

Возрастные особенности гормонально-метаболического дисбаланса у юношей и взрослых мужчин с ожирением

Проф. Н.П. ГОНЧАРОВ¹, д.м.н. Г.В. КАЦИЯ^{1*}, проф. А.Ф. ВЕРБОВОЙ², к.м.н. Е.В. МИТРОШИНА²

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва; ²ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», Самара, Россия

Исследовали особенности гормонально-метаболических изменений у юношей и молодых мужчин в зависимости от времени манифестации ожирения — в подростковом периоде или в зрелом возрасте. Установлено, что независимо от времени манифестации ожирения более чем у 40% юношей и взрослых мужчин с ожирением формируется выраженный дефицит тестостерона (Me тестостерона в пределах 11,2—11,7 нмоль/л.). Основная масса (60—80%) пациентов с дефицитом тестостерона аккумулируется в подгруппах с метаболическим синдромом (МС). У юношей и мужчин с дебютом ожирения в подростковом периоде развивается более выраженное повышение уровня инсулина натощак и индекса HOMA, чем у мужчин с дебютом ожирения в зрелом возрасте. Только у юношей и мужчин с ожирением, дебютировавшим в подростковом периоде, содержание альдостерона и кортизола значимо выше, чем у сверстников. В отличие от пациентов с дебютом ожирения в зрелом возрасте, у этой группы пациентов уровень альдостерона и кортизола смещается к верхней границе референсных интервалов.

Ключевые слова: ожирение, тестостерон, инсулин, альдостерон, кортизол, ДГЭАС.

The age-specific peculiarities of hormonal and metabolic imbalance in the young and adult men with obesity

N.P. GONCHAROV¹, G.V. KATSIYA^{1*}, A.F. VERBOVOY², E.V. MITROSHINA²

¹Endocrinology research Centre, Moscow, Russian Federation; ²Samara State Medical University, Samara, Russia

The objective of the present study was to elucidate the peculiar features of hormonal and metabolic imbalance in the young and adult men depending on the time of obesity manifestation, that is in adolescence or in the mature age. It was shown that over 40% of the young and adult men with obesity developed the well-apparent testosterone deficiency regardless of the time of obesity manifestation (Me 11.2—11.7 nmol/l). The overwhelming majority of the patients showing testosterone deficiency (60—80%) made up subgroups with metabolic syndrome (MS). The young and adult men in whom obesity began to develop in adolescence exhibited a more pronounced increase of fasting blood insulin level and HOMA-IR index than the men who developed obesity in the adulthood. Only in both young and adult men who began to develop obesity in adolescence, the blood aldosterone and cortisol levels were higher than in the age-matched normal subjects. These men, unlike those with obesity starting to develop in the adulthood, had the blood aldosterone and cortisol levels shifted to the upper limit of the reference values,

Keywords: obesity, testosterone, insulin, aldosterone, cortisol, DHEA.

doi: 10.14341/probl201561330-36

Согласно последним исследованиям ВОЗ, свыше 1,5 млрд человек в развитых и развивающихся странах имеют избыточную массу тела, а более 50 млн страдают ожирением. Особую озабоченность вызывает нарастающая распространенность ожирения среди детей и подростков [1, 2]. В 2007 г. распространенность ожирения в этих возрастных группах превышала показатели 1970 г. в 9—10 раз. Аналогичная закономерность характерна и для Российской Федерации. По данным Института детской эндокринологии ЭНЦ, распространенность ожирения среди детей в сельской местности составляет 5,5%, а в городах достигает 8,5%. Естественно, ожирение у детей влечет за собой как краткосрочные, так и долгосрочные проблемы со здоровьем, включая соматическое и психоэмоциональное развитие. Ожирение также является фактором риска развития

сахарного диабета, сердечно-сосудистой патологии и других заболеваний в зрелом возрасте.

Причины и патогенез ожирения во многом остаются неясными, что затрудняет разработку эффективных методов его лечения и профилактики. Ожирение приводит к формированию метаболического синдрома (МС) с полным кластером его компонентов — гипертензией, инсулинорезистентностью, дислипидемией и гипергликемией. Жировая ткань является важнейшим эндокринным органом, вырабатывающим большое количество биологически активных молекул — адипокинов, действующих как паракринно, так и на системном уровне, посылая сигналы в гипоталамические структуры мозга о состоянии энергетического гомеостаза организма. Эпидемиологические исследования показывают, что почти половина взрослых людей с избыточной

массой тела имели излишнюю массу тела в детстве, а $\frac{2}{3}$ детей с ожирением переходят в группу молодых людей с ожирением [3, 4].

