений углеводного обмена. Исследования, проведенные на животных и клеточных моделях, показывают, что избыток альдостерона может нарушать секрецию инсулина, а в процессах синтеза глюкозы в печени и утилизации её чувствительными тканями принимают участие механизмы, опосредованные минералокортикоидными рецепторами [4]. Тем не менее, исследования, посвященные изучению ассоциации между альдостеронизмом и риском развития СД, показали противоречивые результаты.

Целью данного исследования явилось определение взаимосвязи между уровнем альдостерона и показателями углеводного обмена у пациентов с ХСНсФВ.

Материал и методы

Исследование было проведено в соответствии с международными стандартами GCP. Протокол исследования и форма информированного согласия для пациентов были одобрены комиссией по вопросам биоэтики при Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького (протокол заседания № 2 от 22.04.2016г). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Проведено одномоментное поперечное исследование с участием 158 пациентов со стабильной ХСНсФВ. Диагноз ХСНсФВ был установлен в соответствии с рекомендациями ESC по диагностике и лечению острой и ХСН при наличии симптомов и/или признаков ХСН, ФВ ЛЖ >50%, повышения

уровня NT-proBNP крови и характерных структурных изменений сердца при эхокардиографии.

Все включенные в исследование пациенты имели в анамнезе госпитализацию по поводу декомпенсации ХСН в течение предшествующих 12 мес., однако в течение последнего месяца сохраняли стабильный статус. Пациенты получали медикаментозную терапию заболеваний, лежащих в основе ХСН, в соответствии с действующими рекомендациями.

В исследование не включали пациентов с первичным гиперальдостеронизмом и другими состояниями, кроме ХСН и артериальной гипертензии (АГ), приводящими к развитию вторичного гиперальдостеронизма (портальная гипертензия, цирроз печени, отечный синдром, тяжелые паренхиматозные поражения почек, стеноз почечных артерий в анамнезе), а также лиц, принимающих антагонисты минералокортикоидных рецепторов в течение предшествующих 6 нед.

Всем пациентам проводили стандартный осмотр и лабораторное исследование, включающее помимо общеклинических анализов определение уровней альдостерона крови и показателей углеводного обмена. Также анализировали углеводный статус пациента.

СД диагностировали в следующих случаях: анамнез СД, лечение антидиабетическими препаратами, уровень глюкозы крови $\geq 7,0$ ммоль/л в двух образцах или гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) $> 6,5\%$. Предиабет регистрировали в случае, если у пациента без СД уровень глюкозы крови находился в пределах $\geq 5,6$ ммоль/л и $< 7,0$ ммоль/л. Статус пациента определялся как гипергликемический при наличии СД или предиабета согласно этим определениям.

Измерение систолического и диастолического артериального давления (АД) проводили с помощью тонометра “Gamma, 700K-BLK” (Китай) в положении сидя после 10-минутного отдыха. При антропометрии устанавливали наличие и степень ожирения. Индекс массы тела (ИМТ) определялся как отношение массы тела (в килограммах) к величине роста (в метрах), возведенной в квадрат.

Забор крови пациентов для определения уровней альдостерона крови выполняли после 30-мин отдыха в положении лежа натощак утром в течение 2-3 ч после пробуждения. Исследование проводили иммуноферментным методом на фотометре “Multiskan” (Thermo Electron, Германия) с использованием тест-систем DRG (Германия). Референтными значениями считали уровень гормона 40-160 пг/мл.

Определение уровня глюкозы венозной крови проводили натощак колориметрическим глюкозоксидазным методом, HbA_{1c} — турбидиметрическим методом. Для оценки наличия инсулинорезистентности определяли индекс инсулинорезистентности НОМА, который рассчитывали по следующей фор-

муле: (инсулин натощак (мкЕд/мл) \times глюкоза крови натощак (ммоль/л)) / 22,5.

Значение индекса НОМА $> 2,27$ ед. расценивали как показатель инсулинорезистентности.

Уровень креатинина крови определяли кинетическим методом Яффе с последующим расчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ. Уровень калия крови определяли с помощью ионоселективных электродов, при этом гипокалиемия определялась при концентрации калия сыворотки крови $< 3,5$ ммоль/л. Все биохимические исследования выполняли на анализаторе Olympus 480 (Beckman Coulter, США).

