

УДК 616.12-008.464
DOI: 10.35693/2500-1388-2020-5-2-88-92

Показатели гуморальной регуляции системы кровообращения у больных с ожирением

Т.С. Залетова, С.А. Дербенева, Т.Б. Феофанова, А.А. Кацуба

Аннотация

Цель – исследовать показатели гуморальной регуляции кровообращения у пациентов с ожирением как предикторов развития ХСН.

Материал и методы. Было проведено обследование двух групп по 40 пациентов: группа 1 – пациенты с индексом массы тела до 40 кг/м² (ожирение I–II степени), группа 2 – пациенты с индексом массы тела свыше 40 кг/м² (ожирение III степени), в анамнезе которых отсутствуют сердечно-сосудистые события. Исследование проводилось путем определения концентрации компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также определения уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP).

Результаты. Концентрация альдостерона в крови пациентов из первой группы составила 58,9 [54,9; 73,8] пг/мл, что соответствует верхней границе нормы (10–60 пг/мл). Во второй группе концентрация альдостерона составила 79,5 [64,5; 90,1] пг/мл, что превышает показатели первой группы пациентов на 25,9% и на 24,5% – норму (при $p < 0,05$). Статистически значимые различия были получены как по средним значениям концентрации альдостерона плазмы, так и по абсолютному количеству пациентов, показатели альдостерона плазмы которых превышали норму. Доля таких пациентов составила 46,2% в первой группе (ожирение I–II степени) и 85,7% среди пациентов второй группы (ожирение III степени). Вместе с тем концентрации ангиотензина II и ренина не превышала норму в обеих исследуемых группах. Концентрация NT-proBNP для пациентов из первой группы составляла 23,7 [10,6; 23,6] пг/мл, для пациентов из второй группы аналогичный показатель составил 138,0 [121,5; 145,9] пг/мл. Расчет корреляционных связей показывает тесную корреляцию концентраций альдостерона с концентрацией NT-proBNP ($r = 0,74$, $p < 0,05$) для обеих групп пациентов.

Заключение. Концентрацию альдостерона плазмы можно считать предиктором СН.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, альдостерон, сердечная недостаточность, ожирение.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования

Залетова Т.С., Дербенева С.А., Феофанова Т.Б., Кацуба А.А. Показатели гуморальной регуляции системы кровообращения у больных с ожирением. Наука и инновации в медицине. 2020;5(2):88-92. doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-2-88-92

ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» (Москва, Россия)

Сведения об авторах

Залетова Т.С. – научный сотрудник отделения персонализированной терапии и диетологии. ORCID: 0000-0002-3492-1778

Дербенева С.А. – к.м.н., старший научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой патологии. ORCID: 0000-0003-1876-1230

Феофанова Т.Б. – научный сотрудник отделения персонализированной терапии и диетологии. ORCID: 0000-0002-6271-7037

Кацуба А.А. – ординатор отделения сердечно-сосудистой патологии. ORCID: 0000-0002-4616-1825

Автор для переписки

Залетова Татьяна Сергеевна

Адрес: Клиника питания, Каширское шоссе, 21, г. Москва, Россия, 115446.

E-mail: Tatyana.zaletova@ya.ru

Тел.: +7 (963) 654 26 07.

СН – сердечная недостаточность; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; АТ II – ангиотензин II; АТФ – аденозинтрифосфорная кислота; ИР – инсулинорезистентность; АФК – активная форма кислорода; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ЛЖ – левый желудочек; ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление; ШОКС – шкала оценки клинического состояния.

Рукопись получена: 04.04.2020

Рецензия получена: 10.05.2020

Решение о публикации принято: 16.05.2020

Indicators of humoral regulation of the circulatory system in obese patients

Tatyana S. Zaletova, Svetlana A. Derbeneva, Tatyana B. Feofanova, Andrei A. Katsuba

Abstract

Objectives – to study the indicators of humoral regulation of circulatory system in obese patients as the predictors of CHF development.

Materials and methods. Two groups of 40 patients were formed: the first group consisted of patients with I or II grades obesity with BMI of up to 40 kg/m², the second group included patients with grade III obesity with BMI of over 40 kg/m². None of the selected patients had a history of cardiovascular events. The concentration value of renin-angiotensin-aldosterone system components and

level of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-pro-BNP) was determined.