Ожирение у детей в пубертатном возрасте наиболее часто связано с развитием нейроэндокринного синдрома возрастной перестройки организма, который в отечественной литературе описывается как пубертатно-юношеский диспитуитаризм (ПЮД), или гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП) [1, 2]. В период полового созревания у детей активируется система гипоталамус—гипофиз—гонады, усиливается секреция надпочечниковых андрогенов, гормона роста и ИФР-1, снижается чувствительность к инсулину и развивается компенсаторная гиперинсулинемия. Последняя подавляет синтез глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), что повышает концентрацию биодоступного тестостерона (Т). В норме физиологическая инсулинорезистентность исчезает по завершении периода полового созревания [5]. Однако у детей с ожирением в пубертатном периоде развивается более выраженная инсулинорезистентность, а компенсаторная гиперинсулинемия сохраняется и после завершения пубертатного периода [6]. У молодых мужчин с различной степенью ожирения уже в возрасте 20—40 лет более чем в 30% случаев наблюдается дефицит Т [7]. Можно предполагать, что выраженное накопление жировой ткани в подростковом периоде в дальнейшем усугубляет развитие гормонально-метаболической дисфункции юношей и взрослых молодых людей.

В задачу данного исследования входило выявление особенностей кластера гормонально-метаболических изменений у юношей и взрослых мужчин с манифестацией ожирения в подростковом возрасте, а также у паритетных по возрасту мужчин с манифестацией ожирения в зрелом возрасте.

Материал и методы

В исследование были включены 192 мужчины в возрасте 17—45 лет, из них 125 с ожирением и 67 без ожирения, которые составили группу сравнения. Среди пациентов с учетом возраста и длительности ожирения были выделены три группы: 1-я группа — 38 пациентов юношеского возраста (17—22 года), у которых ожирение развилось в подростковом периоде (в 10—14 лет); 2-я группа — 28 взрослых мужчин (23—41 год), у которых ожирение также развивалось в подростковом периоде; 3-я группа — 59 взрослых мужчин (23—45 лет) с манифестацией ожирения в зрелом возрасте. Мужчины без ожирения были сгруппированы по возрастным категориям: группа юношеского возраста (18—22 года; $n=23$) и группа молодых мужчин (23—44 года; $n=44$), паритетных по возрасту пациентам с ожирением.

Пробы крови для исследования гормонального профиля брали в 08.30—10.30 ч и хранили до проведения анализов при температуре $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Содержание общего Т, кортизола и ЛГ в образцах сыворотки определяли методом усиленной хемилюминесценции с помощью автоматического анализатора Vitros Eci («Ortho-Clinical Diagnostics», «J&J», Великобритания). Определение ГСПГ, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭАС) и инсулина выполняли иммунохемилюминесцентным методом, на анализаторе Cobas e-411, фирмы «Roche».

Определение альдостерона проводили методом РИА (IMMUNOTECH, Франция).

Данные представлены медианой с 2,5- и 97,5-процентилями. Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро—Уилка. Для проверки статистических гипотез при анализе количественных признаков несвязанных групп использовали непараметрический критерий Манна—Уитни. Линейную связь между количественными параметрами определяли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали достоверными при $p<0,05$. Для статистической обработки использовали пакет прикладных программ Statistica 8.0 for Windows («StatSoft, Inc.»).

Результаты и обсуждение

1-я группа — пациенты юношеского возраста с манифестацией ожирения в подростковом периоде.

У пациентов 1-й группы показатели ИМТ и ОТ были значительно выше, чем у сверстников без ожирения (табл. 1). Из 38 обследованных пациентов этой группы у 5 выявлено нарушение гликемии натощак. У 25 (65%) пациентов регистрировалась артериальная гипертензия (21 — I, 2 — II и 2 — III стадия ГБ). Лечение пациентов до взятия биоматериала для исследования не проводилось.