Статистический анализ результатов выполняли с помощью программного обеспечения “Jamovi 1.2.2”. Количественные признаки описывали как среднее арифметическое и среднееквадратичное отклонение ($M \pm SD$) при нормальном распределении либо как медиану с интерквартильным интервалом ($Me (Q_1-Q_3)$), в случае неподчинения данных нормальному закону распределения. Категориальные показатели представлялись как абсолютное число и процентное соотношение ($n (\%)$). Для анализа количественных данных использовались методы параметрической (t-критерий Стьюдента, корреляционный анализ по Пирсону, ANOVA) и непараметрической (критерии Манна-Уитни, Уилкоксона, Краскела-Уоллиса, корреляционный анализ по Спирмену) статистики. Для сравнения категориальных показателей применяли анализ таблиц сопряженности с использованием критерия χ^2 . Силу взаимосвязи между категориальными признаками устанавливали посредством определения отношения шансов с 95% доверительным интервалом и V-критерия Крамера. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Лабораторное исследование альдостерона крови показало, что у 99 больных (62,7%, 1-я группа) уровень гормона находился в пределах нормы, у остальных 59 пациентов (37,3%, 2-я группа) — превышал верхнюю границу референсного диапазона. Пациенты с гиперальдостеронемией были моложе и имели более выраженную ХСН. ИМТ, уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛНП) и систолического АД во 2-й группе были выше, а уровень калия — ниже, по сравнению с 1-й группой (табл. 1).

У пациентов с гиперальдостеронемией уровень глюкозы плазмы натощак и индекс НОМА были достоверно выше по сравнению с лицами, имеющими нормальный уровень альдостерона. Уровень HbA_{1c} значимо не различался между группами (табл. 2).

При анализе гликемического статуса были получены достоверные различия при межгрупповом

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов

Параметр	1-я группа (n=99)	2-я группа (n=59)	P
Возраст, годы	71,9±5,77	66,5±5,88	<0,001
Мужской пол, n (%)	35 (35,4)	23 (39,0)	0,775
ФК ХСН, n (%):			
I	10 (10,1)	4 (6,8)	0,674
II	56 (56,6)	18 (30,5)	0,003
III	33 (33,3)	37 (62,7)	<0,001
АГ, n (%)	99 (100)	59 (100)	1
Снижение СКФ, n (%)	50 (50,5)	52 (88,1)	<0,001
Ожирение, n (%)	29 (29,3)	38 (64,4)	<0,001
ИМТ, кг/м ²	27 (24-31)	32 (27,5-35,5)	<0,001
САД, мм рт.ст.	132±14,5	139±16,2	0,033
ДАД, мм рт.ст.	86,2±6,54	89,3±7,52	0,07
Калий крови, ммоль/л	4,64±0,52	4,31±0,47	<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	5,27±1,04	6,36±1,11	<0,001
ЛНП, ммоль/л	3,40 (2,70-4,05)	4,40 (3,80-4,70)	<0,001
Альдостерон крови, пг/мл	124±18,6	208±16,8	<0,001

Примечание: здесь и в таблице 2 непрерывные данные приводятся как среднее значение и стандартное отклонение (M±SD), либо как медиана и интерквартильные интервалы (Me (Q₁-Q₃)).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеины низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

сравнении (p<0,001). Пациенты 2-й группы чаще страдали СД и гипергликемией в целом. Различия в частоте предиабета при обособленном анализе не достигали статистической значимости (табл. 3).

Корреляционный анализ показал наличие достоверной взаимосвязи между уровнем альдостерона и глюкозы крови (r=0,29), HbA_{1c} (r=0,17) и индексом НОМА (r=0,23). Положительная корреляционная связь гормона была обнаружена с ИМТ, уровнем систолического АД, калия и ЛНП (табл. 4).

Повышение уровня альдостерона крови достоверно ассоциировалось с нарушениями углеводного статуса пациента (табл. 5). Шансы обнаружить СД среди лиц с гиперальдостеронемией возросли более чем в 2,5 раза, а гипергликемию в целом — в 5,5 раз. Между сопоставляемыми признаками отмечалась средняя по силе связь (V=0,22 и 0,30, соответственно).

После стандартизации по возрасту, тяжести ХСН, ИМТ, уровню систолического АД, ЛНП и калия крови при многофакторном анализе наличие гиперальдостеронемии оставалось значимо взаимосвязано с риском СД и гипергликемии (табл. 6).