Results. Aldosterone level in grade I–II obese patients was close to normal upper border: 58.9 [54.9; 73.8] pg/ml (normal range is 10–60 pg/ml), while in patients with grade III obesity it was 79.5 [64.5; 90.1], which is 25.9% higher than in patients of the first group and 24.5% higher above the normal level ($p < 0.05$). These two groups was significantly different not only in average plasma aldosterone level, but in absolute number of patients with

hyperaldosteronism, whose number accounted for 46.2% in grades I or II obese patients and 85.7% among patients with grade III obesity. Plasma renin level and angiotensin II levels in both groups was within the normal range. NT-proBNP level in the first group was 23.7 [10.6; 23.6] pg/ml, in the second group – 138.0 [121.5; 145.9] pg/ml, which is 5.8 times higher ($p = 0.001$). In both groups of patients, the correlation analysis showed that aldosterone and NT-proBNP levels are closely related ($r = 0.74$, $p < 0.05$).

Conclusion. This study suggests that aldosterone level can be used as a predictor of HF.

Keywords: renin-angiotensin-aldosterone system, aldosterone, heart failure, obesity.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Zaletova TS, Derbeneva SA, Feofanova TB, Katsuba AA. Indicators of humoral regulation of the circulatory system in obese patients. *Science & Innovations in Medicine*. 2020;5(2):88-92. doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-2-88-92

Federal research center of nutrition, biotechnology and food safety (Moscow, Russia).

Information about authors

Tatyana S. Zaletova – researcher, Department of Personalized therapy and dietetics. ORCID: 0000-0002-3492-1778

Svetlana A. Derbeneva – PhD, Senior researcher, Department of Cardiovascular pathology. ORCID: 0000-0003-1876-1230

Tatyana B. Feofanova – PhD, researcher, Department of Personalized therapy and dietetics. ORCID: 0000-0002-6271-7037

Andrei A. Katsuba – resident of the Department of Cardiovascular pathology. ORCID: 0000-0002-4616-1825

Corresponding Author

Tatyana S. Zaletova

Address: Nutrition Clinics, 21 Kashirskoye shosse, Moscow, Russia, 115446.

E-mail: Tatyana.zaletova@ya.ru

Phone: +7 (963) 654 26 07.

Received: 04.04.2020

Revision Received: 10.05.2020

Accepted: 16.05.2020

ВВЕДЕНИЕ

Главенствующей концепцией развития сердечной недостаточности (СН) является избыточная активация симпатoadреналовой [1] и ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) систем. Ангиотензин II (АТ II), альдостерон и ренин напрямую либо опосредованно являются ключевыми факторами патогенеза фиброза и апоптоза миокарда. Процесс апоптоза регулируется с помощью АТ II: повышается проницаемость эндотелия коронарных артерий под воздействием АТ II, который образуется в миокарде под влиянием тканевой РААС. Вследствие этого ускоряется диффузия ростовых факторов к месту их действия. Таким образом, АТ II опосредованно регулирует процессы апоптоза, активирует митогены, факторы роста, продукцию цитокинов, альдостерона, вазопрессина и эндотелина [2], участвуя в ремоделировании сердца.

Доказанным в ряде работ [3, 4, 5] считается процесс снижения синтеза оксида азота (NO) в эндотелиальных клетках и аденозинтрифосфорной кислоты (АТФ) в миокарде вследствие повышения уровней АТ II и альдостерона и развития инсулинорезистентности (ИР) на фоне ожирения [6, 7, 8, 9, 10].

На настоящий момент по крайней мере два механизма могут объяснять взаимодействие РААС с жировой тканью. Первый – инкретация жировой тканью ангиотензиногена и некоторых других гуморальных компонентов РААС. Второй – повышение уровня неэстерифицированных жирных кислот у пациентов с избыточной массой тела провоцирует инкрецию альдостерона независимо от ренина [11]. АТ II и альдостерон стимулируют также выработку активных форм кислорода (АФК) в тканях организма, включая миокард, усиливая тем самым окислительный стресс [12].