У пациентов этой группы наблюдались выраженные изменения в содержании Т и ГСПГ. Медиана концентрации Т составила 11,7 нмоль/л (в контроле с 19,4 нмоль/л) (см. табл. 1). Более чем в 40% случаев содержание общего Т у них не достигло даже нижних значений референсного интервала (11—33 нмоль/л). Одновременно у пациентов этой группы регистрировалось и резкое снижение уровня ГСПГ (Ме 14,1 нмоль/л) по сравнению с контролем (Ме 31,2 нмоль/л). В 54% случаев содержание ГСПГ не достигало нижней границы нормальных значений (14,5—65,4 нмоль/л). Расчетный уровень свободного Т в крови был ниже, чем в контроле, но оставался в пределах референсных значений (93—853 пмоль/л). Различия в содержании ЛГ у юношей с ожирением и здоровых сверстников отсутствовали ($p=0,834$).

Медиана содержания инсулина у юношей с ожирением более чем в 2 раза превышала показате-

Таблица 1. Результаты обследования юношей с ожирением, дебютировавшим в пубертатном периоде, и юношей без ожирения

Показатель	С ожирением	Без ожирения	<i>p</i>
Возраст, годы	20 (17–22)	21 (18–22)	0,246
ИМТ, кг/м ²	35,1 (24,2–44,8)	22,6 (19,4–25)	0,0001
Окружность талии, см	115 (95–129)	75 (68–90)	0,0001
САД, мм рт.ст.	141 (110–152)	124 (100–130)	0,0001
ДАД, мм рт.ст.	87 (70–104)	72 (65–95)	0,0001
Тестостерон (Т), нмоль/л	11,7 (2,6–22,7)	19,4 (13,0–28,9)	0,0001
Расчетный св. Т, пмоль/л	343 (174–618)	449 (283–798)	0,000
ГСПГ, нмоль/л	14,1 (5,4–49,9)	31,2 (12,8–49,5)	0,001
ЛГ, мЕд/л	3,5 (1,9–7,2)	3,7 (1,9–7,9)	0,834
Инсулин, мкЕд/мл	13,2 (3,3–77)	6,6 (1,9–10,9)	0,001
Альдостерон, пмоль/л	337 (67–1471)	150 (59–781)	0,001
Кортизол, нмоль/л	340 (143–531)	275 (153–491)	0,025
ДГЭАС, мкмоль/л	8,9 (4,7–19,4)	9,9 (6,1–15,2)	0,241
НОМА	3,6 (0,7–17,1)	1,4 (0,4–2,3)	0,000

ли контрольной группы. В 30% случаев у юношей с ожирением концентрация инсулина была выше верхнего значения референсного интервала (2,5–25 мЕд/л). У них также более чем в 2,5 раза был повышен индекс НОМА, что указывает на снижение чувствительности к инсулину по сравнению со здоровыми сверстниками.

Уровень альдостерона у юношей с ожирением смещался в сторону верхних значений референсного интервала. У 64% пациентов данной группы содержание альдостерона превышало верхнюю квартиль уровня гормона здоровых сверстников (260 пмоль/л). При этом только три индивидуальных показателя выходили за пределы нормальных значений (90–760 пмоль/л).

Аналогичная ситуация была характерна и для кортизола. Все показатели оставались в пределах нормальных референсных значений (123–626 нмоль/л), но отмечалось их смещение в сторону увеличения. У 57% пациентов уровень кортизола превышал верхнюю квартиль (384 нмоль/л) содержания гормона у сверстников без ожирения.

Содержание в крови надпочечникового андрогена (ДГЭАС) варьировалось в пределах нормальных референсных значений (2,4–12,2 мкмоль/л) и практически не отличалось от здоровых сверстников (см. табл. 1).

У 24 (63%) из 38 пациентов юношеского возраста в соответствии с диагностическими критериями NCEP-АТР III был установлен диагноз МС. В подгруппе с МС содержание альдостерона и инсулина оказалось значительно выше, а содержание Т и ГСПГ — ниже, чем в подгруппе без МС (см. рисунок).

2-я группа — взрослые мужчины с манифестацией ожирения в подростковом периоде.

У пациентов 2-й группы регистрировались более высокие показатели ИМТ, ОТ, АД и глюкозы, чем в

паритетной по возрасту контрольной группе (табл. 2). Показатели Т и ГСПГ были ниже, а инсулина, индекса НОМА, альдостерона и кортизола — выше, чем в контрольной группе. Расчетные показатели Т по сравнению с контрольной группой имели тенденцию к снижению, но различия не достигали статистически значимого уровня. В показателях ДГЭАС значимые различия также отсутствовали.

У 21 (75%) из 28 пациентов с ожирением, дебютировавшим в подростковом возрасте, был диагностирован МС, на фоне которого отмечалось увеличение уровня инсулина и альдостерона и снижение содержания Т и ГСПГ (см. рисунок).

