

Смоленский
государственный
медицинский
университет

Ингибиторы АПФ в терапии больных сахарным диабетом

В.И. Новиков, д.м.н., проф., К.Ю. Новиков

Адрес для переписки: Владимир Иванович Новиков, endo@smolgmu.ru

Важнейшая нерешенная проблема при сахарном диабете – терапия артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, нефропатии. Нарушение регуляторных систем при указанных заболеваниях имеет общие механизмы, важнейшим из которых является неадекватное функционирование (активация) ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

В статье проанализирована роль ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, в частности фозиноприла, в лечении больных сахарным диабетом с артериальной гипертензией и нефропатией. Представлены новые данные о механизмах кардио- и нефропротективного действия указанных препаратов.

Ключевые слова: сахарный диабет, артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фозиноприл

Сахарный диабет (СД) и ассоциированные с ним заболевания остаются одной из важнейших проблем здравоохранения, что прежде всего связано с постоянно увеличивающимся, опережающим все прогнозы темпом роста числа больных. Так, по данным экспертов Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), каждый 11-й житель Земли страдает СД, что составляет 425 млн человек. К 2045 г. количество пациентов может увеличиться до 629 млн [1]. Приводятся данные о 9 млн взрослых больных СД в Российской Федерации (IDF, 2017). Однако реальная распространенность патологии может быть значительно выше. Так, по оценкам экспертов, более чем у 4,5 млн человек СД не диагностирован [1].

Для решения указанной проблемы требуются значительные социальные, интеллектуальные и экономические ресурсы. Так, финансовые расходы здравоохранения на оказание помощи больным СД в 2017 г. превысили 650 млрд долл. США, 20 из них – расходы Российской Федерации [1].

Как было отмечено ранее, при СД поражаются разные системы и органы. Однако основной причиной смерти пациентов с СД являются сердечно-сосудистые заболевания – 65–80% случаев [2–5]. Причиной тому служит комбинация сразу нескольких заболеваний и состояний, таких как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия (АГ), альбуминурия/хроническая болезнь почек (ХБП), дислипидемия, ожирение.

При СД одной из наиболее часто встречающихся и значимых нозологий в отношении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний признана артериальная гипертензия [6, 7]. Так, в масштабном проспективном исследовании [8] по оценке факторов сердечно-сосудистого риска установлено, что самая высокая частота развития сердечно-сосудистых заболеваний была у пациентов с СД и артериальной гипертензией. Необходимо отметить, что в исследование было включено 1211 (11,0%) пациентов с СД и артериальной гипертензией, 628 (5,7%) – только с СД, 4,022 (36,4%) – только с АГ, 5189 (47,2%) лиц без указанных патологий. Группы не различались по уровню общего холестерина. Процент курящих оказался самым высоким в группе без диабета и артериальной гипертензии. Пациенты с СД и/или АГ, как правило, были старше, страдали ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В группе диабета и артериальной гипертензии зафиксированы самые высокие уровни систолического артериального давления, средние уровни глюкозы в крови натощак и высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний. За период наблюдения (в среднем – 11,7 года) зарегистрировано 2758 случаев развития сердечно-сосудистых заболеваний и событий, из них 1672 – ишемической болезни сердца, 558 – инсульта, 1375 – сердечной недостаточности.



Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у взрослых с СД в два – четыре раза выше, чем у лиц без диабета [6].

Аналогичным образом риск развития сердечно-сосудистых заболеваний соотносится с повышением систолического артериального давления на 20 мм рт. ст. [9].

Сердечно-сосудистые заболевания признаны одним из наиболее значимых осложнений ХБП [10–13].

Установлено, что в отсутствие диабета артериальная гипертензия чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Однако после 64 лет показатели заболеваемости в этих группах сравниваются [14]. В то же время среди женщин с нарушенной толерантностью к глюкозе и СД распространенность АГ выше, чем среди мужчин с такими же нарушениями [15]. У женщин с СД также более высокий относительный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [16].

Общие механизмы нарушения регуляторных систем при СД, АГ и ХБП

Сахарный диабет и артериальная гипертензия имеют общие патофизиологические механизмы. Речь, в частности, идет о неадекватной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), окислительном стрессе, вызванном усиленной продукцией активных форм кислорода (ROS), воспалении, нарушении опосредованной инсулином вазодилатации, активации симпатической нервной системы (СНС) и нарушении экскреции натрия [17, 18].

Ожирение в целом и висцеральное в частности являются ключевыми факторами развития как СД, так и АГ [18]. Вследствие хронического воспаления и окислительного стресса в жировой ткани увеличивается продукция ангиотензиногена и ангиотензина II, что приводит к активации РААС [19, 20]. Кроме того, избыточная экспрессия ангиотензиногена в белой жировой ткани обуславливает повышение

артериального давления [19]. Следовательно, ангиотензиноген и ангиотензин II оказывают как локальное, так и системное влияние на регуляцию артериального давления [19, 20]. Эффекты ангиотензина II реализуются через активацию рецептора 1-го типа [21]. Активация рецептора 1-го типа ангиотензина II вне ткани надпочечников связана с целым рядом внутриклеточных изменений, включая усиление продукции ROS, снижение метаболической активности инсулина, а также пролиферативные и воспалительные сосудистые реакции, приводящие к эндотелиальной дисфункции, инсулинорезистентности и артериальной гипертензии [21]. Таким образом, активация РААС играет значительную роль в патогенезе СД и АГ.

Ключевыми событиями в развитии артериальной гипертензии также являются повышение продукции альдостерона и усиление передачи сигналов через рецепторы минералокортикоидов [22]. Посредством активации последних кортикостероиды могут способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД [18]. Известно, что жировая ткань продуцирует жирорастворимый фактор, который стимулирует выработку альдостерона надпочечниками [23, 24]. Комплемент C1q фактор некроза опухоли (TNF)-связанный белок 1 – адипокин, который усиливает продукцию альдостерона при ожирении и инсулинорезистентности [25]. Активация рецепторов минералокортикоидов альдостероном в почечных дистальных канальцах и собирающих протоках обуславливает задержку натрия (Na), что приводит к увеличению объема плазмы и повышению артериального давления. Через активацию рецепторов минералокортикоидов альдостерон также изменяет окислительно-восстановительные процессы в клетках и эндотелиальную вазодилатацию [22, 24]. Таким образом, жировая ткань

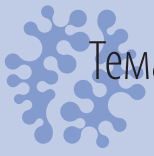
способствует системному повышению артериального давления за счет локального производства компонентов РААС.