Также существенное значение в регуляции тканевых процессов миокарда имеет альдостерон, описание системных эффектов которого сформулировано в теории «новой биологии альдостерона» [13]. Избыток альдостерона служит основой для двух главных паттернов патогенеза. Во-первых, он является одним из механизмов атерогенеза, реализация которого происходит за счет постепенного развития дисфункции эндотелия, системного

воспаления и повышения коагуляции с одновременным снижением биодоступности NO (стимулируется ингибитор активатор плазминогена). Во-вторых, совместное снижение содержания N-концевого пептида коллагена III типа вместе с активацией профибротического цитокина TGF-beta и формирование ригидной стенки ЛЖ запускают процесс прогрессирующего фиброза миокарда. Таким образом, патологическое ремоделирование сердца с исходом в виде хронической сердечной недостаточности (ХСН) становится следствием сочетания процессов фиброза матрикса миокарда с нарушением его кровоснабжения.

Альдостерон, влияя на внутриклеточный баланс электролитов кардиомиоцитов, значительно ускоряет их гибель, одновременно стимулируя синтез коллагена фибробластами. Следствием такого воздействия становятся фиброз миокарда, повышение ригидности стенки левого желудочка (ЛЖ), диастолическая дисфункция миокарда, нарушение его проводимости и в итоге апоптоз. Суммарное воздействие всех этих процессов провоцирует возникновение и развитие сердечной недостаточности, увеличение электрической гетерогенности миокарда, что в свою очередь является главным механизмом re-entry и повышением вероятности возникновения различных нарушений ритма сердца.

ЦЕЛЬ

Исследовать показатели гуморальной регуляции кровообращения у пациентов с ожирением как предикторов развития ХСН.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 2 группы по 40 пациентов с ожирением: первая группа – пациенты с ожирением I и II степени (ИМТ до 40 кг/м²), вторая группа – пациенты с ожирением III степени (ИМТ более 40 кг/м²). Гендерный состав, а также средний возраст пациентов представлен в **таблице 1**. Все пациенты подписали информированное согласие.

Пациенты проходили отбор для исследования по следующим параметрам: индекс массы тела, ИМТ ≥ 30 кг/м², отсутствие в анамнезе сердечно-

Степень ожирения	Средний ИМТ, кг/м ²	Численность n (доля, %)	Мужчины n (доля, %)	Женщины n (доля, %)	Средний возраст, лет (M±SE)
Ожирение I–II степени	35,9±1,1	40 (22,7%)	20 (50,0%)	20 (50,0%)	60,5±10,1
Ожирение III степени	45,2±0,4	40 (32,5%)	26 (65,0%)	14 (35,0%)	64,9±11,0
Всего		80	46 (57,5%)	34 (42,5%)	62,7±8,3

Таблица 1. Половой состав и средний возраст пациентов в зависимости от индекса массы тела

Table 1. Gender composition and average age of patients depending on body mass index

сосудистых событий, таких как инфаркт миокарда и ОНМК. В исследование не отбирались пациенты с сахарным диабетом, хронической болезнью почек (с любым патогенезом), ишемической болезнью сердца и перенесенными ранее сердечно-сосудистыми событиями.

Артериальная гипертензия 1–3 степени была выявлена у 83,8% пациентов из первой группы и у 87,1% пациентов второй группы при удовлетворительной медикаментозной коррекции.

Был проведен сравнительный анализ маркеров системы гуморальной регуляции кровообращения (исследовались и оценивались показатели РААС – ренин, альдостерон, АТ II), а также анализ клинических и лабораторных маркеров СН (тест с 6-минутной ходьбой, шкала оценки клинического статуса ШОКС в модификации В.Ю. Мареева, показатель уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида плазмы крови).

Сбор анамнеза, жалоб, процесс физикального осмотра пациентов проводился согласно стандартным методикам. Оценка клинического статуса пациентов с СН проводилась с помощью шкалы ШОКС в модификации В.Ю. Мареева (таблица 2).