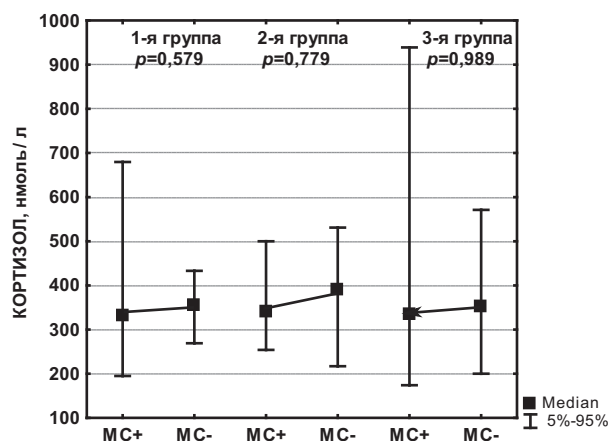
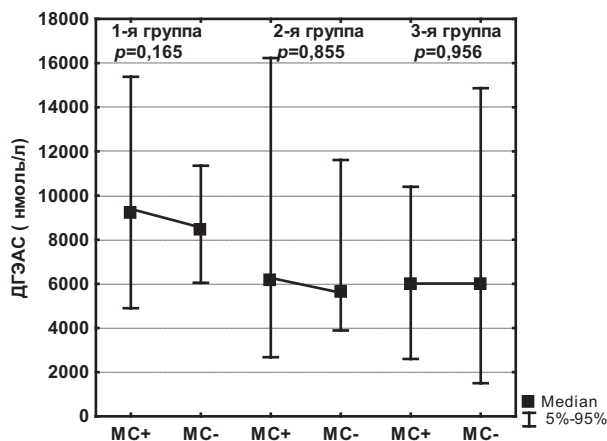
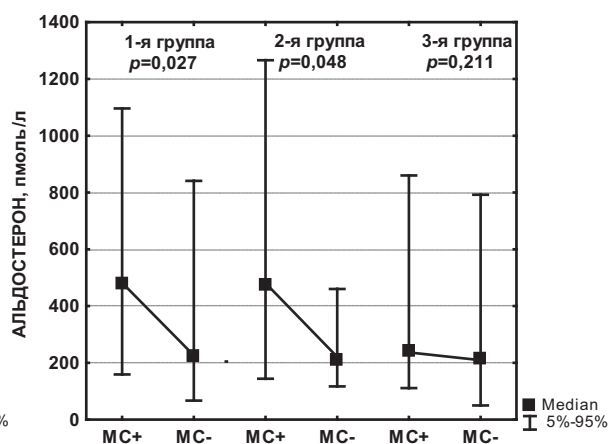
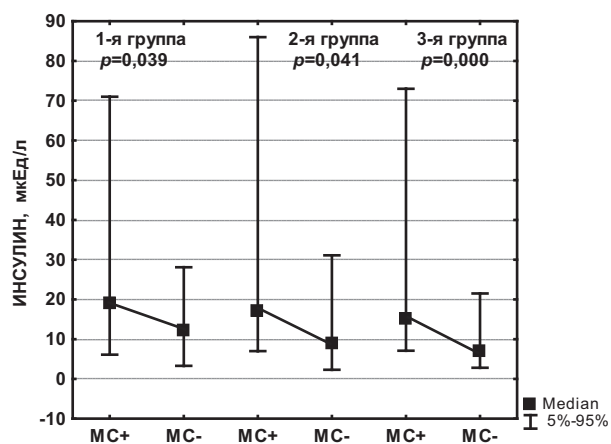
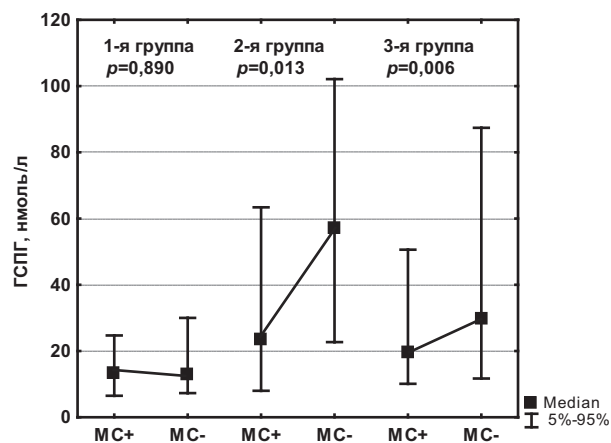
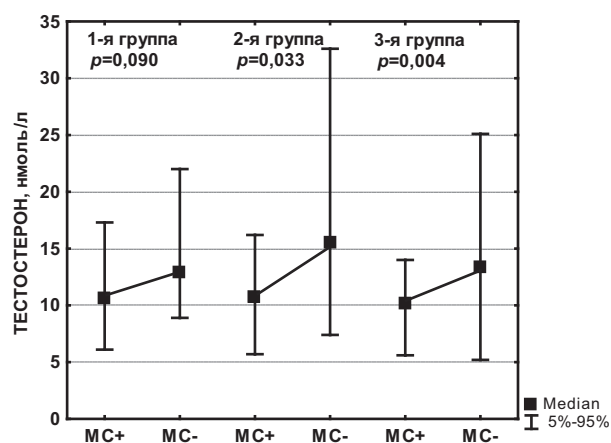
3-я группа — взрослые мужчин с манифестацией ожирения в зрелом возрасте.