Обсуждение

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о тесной взаимосвязи плазмен-

Таблица 2

Показатели углеводного обмена

Параметр	1-я группа (n=99)	2-я группа (n=59)	P
Глюкоза плазмы натощак, ммоль/л	5,80 (5,25-6,80)	6,60 (6,00-7,90)	<0,001
HbA _{1c} , %	6,20 (6,00-6,85)	6,40 (6,00-9,35)	0,42
Индекс НОМА	4,46±1,02	5,86±1,12	0,01

Сокращение: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

Таблица 3

Гликемический статус пациентов, n (%)

Параметр	1-я группа (n=99)	2-я группа (n=59)	P
Норма	38 (38,4)	6 (10,2)	<0,001
Гипергликемия	61 (61,6)	53 (89,8)	<0,001
Сахарный диабет	19 (19,2)	23 (39,0)	0,011
Предиабет	42 (42,4)	30 (50,8)	0,38

Таблица 4

Взаимосвязь между уровнем альдостерона и показателями углеводного обмена

Параметр	Коэффициент корреляции r	P
Глюкоза крови	0,29	<0,001
HbA _{1c}	0,17	0,029
Индекс НОМА	0,23	0,003
ИМТ	0,59	<0,001
САД	0,28	0,024
Калий крови	-0,336	<0,001
ЛНП	0,59	<0,001

Сокращения: HbA_{1c} — гликированный гемоглобин, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеины низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление.

Таблица 5

Взаимосвязь между наличием гиперальдостеронемии и углеводным статусом (однофакторный анализ)

Параметр	ОШ	95% ДИ	V Крамера	P
Сахарный диабет	2,69	1,30-5,55	0,22	0,006
Гипергликемия	5,50	2,16-14,0	0,30	<0,001

Сокращения: ДИ — доверительный интервал, ОШ — отношение шансов.

Таблица 6

Взаимосвязь между наличием гиперальдостеронемии и углеводным статусом (многофакторный анализ)

Параметр	ОШ	95% ДИ	P
Сахарный диабет	1,64	1,14-3,32	0,013
Гипергликемия	2,84	1,94-14,2	0,008

Примечание: ОШ рассчитаны в многофакторной модели после стандартизации по возрасту, функциональному классу ХСН, ИМТ, уровню систолического АД, ЛНП и калия крови.

Сокращения: АД — артериальное давление, ДИ — доверительный интервал, ИМТ — индекс массы тела, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОШ — отношение шансов, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

ного уровня альдостерона с показателями углеводного обмена и инсулинорезистентности у больных с ХСНсФВ. Наличие гиперальдостеронемии ассоциируется со значимым увеличением риска гипергликемии в целом и СД, в частности. Многофакторный анализ показывает, что эта взаимосвязь не зависит от уровня АД, ИМТ и калия крови.

Ассоциация между плазменным уровнем альдостерона и показателями углеводного обмена была показана у пациентов с АГ [5], хронической болезнью почек [6], ожирением [7] и первичным гиперальдостеронизмом [8]. Снижение веса и устранение последствий избытка альдостерона с помощью адrenaлэктомии или антагонистов альдостерона у этих пациентов восстанавливало нормальную чувствительность к инсулину.

Несмотря на довольно большое число уже известных патофизиологических механизмов реализации негативного потенцирующего влияния СД и ХСН их дальнейшее изучение сохраняет свою актуальность. Тесная связь этих двух заболеваний реализуется в двух направлениях: СД приводит к развитию и прогрессированию ХСН, а ХСН повышает риск возникновения и усугубления нарушений углеводного обмена.

Хорошо изучены механизмы развития диастолической дисфункции миокарда при СД, распространенность которой при этом заболевании достигает 75% [9]. Гипергликемия, инсулинорезистентность, накопление конечных продуктов гликирования и липотоксичность играют важную роль в развитии и прогрессировании этого фенотипа ХСН. Указанные диабет-ассоциированные факторы, действуя на молекулярном и клеточном уровне, вызывают целый ряд метаболических и системных нарушений: активацию симпатической части вегетативной нервной системы, индукцию системного воспаления, усиление коллагенообразования, почечную и эндотелиальную дисфункцию. Данные процессы приводят к гипертрофии, интерстициальному фиброзу, повышению жесткости миокарда и, в конечном итоге, к формированию у пациентов с СД 2 типа СНсФВ [10].