В развитии СД и АГ важную роль также играет резистентность к инсулину. Об этом свидетельствует тот факт, что инсулинорезистентность выявляется примерно у 50% пациентов с артериальной гипертензией [18, 26, 27]. Связывание инсулина с его рецептором приводит к активации не только транспорта глюкозы в чувствительных к инсулину тканях, но и эндотелиальной синтазы оксида азота (NO), что вызывает продукцию NO. Как следствие, возникает эндотелий-зависимая вазодилатация [28, 29]. Инсулин также влияет на тонус сосудов, опосредуемый митоген-активируемой протеинкиназой (МАРК) [28, 30]. Активируя МАРК-зависимые сигнальные пути, инсулин стимулирует секрецию вазоконстрикторных медиаторов, в частности эндотелина 1 [31, 32], а также экспрессию ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1), молекулы адгезии сосудистых клеток 1 [33]. При нормальной чувствительности к инсулину баланс между вазоконстрикторными и вазодилатирующими действиями благоприятствует вазодилатации. В случае инсулинорезистентности равновесие смещается в сторону вазоконстрикторных механизмов [17, 18, 34].

Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность приводят к нарушению сосудистой функции, жесткости сосудов, гипертрофии, фиброзу и ремоделированию [35]. Гиперинсулинемия также усиливает симпатический тонус сосудов через вентромедиальные ядра гипоталамуса [36, 37].

Кроме того, лептин – адипокин, вырабатываемый жировой тканью у лиц с ожирением, увеличивает активацию симпатической нервной системы. Возможно, это достигается за счет активации его рецептора в центральной нервной системе [38]. По всей вероятности, этот механизм

Эндокринология



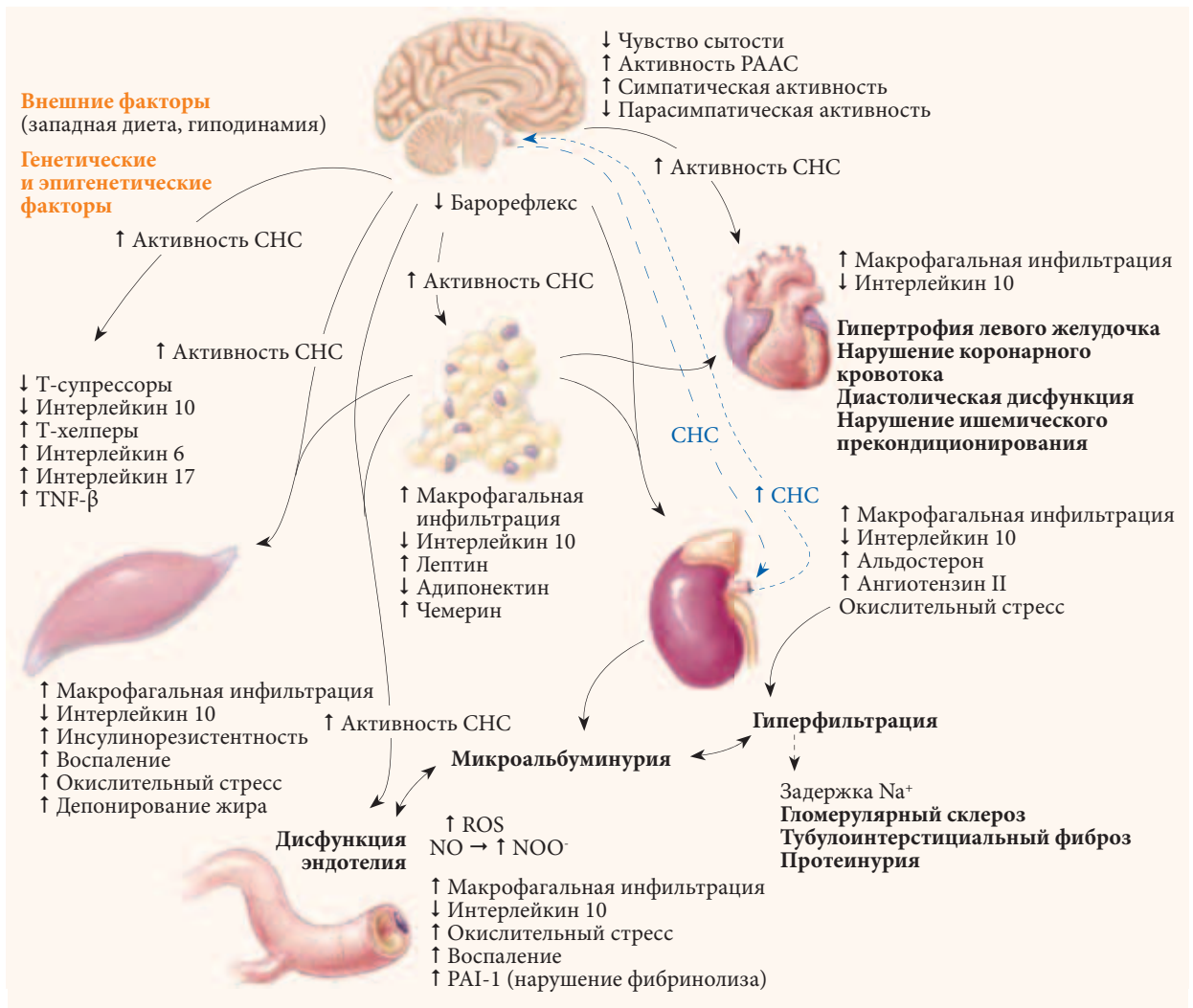
опосредуется также через нефрогенную индукцию артериальной гипертензии, связанной с ожирением и инсулинорезистентностью [18].