Опрос и исследования пациента проходили согласно представленной выше таблице. В истории болезни

Одышка: • 0 – нет, • 1 – при нагрузке, • 2 – в покое.	Хрипы в легких: • 0 – нет, • 1 – нижние отделы (до 1/3), • 2 – до лопаток (до 2/3), • 3 – над всей поверхностью легких.
Изменилась ли за последнюю неделю масса тела: • 0 – нет, • 1 – есть.	Ритм галопа: • 0 – нет, • 1 – есть.
Жалобы на перебои в работе сердца: • 0 – нет, • 1 – есть.	Печень: • 0 – не увеличена, • 1 – до 5 см, • 2 – более 5 см.
В каком положении находится в постели: • 0 – горизонтально, • 1 – с приподнятым головным концом (2 подушки), • 2 – плюс просыпается от удушья, • 3 – сидя.	Отеки: • 0 – нет, • 1 – пастозность, • 2 – отек, • 3 – анасарка.
Набухшие шейные вены: • 0 – нет, • 1 – лежа, • 2 – стоя.	Уровень систолического АД: • 0 – > 120, • 1 – 100–120, • 2 – < 100 мм рт. ст.

Таблица 2. Шкала оценки клинического состояния (ШОКС) (модификация В.Ю. Мареева, 2000)

Table 2. Scale for assessment of clinical condition (modified by V.Yu. Mareev, 2000)

отмечалось число баллов за каждый пункт, которые затем суммировались. Результаты опроса пациента интерпретировались следующим образом: 0 баллов – полное отсутствие признаков ХСН; I ФК ≤ 3 баллов; II ФК 4–6 баллов; III ФК 7–9 баллов; IV ФК > 9 баллов.

Тест с 6-минутной ходьбой состоит в оценке расстояния, которое способен пройти пациент за 6 минут: 1 ФК ХСН пациент преодолел расстояние от 426 до 550 м; 2 ФК ХСН – от 301 до 425 м; 3 ФК ХСН – от 150 до 300 м; 4 ФК ХСН – менее 150 м.

Было произведено исследование уровня компонентов РААС: концентрация ренина исследовалась набором фирмы USCN Life Sciences Inc (Китай), выдающим результат в пг/мл; концентрация ангиотензина II исследовалась набором Peninsula Laboratories (США), выдающим результат в нг/мл; концентрация альдостерона исследовалась набором фирмы Diagnostics Biochem Canada Inc (Канада), выдающим результат в пг/мл.

Концентрация уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) исследовалась методом иммуноферментного анализа (ELISA – enzym-linked immunosorbent assay). Обработка результатов, а также построение калибровочной кривой проводились вертикальным спектрофотометром Sunrise фирмы TECAN (Австрия).

NT-proBNP стабилен и остается пригодным для анализа в течение 3 дней при температуре 20–25°C, 6 дней при температуре 2–8°C и 12 месяцев температуры при -20°C, а также выдерживает 5 замораживаний. Преаналитические дефекты сыворотки, такие как гемолиз, иктеричность, хилезность, не оказывают влияния на анализ NT-proBNP. Концентрация NT-proBNP тест-системой проводится как в сыворотке, так и в гепаринизированной плазме. Исходили из предположения, что при уровне NT-proBNP 125 пг/мл и выше вероятность наличия сердечной недостаточности (в

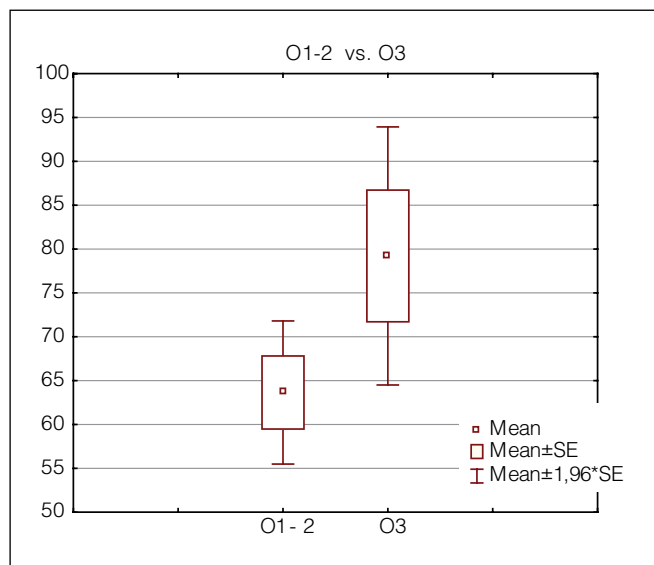
Показатели	Больные с ожирением I–II степени	Больные с ожирением III степени	Норма
Альдостерон, пг/мл	58,9 [54,9; 73,8]	79,5 [64,5; 90,1]*	10,0–60,0
Ренин, пг/мл	23,2 [10,9; 51,8]	22,4 [11,2; 39,8]	4,0–37,5
Ангиотензин II, пг/мл	17,95 [17,58; 18,53]	18,54 [18,25; 81,83]	11–88
Проба с 6-минутной ходьбой, м, M±SD (% от нормы)	419,4±88,8* (86,1% от нормы)	290±73,6* (69,8% от нормы)	Более 550
Балл по ШОКС, M±SD	5,3 [4,0; 6,6]*	7,4 [5,5; 9,3]*	<1
NT-proBNP, пг/мл, Median [Q25%; Q75%]	23,7 [10,6; 23,6]	138,0 [121,5; 145,9]	<125

