

УДК 616.12 – 008.331.1+616.379 – 008.64[– 06: 616.13/.14 – 092 – 05

Л.В. ЖУРАВЛЕВА, д. мед. н., профессор; И.А. ИЛЬЧЕНКО, к. мед. н., доцент  
/Харьковский национальный медицинский университет/

## Патогенетические аспекты формирования сосудистых поражений при артериальной гипертензии и сахарном диабете: основные направления их терапевтической коррекции

### Резюме

**Патогенетичні аспекти формування судинних уражень при артеріальній гіпертензії та цукровому діабеті: основні напрями їх терапевтичної корекції**

Л.В. Журавльова, І.А. Ільченко

У статті наведено сучасні дані про патогенетичні механізми судинних уражень при цукровому діабеті та артеріальній гіпертензії, особливості ураження судин нирок, формування та прогресування діабетичної нефропатії. Представлено основні групи антигіпертензивних засобів та особливості їх застосування у хворих на цукровий діабет.

**Ключові слова:** цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, діабетична нефропатія, патогенез, лікування

### Summary

**Pathogenetic Aspects of Formation of Vascular Defects at Arterial Hypertension and Diabetes Mellitus: Main Directions of their Therapeutic Correction**

L. Zhuravlyova, I. Ilchenko

This article demonstrates modern views on pathogenetic mechanism vessels disorders in patients with diabetes mellitus and arterial hypertension, particularities of disturbances kidney vessels, forming and progressing diabetic nephropathy. Main groups antihypertensional drugs and their used in patients with diabetes mellitus are established.

**Key words:** diabetes mellitus, arterial hypertension, diabetic nephropaty, pathogenesis, treatment

Сахарный диабет (СД) и артериальная гипертензия (АГ) являются одними из важнейших медико-социальных проблем во всем мире. Распространенность АГ у больных с СД очень высока, практически в 2 раза выше, чем у лиц с нормальным уровнем глюкозы. Артериальная гипертензия обнаруживается у 80% больных СД 2-го типа. При этом приблизительно у 40% больных СД артериальное давление (АД) >160/90 мм рт.ст. Сочетание СД и АГ очень опасно, так как синергизм воздействия этих основных факторов риска на органы-мишени приводит к ускорению развития и прогрессированию ишемической болезни сердца (ИБС) в 2–4 раза, инсульта – в 2–3 раза, полной потери зрения – в 10–25 раз, уремии – в 15–20 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз [8, 10, 18].

Сахарный диабет ведет к развитию тяжелых, инвалидизирующих осложнений, в основе формирования которых лежит поражение сосудов различного калибра – как капилляров и мелких артерий (диабетическая микроангиопатия), так и сосудов среднего и крупного калибра (диабетическая макроангиопатия), представляющая собой более агрессивно протекающий атеросклеротический процесс. Основными органами-мишенями, чаще всего страдающими при СД, являются глазное дно, в результате чего развивается диабетическая ретинопатия – основная причина слепоты в современном обществе; сосуды клубочков почек, а формирующаяся при этом диабетическая нефропатия

(ДН) ведет к развитию хронической почечной недостаточности и является основной причиной смертности больных СД; магистральные сосуды – коронарные сосуды сердца, артерии, участвующие в кровоснабжении головного мозга, и периферические сосуды [4, 13].

Установлено, что повышение АД является одним из важнейших факторов риска развития и прогрессирования диабетических микро- и макроангиопатий, а снижение АД, напротив, приводит к значительному снижению риска формирования указанных осложнений СД. Так, в исследовании UKPDS, явившемся наиболее крупным и важным исследованием в области СД 2-го типа, было установлено, что снижение систолического АД на 10 мм рт.ст. приводит к снижению риска развития осложнений СД на 12%, смертности, непосредственно обусловленной диабетом, – на 15%, инфаркта миокарда (ИМ) – на 11%, микрососудистых осложнений – на 13% [8, 18].

Таким образом, своевременное выявление АГ и назначение адекватной терапии рассматривается в настоящее время как одно из важнейших направлений профилактики сердечно-сосудистых и микрососудистых осложнений у пациентов с СД [8].