У пациентов 3-й группы регистрировались более высокие показатели ИМТ, ОТ и АД, чем в паритетной по возрасту контрольной группе (табл. 2). Уровень Т и ГСПГ был ниже, а инсулина и индекса НОМА — выше, чем в контроле. Расчетные показатели свободного Т, как и во 2-й группе, имели тенденцию к снижению.

В концентрациях альдостерона и кортизола прослеживалась тенденция к повышению ($p=0,087$ и $p=0,061$ соответственно). По сравнению со здоровыми сверстниками содержание ДГЭАС в 3-й группе пациентов было снижено (см. табл. 2).

Частота встречаемости МС среди пациентов 3-й группы составила 47% (у 28 из 60). В данной группе, как и в предыдущих, у пациентов с МС отмечались высокие показатели инсулина и низкие показатели Т и ГСПГ (см. рисунок). Уровень альдостерона не зависел от наличия кортизола и ДГЭАС.

Как показали результаты анализа, риск развития МС у взрослых мужчин с ожирением, дебютировавшим в подростковом возрасте, значительно выше, чем у сверстников с дебютом ожирения в зрелом возрасте (точный критерий Фишера $p=0,011$).



Динамика уровня гормонов в зависимости от наличия метаболического синдрома.

1-я группа — пациенты юношеского возраста (17 лет — 22 года) с ожирением с подросткового периода; 2-я группа — взрослые мужчины (23—41 год) с ожирением с подросткового периода; 3-я группа — взрослые мужчины (23—45 лет) с дебютом ожирения в зрелом возрасте.

Таким образом, как у юношей, так и взрослых мужчин независимо от возраста дебюта ожирения регистрируется выраженное снижение содержания Т. Во всех трех группах его средний уровень практи-

чески находился на нижней границе референсного интервала. Это означает, что почти у половины (40—45%) юношей и взрослых мужчин с ожирением имеет место дефицит Т.

Таблица 2. Результаты обследования взрослых мужчин с ожирением с подросткового периода и с ожирением в зрелом возрасте

Показатель	С подросткового возраста (1)	В зрелом возрасте (2)	Группа сравнения без ожирения (3)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Возраст, годы	32 (23—41)	32 (24—45)	32,5 (23—44)	0,857	0,427	0,411
ИМТ, кг/м ²	34 (30,7—45,3)	31,4 (27,1—41,8)	24 (21—26)	0,013	0,000	0,000
ОТ, см	115 (100—146)	108 (95—134)	83,0 (70—97)	0,002	0,000	0,000
Глюкоза, ммоль/л	5,3 (4,1—12,3)	4,8 (3,0—6,4)	5,0 (4,4—5,7)	0,003	0,002	0,098
САД, мм рт.ст.	134 (110—178)	135 (110—170)	122 (105—130)	0,570	0,000	0,000
ДАД, мм рт.ст.	92 (75—114)	90 (72—120)	80 (65—88)	0,417	0,000	0,000
Т, ммоль/л	11,2 (2,7—32,7)	11,4 (5,2—26,1)	18,9 (12,4—33,7)	0,500	0,000	0,000
Расчетный св. Т, пмоль/л	272 (89—460)	263 (114—671)	348 (174—618)	0,317	0,099	0,072
ГСПГ, ммоль/л	24,8 (3,2—102)	22,6 (8,2—87)	34,8 (14,9—124)	0,246	0,014	0,000
Инсулин, мкЕд/мл	14,9 (2,3—107)	11 (2,8—73)	5,3 (1,9—10,9)	0,001	0,000	0,000
Альдостерон, пмоль/л	400 (90—1266)	234 (50—1036)	207 (63,5—504)	0,166	0,001	0,083
Кортизол, ммоль/л	351 (186—718)	331 (161—939)	305 (130—379)	0,766	0,017	0,061
ДГЭАС, мкмоль/л	6,3 (2,2—16,9)	5,9 (1,0—14,6)	7,4 (3,2—13,1)	0,675	0,150	0,011
НОМА	3,04 (0,55—13,5)	2,4 (0,49—14,7)	0,90 (0,37—2,63)	0,015	0,000	0,000