В меньшей степени понятны механизмы, за счет которых ХСН может усугублять нарушения углеводного обмена. В роли одного из возможных медиаторов такого влияния выступает РААС, гиперактивация которой всегда сопутствует ХСН. Наиболее изученным диабетогенным компонентом РААС является АТ-2. Его влияние на секрецию инсулина и инсулинорезистентность доказано в нескольких экспериментальных работах [11] и подтверждено целым рядом крупных клинических исследований, показавших почти 30% снижение риска СД на фоне применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента у гипертензивных пациентов [12].

Снижение чувствительности периферических тканей и печени к инсулину приводит к усиленной его секреции в бета-клетках поджелудочной железы. Возникающая гиперинсулинемия по принципу обратной связи способствует еще большей активации РААС, которая, в свою очередь, вызывает усиление инсулинорезистентности, замыкая порочный круг. Определенный вклад в нарушения углеводного обмена при ХСН может вносить и локальная РААС поджелудочной железы, поскольку стимулом для её активации в этом органе, помимо гипергликемии и воспалительных изменений, служит хроническая гипоксия [13].

В реализации негативного влияния РААС на углеводный обмен важную роль играет не только АТ-2, но и альдостерон [14, 15]. В некоторых исследованиях было показано, что альдостерон принимает прямое участие в развитии инсулинорезистентности. Так, в культуре жировой ткани этот гормон вызывал дозозависимое подавление захвата глюкозы, что говорит о снижении её чувствительности к инсулину [16]. Интересно, что влияние альдостерона на риск метаболического синдрома не зависит от содержания ренина и АТ-2 в крови. Так, при первичном альдостеронизме закономерно отмечают снижение плазменной активности ренина и АТ-2 в сочетании с повышением уровня глюкозы и возрастанием частоты развития метаболического синдрома. В ряде исследований показано, что именно повышенный уровень альдостерона, а не активность ренина, определяет риск развития метаболического синдрома [17]. Влияние альдостерона на углеводный и липидный гомеостаз в метаболически активных тканях относится к негеномным эффектам гормона и модулируется белком клеточных мембран — кавеолоином-1. Показано, что нарушение в генах, кодирующих синтез этого белка, способствуют развитию гипергликемии и дислипидемии [18].

Связь между уровнем альдостерона и риском развития метаболического синдрома подтверждается результатами Фремингемского исследования, где у 2292 лиц среди нескольких биомаркеров, отражающих гемостаз, воспаление и нейрогуморальную активность, только содержание РАА-1 и альдостерона коррелировало с индексом инсулинорезистентности, гиперлипидемией и другими компонентами метаболического синдрома [19]. В исследовании, включавшем 356 пациентов с АГ, плазменный уровень альдостерона положительно коррелировал с концентрацией глюкозы, инсулина, С-пептида и индекса НОМА [5]. В другом исследовании с участием 397 афроамериканцев с АГ он также был тесно связан с показателями инсулинорезистентности, при этом у лиц с метаболическим синдромом повышение концентрации альдостерона сочеталось с нормальным или сниженным уровнем ренина [20]. В работах Giacchetti G, et al.

(2005, 2009) [21, 22] и Tsurutani Yu, et al. (2017) [23] у больных с гиперальдостеронизмом отмечалась четкая прямая связь между индексом НОМА и содержанием альдостерона в крови, а адреналэктомия сопровождалась уменьшением гликемии и инсулинорезистентности.

Одним из факторов, определяющих связь между повышением уровня альдостерона и развитием инсулинорезистентности является гипокалиемия, нередко развивающаяся при гиперальдостеронизме. Установлено, что снижение уровня калия в крови вызывает угнетение высвобождения инсулина и повышение уровня глюкозы, приводя к развитию соответствующих метаболических нарушений [24]. Подтверждением этому служат нарушения углеводного обмена при гипокалиемии, развивающейся при применении тиазидных диуретиков. С 2010г Американская ассоциация диабета рассматривает гипокалиемию, вызванную первичным гиперальдостеронизмом, в качестве вторичной причины СД 2 типа [25]. В нашем исследовании взаимосвязь между гиперальдостеронемией и гипергликемией сохранялась и после учета влияния уровня калия, что говорит о наличии и других механизмов их взаимодействия.