Пусковым моментом в развитии любого сосудистого осложнения при СД является гипергликемия. При уровне гликозилированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>) <6,5% риск развития микро- и макро-

© Л.В. Журавлева, И.А. Ильченко, 2013

ангиопатий минимален. Однако присоединившаяся АГ ускоряет развитие сосудистых осложнений СД даже при достижении оптимального контроля гликемии [7].

Механизмы, которые могут привести к развитию АГ у больных СД, включают генетические факторы, симпатическую гиперактивность и метаболические аномалии, характерные для СД. При СД 2-го типа АГ является составной частью метаболического синдрома, проявляющегося резистентностью к инсулину (метаболический синдром X), гиперинсулинемией, дислипидемией, аномалиями свертывающей системы крови и ожирением, часто предшествующему развитию СД и, кроме этого, предрасполагающему к преждевременному развитию ИБС. Известно также, что длительная гипергликемия может привести к развитию диабетической нефропатии, которая, в свою очередь, способствует возникновению и/или прогрессированию АГ. Поэтому СД 2-го типа имеет прямую связь с АГ и может предшествовать ее развитию [5, 11, 19].

Причина столь стремительного развития патологических изменений в органах-мишенях при сочетании АГ и СД заключается в том, что первым слоем клеток, берущих на себя как метаболический, так и гидравлический «удар», является слой клеток эндотелия сосудов. Эти клетки, подвергаясь длительному воздействию гипергликемии и дислипидемии, характерных для СД, а также механическому давлению изнутри вследствие высокого АД, постепенно выходят из строя, начинают продуцировать факторы, ускоряющие процессы атерогенеза (рисунок): снижается синтез эндотелиального фактора релаксации сосудов (оксида азота – NO), повышается секреция мощного сосудосуживающего фактора эндотелина-1, активируется экспрессия молекул адгезии, повышается агрегация тромбоцитов, усиливается окислительный стресс, пролиферация гладкомышечных клеток. Одновременно происходит процесс неферментного гликозилирования белков сосудистой стенки, что приводит к ее утолщению, деформации, потере эластичности и повышению проницаемости для белков, липидов и других компонентов плазмы [2, 14].

Нарушение ауторегуляции периферического капиллярного кровотока является определяющим фактором микроциркуляторного поражения клубочкового аппарата, при котором происхо-

дит выход альбумина из плазмы крови в почки и другие ткани. При этом значительные колебания гликемии в течение короткого времени способствуют повышению сосудистой проницаемости у больных СД [3].

На основании этих данных теория генерализованной гиперперфузии рассматривается в качестве основного патогенетического механизма в формировании осложнений СД в виде микроангиопатии сетчатки, почечных клубочков и периферического сосудистого русла [5].

При СД и АГ развивается целый каскад анатомических и функциональных нарушений со стороны сосудистой эндотелия. Повышение содержания фактора Виллебранда в плазме крови, увеличение синтеза и содержания в плазме крови эндотелина-1, уменьшение выработки простациклина и эндотелий-зависимого фактора расслабления – NO, а также снижение чувствительности к нему, нарушение инактивации плазмина гликозилированным фибрином, повышение прокоагулянтной активности оказывают повреждающее действие на состояние сосудистой стенки [2, 11, 12].

У 90% больных с инсулиннезависимым СД (ИНСД) отмечается эссенциальная гипертензия, в то время как ДН встречается у 30% больных с инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД) и у 20% – с ИНСД, являясь основным патогенетическим фактором в развитии АГ. Для больных СД характерно развитие систолической АГ, а присоединение автономной нейропатии обуславливает редкую встречаемость у них ортостатической гипотензии. Повышение АД в сочетании с ДН проявляется задержкой натрия и жидкости в организме, повышением общего периферического сопротивления [1].

Заболеемость и смертность больных СД определяется скоростью развития ДН. У больных ИЗСД с преходящей протеинурией смертность в 37–80 раз выше, чем у здоровых людей [15].

Больные с генетической предрасположенностью к СД, АГ или к обоим заболеваниям более подвержены сосудистым поражениям при развитии гипергликемии, чем пациенты с той же степенью гипергликемии, но без генетической предрасположенности [12].