У юношей и взрослых мужчин с дебютом ожирения в подростковом возрасте содержание инсулина в крови повышается в большей степени, чем у взрослых мужчин с дебютом ожирения уже в зрелом возрасте. Аналогичные сдвиги наблюдаются и в отношении уровня альдостерона. В группах юношей и взрослых мужчин с дебютом ожирения в подростковом возрасте отмечается выраженная тенденция к повышению концентрации альдостерона по сравнению со взрослыми мужчинами с дебютом ожирения в зрелом возрасте. У пациентов всех трех групп повышение АД наблюдается в 60—75%. Показатели АД положительно коррелируют с уровнем инсулина ($R=0,270$; $p=0,006$) и отрицательно — с уровнем Т ($R=-0,325$; $p=0,002$); корреляция с содержанием альдостерона отсутствует ($R=0,092$; $p=0,345$).

У всех пациентов с ожирением регистрируется смещение показателей кортизола в сторону увеличения. При этом в 1-й и 2-й группах повышение достигает статистической значимости, а в 3-й (мужчины с дебютом ожирения в зрелом возрасте) проявляется тенденция к повышению этого показателя. У юношей и взрослых мужчин без ожирения верхняя квартиль содержания кортизола составляет в среднем 350 нмоль/л. Согласно нашим данным, при ожирении этот уровень повышен у 57% (юноши), 50% (взрослые мужчины с ожирением с детства) и 44% (взрослые мужчины с ожирением в зрелом возрасте) пациентов.

Обсуждение

С увеличением объема жировой ткани неизбежно повышается возможность образования кортизола вне надпочечников. Прежде всего это наблюдается в висцеральной жировой ткани за счет активации

ферментной системы 11β -гидроксидегидрогеназы 1-го типа, которая превращает кортизон в более активный глюкокортикоид — кортизол. Для жировой ткани характерна высокая плотность глюкокортикоидных рецепторов, и при увеличении в ней концентрации кортизола происходит усиленное формирование депо жировой ткани по висцеральному типу, увеличение ее объема с дальнейшим нарастанием инсулиновой резистентности. Необходимо также отметить, что кортизол, образующийся в адипоцитах, повышает активность 11β -гидроксидегидрогеназы 1-го типа, т.е. образуется замкнутый круг, обеспечивающий непрерывное увеличение объема висцеральной жировой ткани [8]. На клеточном уровне кортизол снижает эффекты инсулина с последующим развитием окислительного стресса [9].

В ряде клинических исследований зафиксировано повышение уровня альдостерона у больных с ожирением, особенно у пациентов с висцеральным ожирением [10—13]. При хроническом ожирении повышенная продукция альдостерона сопровождается водно-электролитным дисбалансом. Альдостерон в повышенной концентрации оказывает повреждающее действие на сердце, почки и кровеносные сосуды, и, как следствие, у больных формируется гипертензия, развивается фиброз сердечной ткани и эндотелиальная дисфункция, что приводит к тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы. Повышенный уровень альдостерона ассоциируется также с нарушением метаболизма глюкокортикоидов и инсулиновой резистентностью [14, 15].

Гипертензия у больных с ожирением во многом обусловлена повышенным уровнем альдостерона, что доказывается улучшением состояния пациентов при назначении блокаторов рецепторов альдостерона [16—18]. Кроме этого, у больных с повышенным

уровнем альдостерона обнаружено снижение выброса инсулина и уменьшение чувствительности к нему [19].