Еще одним посредником ассоциации между альдостероном и резистентностью к инсулину может быть жировая ткань [26]. Жирные кислоты и адипокины, выделяемые адипоцитами, с одной стороны, играют ключевую роль в развитии инсулинорезистентности [27], а с другой, стимулируют выработку альдостерона надпочечниками [28]. Более того, жировая ткань как эндокринный орган может непосредственно синтезировать альдостерон [29]. Действительно, в нашем исследовании уровень альдостерона тесно коррелировал не только с показателями углеводного обмена, но и с ИМТ. Тем не менее

связь альдостерона с наличием СД и гипергликемии не утрачивалась и после поправки на ИМТ. Другими возможными механизмами изучаемой ассоциации могут быть системное воспаление, оксидативный стресс [3] и увеличение активности минералокортикоидных рецепторов.

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование расширяет представление об участии РААС в общности патогенетических механизмов ХСН и СД и подтверждает наличие тесной ассоциации между гиперальдостеронемией и нарушениями углеводного обмена. Новизной данного исследования является обнаружение такой взаимосвязи в категории больных с ХСНсФВ. Важность изучения ассоциации между альдостероном и инсулинорезистентностью определяется тем, что оба эти фактора независимо друг от друга являются предикторами серьезных кардиоваскулярных событий. Сосуществуя вместе, они могут потенцировать влияние друг друга на сердечно-сосудистую систему и приводить к возрастанию сердечно-сосудистого риска. Хотя обнаруженная связь не обязательно носит причинно-следственный характер, она позволяет предположить, что повышенный уровень альдостерона может вызывать нарушения углеводного обмена либо, напротив, быть следствием последних. Возможно, установленная взаимосвязь поможет определить категории пациентов ХСНсФВ, для которых будет оправданно назначение антагонистов минералокортикоидных рецепторов, и откроет новые перспективы в лечении этой большой популяции больных.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation*. 2019;140(7):e294-e324. doi:10.1161/CIR.0000000000000691.
- Goode KM, John J, Rigby AS, et al. Elevated glycated haemoglobin is a strong predictor of mortality in patients with left ventricular systolic dysfunction who are not receiving treatment for diabetes mellitus. *Heart Br Card Soc*. 2009;95(11):917-23. doi:10.1136/hrt.2008.156646.
- Vatutin NT, Shevelyok AN. The role of hyperaldosteronism and prospects of using aldosterone antagonists in resistant arterial hypertension. *Journal of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine*. 2014;20(1):43-51. (In Russ.) Ватутин Н.Т., Шевелёк А.Н., Дегтярева А.Э. и др. Роль гиперальдостеронизма и перспективы применения антагонистов альдостерона при резистентной артериальной гипертензии. *Журнал НАМН Украины*. 2014;20(1):43-51.
- Remde H, Hanslik G, Rayes N, et al. Glucose Metabolism in Primary Aldosteronism. *Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab*. 2015;47(13):987-93. doi:10.1055/s-0035-1565208.
- 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):2349-54. doi:10.2337/dc07-0525.
- Wakino S, Minakuchi H, Miya K, et al. Aldosterone and insulin resistance: vicious combination in patients on maintenance hemodialysis. *Ther Apher Dial*. 2018;22(2):142-51. doi:10.1111/1744-9987.12632.
- Goodfriend TL, Egan BM, Kelley DE. Plasma aldosterone, plasma lipoproteins, obesity and insulin resistance in humans. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1999;60(5-6):401-5. doi:10.1016/s0952-3278(99)80020-9.
- Wu V-C, Yang S-Y, Lin J-W, et al. Kidney impairment in primary aldosteronism. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2011;412(15-16):1319-25. doi:10.1016/j.cca.2011.02.018.
- Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, et al. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2004;93(7):870-5. doi:10.1016/j.amjcard.2003.12.026.
- Kobalava ZD, Yeshniyazov NV, Medovchshikov VV, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: Innovative Possibilities for Management of Prognosis. *Kardiologija*. 2019;59(4):76-87. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Ешниязов Н.Б., Медовщиков В.В. и др. Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность: инновационные возможности управления прогнозом. *Кардиология*. 2019;59(4):76-87. doi:10.18087/cardio.2019.4.10253.
- Lau T, Carlsson P-O, Leung PS. Evidence for a local angiotensin-generating system and dose-dependent inhibition of glucose-stimulated insulin release by angiotensin II in isolated pancreatic islets. *Diabetologia*. 2004;47(2):240-8. doi:10.1007/s00125-003-1295-1.
- Andrass R, Brown DL. Effect of inhibition of the renin-angiotensin system on development of type 2 diabetes mellitus (meta-analysis of randomized trials). *Am J Cardiol*. 2007;99(7):1006-12. doi:10.1016/j.amjcard.2006.10.068.
- Leung PS. The physiology of a local renin-angiotensin system in the pancreas. *J Physiol*. 2007;580(Pt 1):31-7. doi:10.1113/jphysiol.2006.126193.