Важно отметить, что инсулин усиливает реабсорбцию натрия, что приводит к снижению экскреции последнего [39]. Задержка натрия, вызванная гиперинсулинемией, потенциально может способствовать возникновению артериальной гипертензии. В экспериментальном исследовании установлено, что снижение активности инсулина приводит к нарушению натрийуретического ответа и артериальной гипертензии, вероятно, вследствие

снижения продукции NO [40]. Наряду со снижением экспрессии Na ухудшается экскреция мочевой кислоты. Это способствует развитию гиперурикемии, которая часто наблюдается у пациентов с артериальной гипертензией [41]. Взаимосвязь механизмов патогенеза сахарного диабета, артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек представлена на рисунке [18].

В то же время СД и АГ являются факторами риска развития ХБП [42–44]. Так, 40% случаев терминальной стадии почечной недостаточности приходится

на больных диабетом. Около 30% случаев терминальной стадии почечной недостаточности обусловлены артериальной гипертензией [45]. Вклад диабета и артериальной гипертензии в развитие патологии почек отмечен в клинических рекомендациях по скринингу хронической болезни почек [46–48]. Сахарный диабет 2 типа является основной причиной развития терминальной стадии почечной недостаточности в Нидерландах [49], Германии [50], а также в Соединенных Штатах [51]. Диабетическая нефропатия, первоначально проявляющаяся микро- и макроальбуминурией,



Общие системные и метаболические факторы, влияющие на развитие СД, АГ, сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек

эндокринология



приводит к постепенному снижению функции почек. Данная патология может прогрессировать до терминальной стадии почечной недостаточности, которая обуславливает необходимость проведения диализа или трансплантации почки [52]. Например, в Нидерландах за последние 15 лет применение заместительной почечной терапии возросло в два раза [53]. За последние пять лет доля пациентов, которым была пересажена почка, увеличилась до 57% [53].

Антигипертензивная терапия при СД

Рациональную комплексную терапию для пациентов с СД и сопутствующими заболеваниями возможно разработать только зная о взаимосвязи указанных нозологий. Например, результат лечения ишемической болезни сердца зависит от эффективности сахароснижающей и антигипертензивной терапии. Артериальная гипертензия определяет прогноз нефропатии и хронической болезни почек, которые в свою очередь влияют на риск развития ишемической болезни сердца.

Для коррекции артериального давления у пациентов с умеренной артериальной гипертензией и нормальной функцией почек может быть достаточно модифицировать образ жизни [54–56]. Однако большинству больных требуется дополнительное медикаментозное лечение.

Современные отечественные рекомендации по коррекции артериальной гипертензии и целевые уровни артериального давления представлены в табл. 1 и 2 [57].

Установлено, что широкий спектр препаратов, снижающих артериальное давление, оказывают протективный эффект в отношении риска развития сердечно-сосудистых событий. К таким препаратам относятся ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), β -блокаторы, диуретики и блокаторы кальциевых каналов.

Таблица 1. Методы терапии артериальной гипертензии у пациентов с СД

Немедикаментозная терапия	Медикаментозная терапия
Ограничение потребления поваренной соли до 3 г/сут (пищу не солить!)	Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
Снижение массы тела (при индексе массы тела > 25 кг/м ²)	Блокаторы рецепторов ангиотензина II
Употребление алкоголя не более 30 г/сут для мужчин и 15 г/сут для женщин (в пересчете на спирт)	Диуретики:
Отказ от курения	<ul style="list-style-type: none"> ■ тиазидные и тиазидоподобные ■ петлевые ■ калийсберегающие (антагонисты альдостерона) ■ блокаторы кальциевых каналов дигидропиридиновые ■ блокаторы кальциевых каналов недигидропиридиновые ■ β-блокаторы ■ неселективные (β_1, β_2) ■ кардиоселективные (β_1) ■ сочетанные (β_1, β_2 и α_1)
Аэробные физические нагрузки по 30–40 минут три-четыре раза в неделю	

Таблица 2. Целевые уровни артериального давления, мм рт. ст.

Возраст	Систолическое артериальное давление	Диастолическое артериальное давление
≤ 70 лет	> 120 и ≤ 140	> 70 и ≤ 85
> 70 лет	> 120 и ≤ 150	> 70 и ≤ 90
Любой при наличии ХБП с выраженной альбуминурией	> 120 и ≤ 130	> 70 и ≤ 85

Примечание. Нижняя граница целевых показателей относится к лицам, получающим антигипертензивную терапию.

Учитывая вышеизложенное, предпочтение при выборе антигипертензивной терапии следует отдавать тем препаратам, которые оказывают не только патогенетическое, но и протективное действие в отношении сердечно-сосудистой системы, а также почек. Этим требованиям в большей степени отвечают блокаторы РААС, в частности иАПФ и БРА. К преимуществам данных препаратов также следует отнести потенциальную возможность влиять на инсулинорезистентность, воспаление, окислительный стресс и эндотелиальную функцию [58, 59].

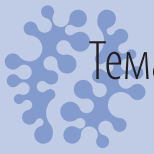
Сравнение эффектов иАПФ и БРА

Если БРА блокируют рецепторы ангиотензина II, ингибиторы конвертирующего фермента ангиотензина II снижают его активность. Уменьшение активности конвертирующего фермента ангиотензина II приводит к вазодилатации и, как следствие, сни-

жению артериального давления, а также улучшению микроциркуляции в органах и тканях [60, 61]. В исследовании HOPE сравнивали влияние иАПФ рамиприла и плацебо на сердечно-сосудистые осложнения. Средний период наблюдения – 4,5 года. Рамиприл снижал риск инфаркта миокарда, инсульта и сердечно-сосудистой смерти на 25% [62]. При субанализе результатов исследования MICRO-HOPE в подгруппе пациентов с диабетом (n = 3577) отмечен аналогичный положительный эффект иАПФ на показатели сердечно-сосудистой и общей смертности [63].

В исследовании LIFE, включавшем 1195 пациентов с СД 2 типа, продемонстрировано значительное снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов, получавших лозартан, по сравнению с принимавшими β -блокатор атенолол. Относительный риск таковых снизился на 24%. При этом на фо-

Эндокринология



не проводившегося лечения снижение артериального давления в обеих группах было сопоставимым [64].

Справедливости ради следует отметить, что в отдельных проспективных исследованиях, оценивавших долгосрочный прогноз терапии в отношении сердечно-сосудистого риска, установлено, что заболеваемость и смертность у пациентов, принимавших БРА (кандесартан в исследовании CASE-J и валсартан в исследовании VALUE), не отличались от таковых у получавших длительно действующий блокатор кальциевых каналов амлодипин. В то же время на фоне лечения БРА значительно снизилась частота возникновения СД [65, 66].