Значительный интерес представляют результаты наблюдения за мужчинами 45—65 лет с ожирением, МС, стабильной ИБС, гипертензией II—III стадии и андрогенным дефицитом. Кратковременная заместительная терапия тестостероном (2 инъекции тестостерона ундеканата 1000 мг с 3-месячным интервалом) приводила к улучшению биохимических показателей, уровня инсулина и особенно содержания альдостерона. Верхняя квартиль концентрации альдостерона снизилась с 713 до 234 моль/л [20]. Эти результаты дают основание полагать, что снижение уровня альдостерона непосредственно связано с действием Т. Имеются единичные экспериментальные исследования, свидетельствующие о наличии функциональной взаимосвязи между альдостероном и Т [21, 22]. В частности, показано, что Т посредством подавления активности синтетазы альдостерона снижает базальную и стимулируемую ангиотензином II секрецию альдостерона [23, 24].

Таким образом, при нарушении регуляторных механизмов гормонального гомеостаза формируется стойкая цепная реакция по замкнутому кругу. Повышение глюкокортикоидов на системном или локальном уровне сопровождается увеличением их концентрации в адипоцитах, что неизбежно ведет к нарастанию инсулиновой резистентности. Одновременно повышается уровень циркулирующего альдостерона и ангиотензина II с развитием гипертензии. На системном уровне снижается продукция Т, нарушается также продукция андрогенов и их метаболитов на локальном уровне в жировой ткани. Развивающийся дефицит Т вносит свой вклад в развитие ожирения и МС, формируя состояние гипогонадизма с нарушением репродуктивной функции. Нарушение надпочечникового стероидогенеза приводит к дисбалансу стероидных гормонов, что оказывает большое влияние на потребление пищи, метаболизм углеводов, депонирование липидов и энергетический гомеостаз. Развивается стойкая дисфункция этих процессов в системе гипоталамо-

гипофизарного комплекса с потерей контроля управления обмена веществ. Вошедший в обиход термин «метаболический синдром» не обеспечивает однозначного понимания этиологии и патогенеза данного полиморбидного состояния. На наш взгляд, термин «синдром гипоталамо-метаболической дисфункции» более адекватно отражает весь спектр нарушений при ожирении.

Выводы

1. Независимо от возраста развития ожирения более чем у 40% юношей и взрослых мужчин с ожирением формируется выраженный дефицит тестостерона (Me T в пределах 11,2—11,7 нмоль/л). Основная масса (60—80%) пациентов с дефицитом Т аккумулируется в подгруппах с МС.

2. У юношей и взрослых мужчин с дебютом ожирения в подростковом возрасте развивается более выраженное повышение инсулина натощак и индекса НОМА, чем в группе взрослых мужчин с дебютом ожирения в зрелом возрасте.

2. Только у юношей и мужчин с ожирением с подросткового возраста содержание альдостерона и кортизола значимо выше, чем у контрольных сверстников. В этих группах (в отличие от пациентов с дебютом ожирения в зрелом возрасте) уровень альдостерона и кортизола смещается к верхней границе референсных интервалов, что стимулирует липогенез.

4. У пациентов с ожирением АГ регистрируется у 60—75%. Значимых различий между группами юношей и мужчин с ожирением нет. Динамика показателей АД прямо коррелирует с уровнем инсулина, обратно — с концентрацией Т; корреляция АД с содержанием альдостерона при ожирении отсутствует.

Конфликт интересов отсутствует.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Г.Н., В.А.

Сбор и обработка материала — М.Е., К.Г.

Статистическая обработка данных — К.Г.

Написание текста — Г.Н., К.Г.

Редактирование — Г.Н.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Чеботникова Т.В. и др. Ожирение и половое развитие: эпидемиологическое исследование детей и подростков московского региона. *Ожирение и метаболизм*. 2006;3(3):14–20. [Dedov II, Mel'nichenko GA, Chebotnikova TV, et al. Ozhirenie i polovoe razvitiye: epidemiologicheskoe issledovanie detey i podrostkov moskovskogo regiona. *Obesity and Metabolism*. 2006;3(3):14–20. (in Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-5258.
2. Романцова Т.И., Роик О.В., Полубояринова И.В. Результаты применения сибутрамина у больных с экзогенно-конституциональным ожирением и сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинская помощь*. 2004;3(3):19–23.
3. Deshmukh-Taskar P, Nicklas TA, Morales M, et al. Tracking of overweight status from childhood to young adulthood: the bogalusa heart study. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60(1):48–57. doi: 10.1038/sj.ejcn.1602266.