Примечание 1. Различия статистически достоверны при p<0,05.

Примечание 2. NT-proBNP – N-концевой предшественник мозгового натрийуретического пептида; Median – медиана значений; Q25% и Q75% – 25-й и 75-й перцентили.

Таблица 3. Показатели РААС и клиничко-лабораторные маркеры СН у больных с ожирением

Table 3. RAAS indicators and clinical and laboratory markers of HF in obese patients



Примечание. О 1–2 – ожирение I–II степени, О 3 – ожирение III степени.

Рисунок 1. Содержание альдостерона в плазме крови больных с ожирением (пг/мл).

Figure 1. Plasma aldosterone level in obese patients (pg/ml).

виде наличия либо развития нарушений насосной функции сердца) становится существенной.

Полученные в исследовании данные обработаны с помощью методов системного статистического анализа с использованием программ Statistica 10.0.

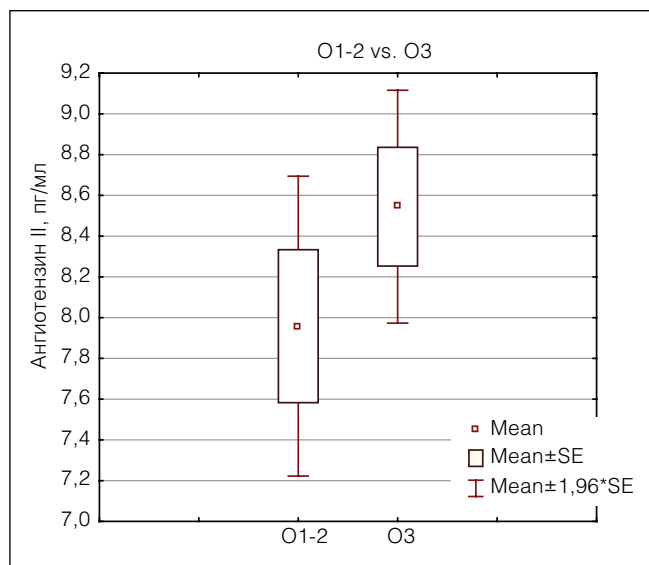
РЕЗУЛЬТАТЫ

Определение концентрации альдостерона в плазме крови пациентов выявило гиперальдостеронизм у большинства из них. Кроме того, была выявлена прямая зависимость между степенью ожирения и концентрацией альдостерона плазмы крови (**таблица 3**). У пациентов с ожирением I–II степени уровень альдостерона составил 58,9 [54,9; 73,8] пг/мл (норма 10–60 пг/мл), у пациентов с ожирением III степени составил 79,5 [64,5; 90,1], на 25,9% превысив аналогичный показатель первой группы и на 24,5% превысив норму (при $p < 0,05$). Распределение показателей отражено на **рисунке 1**.

Детальный анализ вышеперечисленных показателей выявил статистически значимые различия как по средним значениям альдостерона плазмы, так и по абсолютному количеству пациентов, страдающих гиперальдостеронизмом.