Протективный эффект в отношении сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности телмисартана (БРА) и рамиприла (иАПФ) продемонстрирован в исследовании с участием 6391 пациента с СД [67]. Однако комбинированная терапия иАПФ и БРА ассоциировалась с большей частотой побочных эффектов, таких как артериальная гипотензия, обмороки и гиперкалиемия. Так, относительный риск гипотензии в этой группе составил 2,75 ($p < 0,001$). Количество пациентов, у которых уровень калия повышался более чем на 5,5 ммоль/л, достигло 480 ($p < 0,001$), в то время как в группе рамиприла и телмисартана таковых насчитывалось 283 и 287 соответственно. Кроме того, в группе «рамиприл + телмисартан» значительно увеличился относительный риск нарушения функции почек – 1,33 ($p < 0,001$). Поэтому авторы исследования сделали вывод о нецелесообразности комбинированного назначения БРА и иАПФ.

Ингибиторы РААС также оказывают защитное воздействие на почки. Согласно результатам исследований BENEDICT и ROADMAP, в которых оценивался эффект терапии иАПФ и БРА соответственно, у пациентов с СД, АГ и нормоальбуминурией (< 30 мг/сут) блокада РААС

препятствовала развитию микроальбуминурии (30–300 мг/сут) [68, 69]. Необходимо отметить, что данный эффект БРА не был подтвержден у больных СД с ретинопатией и нормотензивных больных СД [70].

Ингибиторы АПФ замедляют прогрессирование диабетической нефропатии [71, 72]. Аналогичное воздействие оказывают БРА [73]. Однако БРА в отличие от иАПФ не повышают уровень брадикинина и, следовательно, реже вызывают сухой кашель [74].

Сравнительный анализ разных методов блокады РААС свидетельствует, что иАПФ и БРА одинаково влияют на основные сердечно-сосудистые и почечные исходы у пациентов с сахарным диабетом [75]. В частности, не было отмечено существенных различий между иАПФ и БРА в отношении показателей смертности от всех причин, сердечно-сосудистой смертности, инфаркта миокарда, инсульта, частоты стенокардии, госпитализаций по поводу сердечной недостаточности, терминальной стадии почечной недостаточности или повышения уровня креатинина в сыворотке крови.

Необходимо отметить, что профилактика терминальной стадии почечной недостаточности важна не только с медицинской, но и с экономической точки зрения. Например, на лечение ХБП в европейских странах в среднем тратится от 1 до 2% национального бюджета, терминальной стадии почечной недостаточности в Нидерландах – 42 000 евро на одного пациента в год [76–79].

В этой связи немаловажно, что терапия БРА более дорогостоящая, чем иАПФ.

Согласно большинству национальных и международных руководств, больным СД терапию иАПФ следует назначать при выявлении микро- или альбуминурии [80–82]. Однако в реальной клинической практике эти рекомендации не выполняются даже в странах с высокими бюджетами здравоохранения [83].

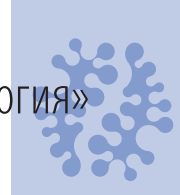
Исходя из моделей экономической эффективности [84–86], наилучший результат можно получить при назначении иАПФ сразу после выявления СД.

Фозиноприл

Одним из наиболее хорошо изученных иАПФ является фозиноприл.

В исследовании TRAIN ($n = 290$) сравнили эффект фозиноприла и плацебо у 290 пациентов с артериальной гипертензией. В среднем исходные значения артериального давления составляли 137,4/80,8 мм рт. ст. Большинство (89,8%) участников получали фозиноприл в максимальной дозе – 40 мг [87]. Прием препарата по сравнению с применением плацебо способствовал снижению как систолического (128,5 против 133,4 мм рт. ст. ($p < 0,001$)), так и диастолического (77,6 против 80,6 мм рт. ст. ($p < 0,001$)) артериального давления. Кроме того, в группе фозиноприла были зарегистрированы более низкие уровни ангиотензина II – 11,10 против 12,50 пг/мл соответственно ($p < 0,001$) [87].

Терапия фозиноприлом также ассоциируется с положительной динамикой маркера активации коагуляции D-димера. Так, у большинства получавших фозиноприл в максимальной дозе выявлено статистически значимое повышение (около 10%) концентрации D-димера. Высокие уровни D-димера у больных атеросклерозом свидетельствуют об активации фибринолиза [88–90]. Ингибирование АПФ запускает профибринолитический механизм, вследствие которого восстанавливается баланс между фибринолизом и коагуляцией, возможно, за счет повышения уровня брадикинина [91]. Таким образом, повышенные уровни D-димера могут свидетельствовать о деградации ранее существовавшего фибрина [88]. У пациентов с атеросклерозом периферических сосудов к значительному увеличению уровня D-димера также могут приводить субмаксимальные физические нагрузки [88].



Под действием иАПФ в сыворотке крови увеличивается концентрация инсулиноподобного фактора роста (IGF) 1 [92] и белка, связывающего IGF (IGFBP-3) [93]. Установлено, что инфузия ангиотензина II способна снижать циркулирующие концентрации IGF-1 независимо от изменений артериального давления [94]. Сам по себе IGF-1 обладает вазопротективным эффектом, а его снижение может быть связано с началом и прогрессированием атеросклероза [95, 96]. У пожилых пациентов уровень IGF-1 обратно пропорционален атерогенности липидного профиля [95] и степени стабильности артериальных бляшек [96]. IGF-1 преимущественно синтезируется печенью в ответ на гормон роста. В кровотоке от 90 до 95% IGF-1 связывается со специфическими высокоаффинными белками, при этом наиболее активным в сыворотке крови является IGFBP-3. Он не только модулирует биологическую активность IGF-1, но и вызывает дополнительные, IGF-независимые эффекты, например ингибирует рост клеток [97] и индуцирует апоптоз [98]. Согласно результатам проспективных исследований, повышение концентрации IGF-1 связано с уменьшением риска развития ишемической болезни сердца [99]. Обратная зависимость также наблюдается между сывороточными концентрациями IGF-1 и IGFBP-3 и риском развития ишемического инсульта [100]. Влияние иАПФ на IGF-1 было подтверждено в ряде клинических исследований [101, 102]. В частности, прием фозиноприла в течение шести месяцев пожилыми пациентами с высоким сердечно-сосудистым риском привел к значительному увеличению сывороточных концентраций IGF-1 и IGFBP-3 [103].