Патогенез влияния гиперинсулинемии и инсулинорезистентности на развитие АГ до конца не ясен. Однако установлено, что гиперинсулинемия может привести к АГ через эффекты сосудистого ремоделирования и атеросклеротических изменений [12, 14].

При ИЗСД в начальной стадии заболевания, когда отсутствует ДН, АД чаще всего остается нормальным. Однако после появления признаков начальной стадии нефропатии в результате быстрого прогрессирования патологического процесса появляются клинические признаки ДН и почечной недостаточности. Это подтверждает, что в основе АГ лежит почечный паренхиматозный механизм [15].

В отличие от этого, при ИНСД АГ может развиваться до появления симптомов ДН. У 50% больных уже имеется АГ при установке диагноза ИНСД, наряду с другими метаболическими расстройствами – ожирением и дислипидемией. Это позволяет предположить, что у таких больных возникновению СД предшествуют определенные гормональные и обменные нарушения, определяющие АГ, а также, что оба эти заболевания – СД и АГ – имеют общую патофизиологическую основу [11, 15].



**Рисунок.** Факторы, ускоряющие процесс атерогенеза

Примечание: ЭТ-1 – эндотелин-1, ГМК – гладкомышечные клетки, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

У больных СД патологические процессы, происходящие в сосудах почек и системном кровообращении, во многом сходны: так, возникновение альбуминурии у больных СД свидетельствует не только о развитии нефропатии, но и о пролиферативной ретинопатии. Аналогичная гиперперфузия наблюдается в капиллярах кожи и подкожно-жировой клетчатке предплечья [14].

Патогенез ДН представляет собой целый комплекс патоморфологических изменений почек: неферментативное гликозилирование белков базальных мембран клубочков вследствие стойкой гипергликемии; нарушение синтеза гликозаминогликанов – гепаринсульфата, ламинина, фибронектина, энтактина; развитие дислипидемии; формирование внутриклубочковой гипертензии и повышение скорости клубочковой фильтрации (СКФ); нарушение трансмембранного катионного переноса; аномалии свертывающей системы; развитие эндотелиальной дисфункции [3].

Одним из основных факторов развития ДН является гипергликемия. Возникающее на начальных этапах увеличение СКФ обеспечивает выведение из организма избытка глюкозы с мочой. Однако по мере прогрессирования патологического процесса хроническая гиперфильтрация приводит к повышению гидростатического давления внутри клубочковых капилляров, вызывая внутриклубочковую гипертензию. На этом этапе, как правило, отсутствуют какие-либо клинические или лабораторные изменения, создавая видимость мнимого благополучия состояния больных. Однако вследствие высокого внутриклубочкового гидростатического давления при ДН отмечается гиперфильтрация протеинов. При этом с мочой выделяются альбумины, иммуноглобулины,  $\alpha_2$ -макроглобулин,  $\beta_2$ -микроглобулин и другие белковые соединения.

Микроальбуминурия (МАУ) является единственным диагностическим критерием доклинической стадии ДН. Клиническая чувствительность данного исследования составляет 70–97%, специфичность – 94–98%. Появление протеинурии свидетельствует о склерозировании 50–70% клубочков и отображает необратимые изменения в почках. Субклиническая стадия ДН, характеризующаяся МАУ, может развиваться на фоне уже имеющейся АГ или ее формирования происходит наряду с повышением АД. Использование 24-часового мониторинга АД у больных ИЗСД с МАУ без АГ выявило физиологическое ночное снижение АД. Данные изменения тесно связаны с развитием автономной нейропатии, которая оказывает влияние на развитие ДН путем изменения суточного профиля АД [1, 15, 17].

По мере прогрессирования патологических процессов, обусловленных гипергликемией, происходит увеличение объема внеклеточной жидкости, которое ведет к снижению содержания ренина и увеличению содержания натрийуретического пептида в плазме крови. Эти изменения наряду с повышением активности других вазоактивных гормонов вызывают развитие генерализованной вазодилатации, которая приводит к утолщению базальной мембраны во всех капиллярах и подъему капиллярного давления в почках и сетчатке глаз [17].