4. Biro FM, Wien M. Childhood obesity and adult morbidities. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(5):1499S-1505S. doi: 10.3945/ajcn.2010.28701b.
5. Burt Solorzano CM, McCartney CR. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. *Reproduction.* 2010;140(3):399-410. doi: 10.1530/rep-10-0119.
6. Pilia S, Casini MR, Foschini ML, et al. The effect of puberty on insulin resistance in obese children. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(5):401-405. doi: 10.1007/bf03346475.
7. Goncharov NP, Katsya GV, Chagina NA, Gooren LJ. Testosterone and obesity in men under the age of 40 years. *Andrologia.* 2009;41(2):76-83. doi: 10.1111/j.1439-0272.2008.00863.x.
8. Bujalska IJ, Kumar S, Hewison M, Stewart PM. Differentiation of adipose stromal cells: the roles of glucocorticoids and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase. *Endocrinology.* 1999;140(7):3188-3196. doi: 10.1210/endo.140.7.6868.
9. Houstis N, Rosen ED, Lander ES. Reactive oxygen species have a causal role in multiple forms of insulin resistance. *Nature.* 2006;440(7086):944-948. doi: 10.1038/nature04634.
10. Lamounier-Zepter V, Ehrhart-Bornstein M. Fat tissue metabolism and adrenal steroid secretion. *Curr Hypertens Rep.* 2006;8(1):30-34.
11. Thakur V, Richards R, Reisin E. Obesity, hypertension, and the heart. *Am J Med Sci.* 2001;321(4):242-248.
12. Hannemann A, Meisinger C, Bidlingmaier M, et al. Association of plasma aldosterone with the metabolic syndrome in two german populations. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(5):751-758. doi: 10.1530/eje-10-1074.
13. Briet M, Schiffrin EL. The role of aldosterone in the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13(2):163-172. doi: 10.1007/s11906-011-0182-2.
14. Giacchetti G, Ronconi V, Turchi F, et al. Aldosterone as a key mediator of the cardiometabolic syndrome in primary aldosteronism: an observational study. *J Hypertens.* 2007;25(1):177-186. doi:10.1097/hjh.0b013e3280108e6f.
15. Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, Carey RM. The renin-angiotensin-aldosterone system, glucose metabolism and diabetes. *Trends Endocrinol Metab.* 2005;16(3):120-126. doi: 10.1016/j.tem.2005.02.003.
16. de paula RB, da silva AA, Hall JE. Aldosterone antagonism attenuates obesity-induced hypertension and glomerular hyperfiltration. *Hypertension.* 2004;43(1):41-47. doi: 10.1161/01.hyp.0000105624.68174.00.
17. Marzolla V, Armani A, Zennaro MC, et al. The role of the mineralocorticoid receptor in adipocyte biology and fat metabolism. *Mol Cell Endocrinol.* 2012;350(2):281-288. doi: 10.1016/j.mce.2011.09.011.
18. Marzolla V, Armani A, Feraco A, et al. Mineralocorticoid receptor in adipocytes and macrophages: a promising target to fight metabolic syndrome. *Steroids.* 2014;91:46-53. doi: 10.1016/j.steroids.2014.05.001.
19. Whaley-Connell A, Johnson MS, Sowers JR. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension. *Prog Cardiovasc Dis.* 2010;52(5):401-409. doi: 10.1016/j.pcad.2009.12.004.
20. Corry DB, Tuck ML. The effect of aldosterone on glucose metabolism. *Curr Hypertens Rep.* 2003;5(2):106-109.
21. Goncharov N, Katsya G, Gaivoronskaya L, et al. Effects of short-term testosterone administration on variables of the metabolic syndrome, in particular aldosterone. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2012;12(2):401-406. doi: 10.1515/hmbci-2012-0023.
22. Kang NN, Fu L, Xu J, et al. Testosterone improves cardiac function and alters angiotensin II receptors in isoproterenol-induced heart failure. *Arch Cardiovasc Dis.* 2012;105(2):68-76. doi: 10.1016/j.acvd.2011.12.002.
23. Hofmann PJ, Michaelis M, Gotz F, et al. Flutamide increases aldosterone levels in gonadectomized male but not female wistar rats. *Am J Hypertens.* 2012;25(6):697-703. doi: 10.1038/ajh.2012.21.
24. Kau MM, Lo MJ, Wang SW, et al. Inhibition of aldosterone production by testosterone in male rats. *Metabolism.* 1999;48(9):1108-1114.