Возможно, это является одним из механизмов кардиопротективного воздействия иАПФ.

Были выявлены и другие возможные механизмы влияния фозиноприла на состояние эндотелия. Так, фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) стимулирует пролиферацию васкулярных эндотелиальных клеток и участвует в ангиогенезе. Еще одним маркером эндотелиальной дисфункции является чемерин. Этот адипокин стимулирует скорость и интенсивность ангиогенеза эндотелиальных клеток. Его уровень коррелирует с показателями инсулинорезистентности. У больных СД обнаружена повышенная экспрессия чемерина и VEGF как в сыворотке крови, так и в почечной ткани [104, 105]. Более того, выявлена положительная корреляция чемерина и VEGF со степенью альбуминурии. Это свидетельствует о важной роли чемерина и VEGF в патогенезе диабетической нефропатии. На фоне терапии фозиноприлом концентрация этих двух белков достоверно снижалась как в сыворотке крови, так и в почечной ткани, что может объяснить один из механизмов его нефропротективного действия [106]. При этом указанные механизмы нефропротекции не связаны с влиянием иАПФ на гликемию и инсулинорезистентность [107]. Положительное воздействие иАПФ на инсулинорезистентность у пациентов с АГ без СД было более выражено, чем у БРА, при сопоставимости двух препаратов в отношении эффективности контроля артериального давления [108].

Еще один из механизмов влияния фозиноприла (при добавлении к гидрохлортиазиду) на эндотелиальную функцию и провос-

палительные цитокины был выявлен у больных артериальной гипертензией с избыточной массой тела и ожирением. Так, в группе комбинированной антигипертензивной терапии в отличие от группы контроля наблюдалось значительное снижение активности i-NOS, снижение TNF- α I типа и его растворимого рецептора (sTNF- α RI), а также 8-изопростана (маркера окислительного стресса). На основании полученных результатов был сделан вывод, что такая терапия позволяет улучшить функции эндотелия, уменьшить воспаление и окислительный стресс [109]. Как было отмечено выше, реализация нефропротективного эффекта иАПФ, в частности фозиноприла, происходит независимо от уровня артериального давления, даже у нормотензивных пациентов. В последнем случае суточные дозы препарата должны составлять 10–20 мг [110].

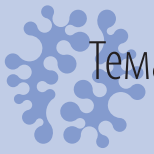
Заключение

Нарушение регуляторных систем при СД, АГ и ХБП обусловлено общими механизмами, важнейшим из которых является неадекватное функционирование (активация) РААС. Назначение иАПФ снижает негативное влияние активированной РААС на органы и ткани, включая сердце, сосуды и почки. Благодаря этому достигается кардио- и нефропротективный эффект. Одним из эффективных иАПФ признан фозиноприл. Помимо гипотензивного эффекта он оказывает метаболические эффекты, которые обуславливают снижение инсулинорезистентности, уменьшение гликемии и воспаления. Назначение фозиноприла при выявлении СД является клинически и фармакоэкономически обоснованным. 

Эндокринология

Литература

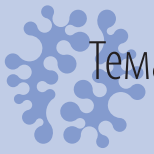
1. *International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 7th ed., 2015.*
2. U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group // *Diabetes*. 1995. Vol. 44. № 11. P. 1249–1258.
3. *Gerstein H.C.* Reduction of cardiovascular events and microvascular complications in diabetes with ACE inhibitor treatment: HOPE and MICRO-HOPE // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2002. Vol. 18. Suppl. 3. P. S82–85.