Концентрация в плазме крови ренина для пациентов обеих групп находилась в пределах нормы. Уровень ренина у пациентов с ожирением I–II степени составил 23,2 [10,9; 51,8] пг/мл, у пациентов с ожирением III степени – 22,4 [11,2; 39,8] пг/мл (при референсных значениях лаборатории – 4,0–37,5 пг/мл). Различия между двумя группами пациентов были статистически не значимы ($p > 0,05$).

Также статистически не значимыми были различия в содержании ангиотензина II у пациентов двух групп (**рисунк 2**): уровень ангиотензина II у пациентов с ожирением I–II степени составил 17,95 [1,58; 18,53] пг/мл, а у пациентов с ожирением III составил 18,54 [18,25; 18,83] пг/мл.



Примечание. О 1–2 – ожирение I–II степени, О 3 – ожирение III степени.

Рисунок 2. Содержание ангиотензина II в плазме крови больных с различной степенью ожирения.

Figure 2. Angiotensin II plasma level in patients with various degrees of obesity.

Избыточная активность альдостерона провоцирует возникновение периферических отеков и застоя по малому кругу кровообращения, что в совокупности с дисфункцией ЛЖ составляет клинический синдром ХСН у пациентов с ожирением. Такой результат соответствует как данным клинических проявлений хронической сердечной недостаточности по ШОКС, так и пробы с 6-минутной ходьбой и концентрацией NT-proBNP плазмы крови. Оценка результатов данных, полученных в ходе теста с 6-минутной ходьбой для пациентов с ИМТ < 40 кг/м², показала расстояние в $419,4 \pm 88,8$ м (86,1% от нормы), а для пациентов с ИМТ > 40 кг/м² – $290 \pm 73,6$ м (69,8% от нормы), различия между группами достоверны при $p = 0,0012$. Среднее количество баллов по шкале ШОКС у пациентов с I–II степенью ожирения составило 5,3 [4,0; 6,6], что соответствует II ФК ХСН; у пациентов с III степенью ожирения – 7,4 [5,5; 9,3] балла, что соответствует III ФК ХСН. Уровень NT-proBNP у пациентов из первой группы составлял 23,7 [10,6; 23,6] пг/мл, у пациентов из второй группы – 138,0 [121,5; 145,9] пг/мл, что превышает норму в 5,8 раза ($p = 0,001$).

Анализ корреляционных связей выявил тесную взаимосвязь между концентрацией альдостерона плазмы крови и концентрацией NT-proBNP ($r = 0,74$, $p < 0,05$), средней силы корреляцию с баллами по шкале ШОКС ($r = 0,54$, $p < 0,05$) и с результатами пробы с 6-минутной ходьбой ($r = 0,61$, $p < 0,05$). Это позволяет считать концентрацию альдостерона плазмы крови предиктором СН.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные, полученные в ходе работы, показывают «дозозависимую» связь между ожирением у пациентов и концентрацией альдостерона плазмы крови – концентрация альдостерона возрастает совместно с увеличением степени ожирения.

Высокие цифры отношений альдостерона к ренину и альдостерона к ангиотензину-II позволяют с высокой степенью вероятности говорить о значимости ангиотензин-независимых путей активации синтеза альдостерона надпочечниками. Стимуляторами синтеза альдостерона могут выступать эндотелин, норадреналин, кортизол, АКТГ, вазопрессин, гистамин, серотонин, дофамин, простагландины, гиперкалиемия и другие. У пациентов с ожирением лавинообразно повышаются многие факторы из перечисленных выше, что говорит о необходимости дополнительных исследований в области нейрогормональных взаимодействий и причинно-следственных механизмов развития вторичной гиперальдостеронемии у пациентов с ожирением.

Таким образом, данные, полученные в результате исследования, становятся особенно актуальными в связи с так называемой «новой биологией» альдостерона. Согласно ей, альдостерону придается большое значение как фактору развития следующих патологических эффектов: патологического фиброза, в конечном счете ведущего к ремоделированию миокарда; эндотелиальной дисфункции; процессов воспаления и тканевого повреждения; гиперкоагуляции; проаритмогенного действия и некоторых других. Анализ полученных в ходе настоящего исследования данных позволил с высокой

долей вероятности утверждать, что в основе многих кардиальных осложнений для пациентов с ожирением лежит индукция вторичного гиперальдостеронизма.