14. Zavatta G, Casadio E, Rinaldi E, et al. Aldosterone and type 2 diabetes mellitus. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2016;26(1):53-9. doi:10.1515/hmbci-2015-0065.
15. Luther JM. Effects of aldosterone on insulin sensitivity and secretion. *Steroids.* 2014;91:54-60. doi:10.1016/j.steroids.2014.08.016.
16. 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 Horm Stoffwechselforschung Horm Metab.* 2005;37(7):455-59. doi:10.1055/s-2005-870240.
17. Min SH, Kim SH, Jeong IK, et al. Independent association of serum aldosterone level with metabolic syndrome and insulin resistance in Korean Adults. *Korean Circ J.* 2018;48(3):198-208. doi:10.4070/kcj.2017.0200.
18. Baudrand R, Gupta N, Garza AE, et al. Caveolin 1 modulates aldosterone-mediated pathways of glucose and lipid homeostasis. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(10):e003845. doi:10.1161/JAHA.116.003845.
19. 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: the Framingham Offspring Study. *Circulation.* 2007;116(9):984-92. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.708537.
20. Kidambi S, Kotchen JM, Grim CE, et al. Association of Adrenal Steroids With Hypertension and the Metabolic Syndrome in Blacks. *Hypertension.* 2007;49(3):704-11. doi:10.1161/01.HYP.0000253258.36141.c7.
21. Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, et al. The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2005;16(3):120-6. doi:10.1016/j.tem.2005.02.003.
22. Giacchetti G, Turchi F, Boscaro M, et al. Management of primary aldosteronism: its complications and their outcomes after treatment. *Curr Vasc Pharmacol.* 2009;7(2):244-9. doi:10.2174/157016109787455716.
23. Tsurutani Y, Sugisawa C, Ishida A, et al. Aldosterone excess may inhibit insulin secretion: A comparative study on glucose metabolism pre- and post-adrenalectomy in patients with primary aldosteronism. *Endocr J.* 2017;64(3):339-46. doi:10.1507/endocrj.EJ16-0500.
24. Watanabe D, Yatabe M, Ichihara A. Evaluation of insulin sensitivity and secretion in primary aldosteronism. *Clin Exp Hypertens N Y N.* 1993. 2016;38(7):613-7. doi:10.1080/10641963.2016.1182176.
25. American Diabetes Association. *Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.* *Diabetes Care.* 2010;33 Suppl 1(Suppl 1):S62-9. doi:10.2337/dc10-S062.
26. Nayyar M, Lastra G, Acevedo CM. Mineralocorticoids and cardiovascular disease in females with insulin resistance and obesity. *Curr Hypertens Rep.* 2018;20(10):88. doi:10.1007/s11906-018-0887-6.
27. Gastaldelli A, Gaggini M, DeFronzo RA. Role of Adipose Tissue Insulin Resistance in the Natural History of Type 2 Diabetes: Results From the San Antonio Metabolism Study. *Diabetes.* 2017;66(4):815-22. doi:10.2337/db16-1167.
28. Schütten MTJ, Houben AJHM, de Leeuw PW, et al. The Link Between Adipose Tissue Renin-Angiotensin-Aldosterone System Signaling and Obesity-Associated Hypertension. *Physiology.* 2017;32(3):197-209. doi:10.1152/physiol.00037.2016.
29. Briones AM, Nguyen Dinh Cat A, Callera GE, et al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertens Dallas Tex.* 1979. 2012;59(5):1069-78. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.190223.