4. Gress T.W., Nieto F.J., Shahar E. et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis Risk in Communities Study // N. Engl. J. Med. 2000. Vol. 342. № 13. P. 905–912.
5. Bulughapitiya U., Siyambalapatiya S., Sithole J., Idris I. Is diabetes a coronary risk equivalent? Systematic review and meta-analysis // Diabet. Med. 2009. Vol. 26. № 2. P. 142–148.
6. Fox C.S., Coady S., Sorlie P.D. et al. Trends in cardiovascular complications of diabetes // JAMA. 2004. Vol. 292. № 20. P. 2495–2499.
7. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Gao P. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies // Lancet. 2010. Vol. 375. № 9733. P. 2215–2222.
8. Alexander N., Matsushita K., Sang Y. et al. Kidney measures with diabetes and hypertension on cardiovascular disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study // Am. J. Nephrol. 2015. Vol. 41. № 4–5. P. 409–417.
9. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N. et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // Lancet. 2002. Vol. 360. № 9349. P. 1903–1913.
10. Matsushita K., Selvin E., Bash L.D. et al. Change in estimated GFR associates with coronary heart disease and mortality // J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 20. № 12. P. 2617–2624.
11. Sarnak M.J., Levey A.S., Schoolwerth A.C. et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention // Circulation. 2003. Vol. 108. № 17. P. 2154–2169.
12. Kottgen A., Russell S.D., Loehr L.R. et al. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study // J. Am. Soc. Nephrol. 2007. Vol. 18. № 4. P. 1307–1315.
13. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // Am. J. Kidney Dis. 2002. Vol. 39. № 2. Suppl. 1. P. S1–266.
14. Chen G., McAlister F.A., Walker R.L. et al. Cardiovascular outcomes in Framingham participants with diabetes: the importance of blood pressure // Hypertension. 2011. Vol. 57. № 5. P. 891–897.
15. Haffner S.M., Valdez R., Morales P.A. et al. Greater effect of glycemia on incidence of hypertension in women than in men // Diabetes Care. 1992. Vol. 15. № 10. P. 1277–1284.
16. Hu G., DECODE Study Group. Gender difference in all-cause and cardiovascular mortality related to hyperglycaemia and newly-diagnosed diabetes // Diabetologia. 2003. Vol. 46. № 5. P. 608–617.
17. Sowers J.R., Whaley-Connell A., Hayden M.R. The role of overweight and obesity in the cardiorenal syndrome // Cardiorenal. Med. 2011. Vol. 1. № 1. P. 5–12.
18. Sowers J.R. Diabetes mellitus and vascular disease // Hypertension. 2013. Vol. 61. № 5. P. 943–947.
19. Ogden C.L., Carroll M.D., Kit B.K., Flegal K.M. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999–2010 // JAMA. 2012. Vol. 307. № 5. P. 483–490.
20. TODAY Study Group. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial // Diabetes Care. 2013. Vol. 36. № 6. P. 1735–1741.
21. Massiera F., Bloch-Faure M., Ceiler D. et al. Adipose angiotensinogen is involved in adipose tissue growth and blood pressure regulation // FASEB J. 2001. Vol. 15. № 14. P. 2727–2729.
22. Williams J.S., Williams G.H. 50th anniversary of aldosterone // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 88. № 6. P. 2364–2372.
23. Whaley-Connell A., Johnson M.S., Sowers J.R. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension // Prog. Cardiovasc. Dis. 2010. Vol. 52. № 5. P. 401–409.
24. Caprio M., Fève B., Claës A. et al. Pivotal role of the mineralocorticoid receptor in corticosteroid-induced adipogenesis // FASEB J. 2007. Vol. 21. № 9. P. 2185–2194.
25. Jeon J.H., Kim K.Y., Kim J.H. et al. A novel adipokine CTRP1 stimulates aldosterone production // FASEB J. 2008. Vol. 22. № 5. P. 1502–1511.
26. Ferrannini E., Buzzigoli G., Bonadonna R. et al. Insulin resistance in essential hypertension // N. Engl. J. Med. 1987. Vol. 317. № 6. P. 350–357.
27. Bonora E., Capaldo B., Perin P.C. et al. Hyperinsulinemia and insulin resistance are independently associated with plasma lipids, uric acid and blood pressure in non-diabetic subjects. The GISIR database // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2008. Vol. 18. № 9. P. 624–631.
28. Muniyappa R., Quon M.J. Insulin action and insulin resistance in vascular endothelium // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2007. Vol. 10. № 4. P. 523–530.
29. Vincent M.A., Montagnani M., Quon M.J. Molecular and physiologic actions of insulin related to production of nitric oxide in vascular endothelium // Curr. Diab. Rep. 2003. Vol. 3. № 4. P. 279–288.
30. Taniguchi C.M., Emanuelli B., Kahn C.R. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action // Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2006. Vol. 7. № 2. P. 85–96.
31. Potenza M.A., Marasciulo F.L., Chieppa D.M. et al. Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2005. Vol. 289. № 2. P. H813–822.
32. Formoso G., Chen H., Kim J.A. et al. Dehydroepiandrosterone mimics acute actions of insulin to stimulate production of both nitric oxide and endothelin 1 via distinct phosphatidylinositol 3-kinase- and mitogen-activated protein kinase-dependent pathways in vascular endothelium // Mol. Endocrinol. 2006. Vol. 20. № 5. P. 1153–1163.
33. Mukai Y., Wang C.Y., Rikitake Y., Liao J.K. Phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase Akt negatively regulates plasminogen activator inhibitor type 1 expression in vas-



- cular endothelial cells // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007. Vol. 292. № 4. P. H1937–1942.
34. Sowers J.R., Epstein M., Frohlich E.D. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: an update // *Hypertension*. 2001. Vol. 37. № 4. P. 1053–1059.
 35. Kim J.A., Montagnani M., Koh K.K., Quon M.J. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms // *Circulation*. 2006. Vol. 113. № 15. P. 1888–1904.
 36. Anderson E.A., Hoffman R.P., Balon T.W. et al. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans // *J. Clin. Invest.* 1991. Vol. 87. № 6. P. 2246–2252.
 37. Heagerty A.M., Heerkens E.H., Izzard A.S. Small artery structure and function in hypertension // *J. Cell. Mol. Med.* 2010. Vol. 14. № 5. P. 1037–1043.
 38. Landsberg L. Insulin-mediated sympathetic stimulation: role in the pathogenesis of obesity-related hypertension (or, how insulin affects blood pressure, and why) // *J. Hypertens.* 2001. Vol. 19. № 3. Pt. 2. P. 523–528.
 39. Song J., Hu X., Riazi S. et al. Regulation of blood pressure, the epithelial sodium channel (ENaC), and other key renal sodium transporters by chronic insulin infusion in rats // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2006. Vol. 290. № 5. P. F1055–1064.
 40. Tiwari S., Sharma N., Gill P.S. et al. Impaired sodium excretion and increased blood pressure in mice with targeted deletion of renal epithelial insulin receptor // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008. Vol. 105. № 17. P. 6469–6474.
 41. Muscelli E., Natali A., Bianchi S. et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension // *Am. J. Hypertens.* 1996. Vol. 9. № 8. P. 746–752.
 42. Levey A.S., Coresh J. Chronic kidney disease // *Lancet*. 2012. Vol. 379. № 9811. P. 165–180.
 43. Fox C.S., Coady S., Sorlie P.D. et al. Increasing cardiovascular disease burden due to diabetes mellitus: the Framingham Heart Study // *Circulation*. 2007. Vol. 115. № 12. P. 1544–1550.
 44. Rao Kondapally Seshasai S., Kaptoge S., Thompson A. et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. № 9. P. 829–841.
 45. Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2011.
 46. Hallan S.I., Stevens P. Screening for chronic kidney disease: which strategy? // *J. Nephrol.* 2010. Vol. 23. № 2. P. 147–155.
 47. Crowe E., Halpin D., Stevens P., Guideline Development Group. Early identification and management of chronic kidney disease: summary of NICE guidance // *BMJ*. 2008. Vol. 337. ID a1530.
 48. Mancina G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension // *J. Hypertens.* 2007. Vol. 25. № 9. P. 1751–1762.
 49. The development of the renal replacement program in the Netherlands in the period 1990–2006. Registry renal replacement Netherland, 2007.
 50. Frei U., Schober-Halstenberg H.J. Bericht über Dialysebehandlung und Nierentransplantation in Deutschland 2005/2006. Berlin: Quasi-Niere, 2006.
 51. Atlas of ESRD in the United States. Bethesda. National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2001.
 52. Hou F.F., Zhang X., Zhang G.H. et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency // *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354. № 2. P. 131–140.
 53. Dutch End-Stage Renal Disease Registry. Registratie Nierfunctieovergang Nederland, 2011 // www.reninel.nl/page?id=home&lang=en.
 54. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2014 // *Diabetes Care*. 2014. Vol. 37. Suppl. 1. P. S14–80.
 55. Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement – executive summary // *Endocr. Pract.* 2013. Vol. 19. № 3. P. 536–557.
 56. Rydén L., Grant P.J., Anker S.D. et al. ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // *Eur. Heart J.* 2013. Vol. 34. № 39. P. 3035–3087.
 57. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 8-й вып. 2017.
 58. Lastra G., Whaley-Connell A., Manrique C. et al. Low-dose spironolactone reduces reactive oxygen species generation and improves insulin-stimulated glucose transport in skeletal muscle in the TG(mRen2)27 rat // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 295. № 1. P. E110–116.
 59. Lastra-Lastra G., Sowers J.R., Restrepo-Eraza K. et al. Role of aldosterone and angiotensin II in insulin resistance: an update // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. 2009. Vol. 71. № 1. P. 1–6.
 60. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial // *Lancet*. 1999. Vol. 353. № 9153. P. 611–616.
 61. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*. 2002. Vol. 288. № 23. P. 2981–2997.
 62. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators, Yusuf S., Sleight P. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 342. № 3. P. 145–153.



63. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *Lancet*. 2000. Vol. 355. № 9200. P. 253–259.
64. Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlöf B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet*. 2002. Vol. 359. № 9311. P. 1004–1010.
65. Ogihara T., Nakao K., Fukui T. et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial // *Hypertension*. 2008. Vol. 51. № 2. P. 393–398.
66. Fretheim A. VALUE: analysis of results // *Lancet*. 2004. Vol. 364. № 9438. P. 934–935.
67. ONTARGET Investigators, Yusuf S., Teo K.K. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 358. № 15. P. 1547–1559.
68. Ruggenti P., Perna A., Ganeva M. et al. Impact of blood pressure control and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on new-onset microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the BENEDICT trial // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006. Vol. 17. № 12. P. 3472–3481.
69. Haller H., Ito S., Izzo J.L. Jr. et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 364. № 10. P. 907–917.
70. Bilous R., Chaturvedi N., Sjölie A.K. et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials // *Ann. Intern. Med.* 2009. Vol. 151. № 1. P. 11–20, W3–4.
71. Ahmad J., Siddiqui M.A., Ahmad H. et al. Effective postponement of diabetic nephropathy with enalapril in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria // *Diabetes Care*. 1997. Vol. 20. № 10. P. 1576–1581.
72. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Bain R.P., Rohde R.D. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1993. Vol. 329. № 20. P. 1456–1462.
73. Barnett A.H., Bain S.C., Bouter P. et al. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy // *N. Engl. J. Med.* 2004. Vol. 351. № 19. P. 1952–1961.
74. Matchar D.B., McCrory D.C., Orlando L.A. et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension // *Ann. Intern. Med.* 2008. Vol. 148. № 1. P. 16–29.
75. Catalá-López F., Macías Saint-Gerons D., González-Bermejo D. et al. Cardiovascular and renal outcomes of renin-angiotensin system blockade in adult patients with diabetes mellitus: a systematic review with Network Meta-Analyses // *PLoS Med.* 2016. Vol. 13. № 3. ID e1001971.
76. Vegter S., Perna A., Hiddema W. et al. Cost effectiveness of ACE inhibitor therapy to prevent dialysis in nondiabetic nephropathy: influence of the ACE insertion/deletion polymorphism // *Pharmacogenet. Genomics*. 2009. Vol. 19. № 9. P. 695–703.
77. Peeters P., Rublee D., Just P.M., Joseph A. Analysis and interpretation of cost data in dialysis: review of Western European literature // *Health Policy*. 2000. Vol. 54. № 3. P. 209–227.
78. Van Os N., Niessen L.W., Bilo H.J. et al. Diabetes nephropathy in the Netherlands: a cost effectiveness analysis of national clinical guidelines // *Health Policy*. 2000. Vol. 51. № 3. P. 135–147.
79. De Wit G.A., Ramsteijn P.G., de Charro F.T. Economic evaluation of end stage renal disease treatment // *Health Policy*. 1998. Vol. 44. № 3. P. 215–232.
80. Nederlandse Nefrologen Vereniging (NIV), Richtlijn Diabetische Nefropathie, Samenvatting en Adviezen, 2006.
81. Hasslacher C., Gandjour A., Redaelli M. et al. Diagnostik, Therapie und Verlaufskontrolle der Diabetischen Nephropathie // *Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Diabetes-Gesellschaft* / ed. W.A. Scherbaum, K.W. Lauterbach, R. Renner. 2000.
82. Molitch M.E., DeFronzo R.A., Franz M.J. et al. Guideline of the American Diabetes Association (ADA) nephropathy in diabetes // *Diabetes Care*. 2004. Vol. 27. № 1. Suppl. P. 79S–83S.
83. Gandjour A., Kleinschmit F., Lauterbach K.W., INTERCARE International Investigators. European comparison of costs and quality in the prevention of secondary complications in type 2 diabetes mellitus (2000–2001) // *Diabet. Med.* 2002. Vol. 19. № 7. P. 594–601.
84. Golan L., Birkmeyer J.D., Welch H.G. The cost-effectiveness of treating all patients with type 2 diabetes with angiotensin-converting enzyme inhibitors // *Ann. Intern. Med.* 1999. Vol. 131. № 9. P. 660–667.
85. Rosen A.B., Hamel M.B., Weinstein M.C. et al. Cost-effectiveness of full medicare coverage of angiotensin-converting enzyme inhibitors for beneficiaries with diabetes // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 143. № 2. P. 89–99.
86. Adarkwah C.C., Gandjour A. Cost-effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers in newly diagnosed type 2 diabetes in Germany // *Int. J. Technol. Assess. Health Care*. 2010. Vol. 26. № 1. P. 62–70.
87. Cesari M., Kritchevsky S.B., Atkinson H.H. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition and novel cardiovascular risk biomarkers: results from the Trial of Angiotensin Converting Enzyme Inhibition and Novel Cardiovascular Risk Factors (TRAIN) study // *Am. Heart J.* 2009. Vol. 157. № 2. P. 334.e1–8.
88. Mustonen P., Lepäntalo M., Lassila R. Physical exertion induces thrombin formation and fibrin degradation in patients with peripheral atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998. Vol. 18. № 2. P. 244–249.
89. Van der Bom J.G., Bots M.L., Haverkate F. et al. Fibrinolytic activity in peripheral atherosclerosis in the elderly // *Thromb. Haemost.* 1999. Vol. 81. № 2. P. 275–280.
90. Fogari R., Zoppi A. Antihypertensive drugs and fibrinolytic function // *Am. J. Hypertens.* 2006. Vol. 19. № 12. P. 1293–1299.
91. Cruden N.L., Newby D.E. Clots, kinins and coronaries // *Atherosclerosis*. 2005. Vol. 183. № 2. P. 189–198.