■ ВЫВОДЫ

1. У 46,2% пациентов с ожирением I–II степени и 85,7% пациентов с ожирением III степени выявляется повышение концентрации альдостерона плазмы крови при нормальных значениях концентрации ренина и умеренном повышении концентрации ангиотензина II.

2. Пациенты с ИМТ > 40 кг/м², а также страдающие морбидным ожирением, отличаются достоверно более высоким средним уровнем концентрации плазменного альдостерона (на 25,9%, $p < 0,05$) по сравнению с пациентами с ИМТ < 40 кг/м².

3. Выявлена тесная корреляция между концентрациями альдостерона плазмы крови и концентрацией NT-proBNP ($r = 0,74$, $p < 0,05$), а также степенью выраженности СН по шкале ШОКС ($r = 0,54$, $p < 0,05$), что позволяет считать уровень альдостерона плазмы предиктором развития ХСН у пациентов с ожирением. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Arutyunov GP. Therapy of heart failure. Is the choice of the first drug always determined? *Russkiy meditsinskiy zhurnal*. 2006;2:137–142. (In Russ.). [Арутюнов Г.П. Терапия ХСН. Всегда ли детерминирован выбор первого препарата? *Русский медицинский журнал*. 2006;2:137–142].
2. Vogt B, Bochud M, Burnier M. The association of aldosterone with obesity-related hypertension and the metabolic syndrome. *Seminars in nephrology*. 2007;27(5):529–537. doi: 10.1016/j.semnephrol.2007.07.009
3. Lastra G, Habibi J, Whaley-Connell A, et al. Direct renin inhibition improves systemic insulin resistance and skeletal muscle glucose transport in a transgenic rodent model of tissue renin overexpression. *Endocrinology*. 2009;150(6):2561–2568. doi: 10.1210/en.2008-1391
4. Pulakat L, DeMarco V, Arthanari S, et al. Adaptive mechanisms to compensate for overnutrition-induced cardiovascular abnormalities. *American journal of physiology-regulatory, integrative and comparative physiology*. 2011;301(4):885–895. doi: 10.1152/ajpregu.00316.2011
5. Tasic I, Lovic D. Hypertension and cardiometabolic disease. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2018;1(10):166–174.
6. Chen B, Chen X, Liu C, et al. Huang Y Co-expression of Akt1 and Wnt11 promotes the proliferation and cardiac differentiation of mesenchymal stem cells and attenuates hypoxia/reoxygenation-induced cardiomyocyte apoptosis. *Biomed Pharmacother*. 2018;108:508–514. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.047
7. Steinbusch L, Luiken J, Vlasblom R, et al. Absence of fatty acid transporter CD36 protects against Western-type diet-related cardiac dysfunction following pressure overload in mice. *American journal of physiology-endocrinology and metabolism*. 2011;301(4):618–627. doi: 10.1152/ajpendo.00106.2011
8. Zhou X, Ma L, Habibi J, et al. Nebivolol improves diastolic dysfunction and myocardial remodeling through reductions in oxidative stress in the Zucker obese rat. *Hypertension*. 2010;55(4):880–888. doi: 10.1161/hypertensionaha.109.145136
9. Malhotra J, Kaufman R. ER Stress and Its Functional Link to Mitochondria: Role in Cell Survival and Death. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2011;3(9):004424. doi: 10.1101/cshperspect.a004424
10. Chakrabarti A, Chen A, Varner J. A review of the mammalian unfolded protein response. *Biotechnology and Bioengineering*. 2011;108(12):2777–2793. doi: 10.1002/bit.23282
11. Donald F, Behan SHC. Obesity and overweight fact sheet N°311. WHO-2012. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>. Accessed 19.02.2020
12. Alpert M. Obesity cardiomyopathy: pathophysiology and evolution of the clinical syndrome. *The American journal of the medical sciences*. 2001;321(4):225–236. doi: 10.1097/00000441-200104000-00003
13. Dudenbostel T, Ghazi L, Liu M, et al. Body mass index predicts 24-hour urinary aldosterone levels in patients with resistant hypertension. *Hypertension*. 2016;68(4):995–1003. doi: 10.1161/hypertensionaha.116.07806