92. Maggio M., Ceda G.P., Lauretani F. et al. Relation of angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment to insulin-like growth factor-1 serum levels in subjects >65 years of age (the InCHIANTI study) // *Am. J. Cardiol.* 2006. Vol. 97. № 10. P. 1525–1529.
93. Onder G., Liperoti R., Russo A. et al. Use of ACE inhibitors is associated with elevated levels of IGFBP-3 among hypertensive older adults: results from the ILSIRENTE study // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2007. Vol. 63. № 4. P. 389–395.
94. Brink M., Wellen J., Delafontaine P. Angiotensin II causes weight loss and decreases circulating insulin-like growth factor I in rats through a pressor-independent mechanism // *J. Clin. Invest.* 1996. Vol. 97. № 11. P. 2509–2516.
95. Colao A., Spiezia S., Di S.C. et al. Circulating insulin-like growth factor-I levels are correlated with the atherosclerotic profile in healthy subjects independently of age // *J. Endocrinol. Invest.* 2005. Vol. 28. № 5. P. 440–448.
96. Martin R.M., Gunnell D., Whitley E. et al. Associations of insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-II, IGF binding protein (IGFBP)-2 and IGFBP-3 with ultrasound measures of atherosclerosis and plaque stability in an older adult population // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. № 4. P. 1331–1338.
97. Valentinis B., Bhalal A., DeAngelis T. et al. The human insulin-like growth factor (IGF) binding protein-3 inhibits the growth of fibroblasts with a targeted disruption of the IGF-I receptor gene // *Mol. Endocrinol.* 1995. Vol. 9. № 3. P. 361–367.
98. Rajah R., Valentinis B., Cohen P. Insulin-like growth factor (IGF)-binding protein-3 induces apoptosis and mediates the effects of transforming growth factor-beta1 on programmed cell death through a p53- and IGF-independent mechanism // *J. Biol. Chem.* 1997. Vol. 272. № 18. P. 12181–12188.
99. Juul A., Scheike T., Davidsen M. et al. Low serum insulin-like growth factor I is associated with increased risk of ischemic heart disease: a population-based case-control study // *Circulation.* 2002. Vol. 106. № 8. P. 939–944.
100. Johnsen S.P., Hundborg H.H., Sorensen H.T. et al. Insulin-like growth factor (IGF) I, -II, and IGF binding protein-3 and risk of ischemic stroke // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 90. № 11. P. 5937–5941.
101. Corbalan R., Acevedo M., Godoy I. et al. Enalapril restores depressed circulating insulin-like growth factor 1 in patients with chronic heart failure // *J. Card. Fail.* 1998. Vol. 4. № 2. P. 115–119.
102. Diez J., Laviades C. Insulin-like growth factor-1 and cardiac mass in essential hypertension: comparative effects of captopril, lisinopril and quinapril // *J. Hypertens. Suppl.* 1994. Vol. 12. № 4. P. S31–S36.
103. Giovannini S., Cesari M., Marzetti E. et al. Effects of ACE-inhibition on IGF-1 and IGFBP-3 concentrations in older adults with high cardiovascular risk profile // *J. Nutr. Health Aging.* 2010. Vol. 14. № 6. P. 457–460.
104. Hu W., Feng P. Elevated serum chemerin concentrations are associated with renal dysfunction in type 2 diabetic patients // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2011. Vol. 91. № 2. P. 159–163.
105. Perlman A.S., Chevalier J.M., Wilkinson P. et al. Serum inflammatory and immune mediators are elevated in early stage diabetic nephropathy // *Ann. Clin. Lab. Sci.* 2015. Vol. 45. № 3. P. 256–263.
106. Huang H., Hu L., Lin J. et al. Effect of fosinopril on chemerin and VEGF expression in diabetic nephropathy rats // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015. Vol. 8. № 9. P. 11470–11474.
107. Tian M.L., Shen Y., Sun Z.L., Zha Y. Efficacy and safety of combining pentoxifylline with angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker in diabetic nephropathy: a meta-analysis // *Int. Urol. Nephrol.* 2015. Vol. 47. № 5. P. 815–822.
108. Yang Y., Wei R.B., Wang Z.C. et al. A meta-analysis of the effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on insulin sensitivity in hypertensive patients without diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015. Vol. 107. № 3. P. 415–423.
109. Ashcheulova T., Gerasimchuk N., Rezunenko Y. et al. Pathogenetic advances of fosinopril sodium with hydrochlorothiazide in obese hypertensive patients // *Georgian Med. News.* 2017. Vol. 271. P. 55–61.
110. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и заболеваний щитовидной железы / под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Литера, 2011.

ACE Inhibitors in the Treatment of Patients with Diabetes

V.I. Novikov, DM, Prof., K.Yu. Novikov

Smolensk State Medical University

Contact person: Vladimir Ivanovich Novikov, endo@smolgm.ru

The most important problem unsolved in diabetes – therapy of hypertension, coronary heart disease, nephropathy. Violation of regulatory systems in the case of these diseases has common pathogenetic links, the most important of which is the inadequate functioning (activation) of the renin-angiotensin-aldosterone system. The article analyzes the role of angiotensin-converting enzyme inhibitors, in particular fosinopril, in the treatment of patients with diabetes mellitus with hypertension and nephropathy. Presented new data on the mechanisms of cardio- and nephroprotective action of indicated drugs.

Key words: diabetes mellitus, arterial hypertension, angiotensin converting enzyme inhibitors, fosinopril

Эндокринология