Наличие стойкой гипергликемии также зависит от функции эндотелия. Гипергликемия активизирует в эндотелиальных клетках протеинкиназу C. Это вызывает увеличение выработки сосудосуживающих простагландинов, эндотелина и ангиотензинпре-

вращающего фермента, которые оказывают прямое или опосредованное повреждающее действие на сосудодвигательную реактивность. Гипергликемия нарушает продукцию матрикса эндотелиальными клетками, что вызывает утолщение базальной мембраны, стимулирует синтез эндотелиальными клетками коллагена IV типа и фибронектина, повышает активность ферментов, синтезирующих коллаген [2, 13].

Постоянная гипергликемия оказывает токсическое действие на эндотелиальные клетки сосудов, что приводит к уменьшению эндотелийзависимого расслабления сосудов, повышает вазоконстрикцию, стимулирует гиперплазию гладкомышечных клеток и ремоделирование сосудов с развитием атеросклероза. В результате этого снижается эластичность соединительной ткани стенок артериол и увеличивается пульсовое давление. Кроме того, гипергликемия повышает фильтрацию глюкозы, что стимулирует работу переносчика натрия-глюкозы в проксимальных канальцах почек [22].

Важным фактором, обуславливающим прогрессирование ДН, является развитие дислипидемии: повышение в сыворотке крови уровня общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП), триглицеридов (ТГ), снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [19].

Сочетание внутриклубочковой гипертензии даже при незначительной гиперлипидемии существенно ускоряет темпы прогрессирования ДН [15].

Важную роль в прогрессировании патологического процесса играет гиперкоагуляция. Уже на ранних стадиях СД происходит активация протромбина, повышение уровня фибриногена и D-димера, происходит увеличение адгезии и агрегации тромбоцитов, продукции тромбоцитами тромбосана и других сосудосуживающих факторов, повышение неферментного гликолиза тромбоцитарных белков, включая гликопротеины IIb и IIIa. Механизмы формирования повышенной агрегации тромбоцитов при СД и АГ тесно взаимосвязаны. При обоих этих состояниях важную роль в увеличении агрегации тромбоцитов играет нарушение баланса внутриклеточного содержания двухвалентных катионов – кальция и магния. Повышение содержания внутриклеточного кальция стимулирует агрегацию тромбоцитов, в то время как повышение содержания внутриклеточного магния оказывает на нее ингибирующее действие [13].

Изменение соотношения между свертывающей и антисвертывающей системами в сочетании с гиперактивацией тромбоцитов ведут у больных СД к развитию АГ, гипергликемии и дислипидемии с явлениями повреждения сосудов. Так, у больных СД, особенно при повреждении эндотелиальных клеток, микро- и макрососудистых нарушениях и при неудовлетворительной компенсации углеводного обмена наблюдается рост активности ряда компонентов свертывающей системы, включая вырабатываемый эндотелием фактор Виллебранда. В свою очередь, высокая концентрация компонентов VIII фактора ведет к гипергликемии, увеличению скорости образования тромбина и росту окклюзирующих поражений сосудов [11, 13].

Учитывая все перечисленные факторы, ускоряющие развитие сосудистых осложнений при сочетании СД и АГ, Объединенный комитет диабетологов Европы и Американская диабетическая ассоциация установили более жесткие требования к контролю АД при СД. Согласно этим требованиям уровень АД у больных СД не должен превышать 130/80 мм рт.ст. При этом необходимо поддерживать стабильную компенсацию углеводных нарушений ( $HbA_{1c} < 7\%$  при норме до 6,4%, гликемия натощак  $\leq 5,5$  ммоль/л, гликемия через 2 часа после еды  $\leq 8$  ммоль/л) и проводить коррекцию липидного обмена: ОХС  $< 4,5$  ммоль/л, ХС ЛПНП  $< 2,6$  ммоль/л, ХС ЛПВП  $> 1,0$  ммоль/л, ТГ  $< 1,7$  ммоль/л. Только при соблюдении всех трех условий (контроль АД, гликемии и липидного обмена) можно ожидать предупреждения или замедления развития сосудистой патологии при СД. В реальной жизни достичь целевых значений всех трех факторов риска сердечно-сосудистых осложнений при СД чрезвычайно сложно [21, 22, 25].

Проведение адекватной антигипертензивной терапии у больных СД представляет собой достаточно сложную задачу, поскольку наличие СД накладывает целый ряд ограничений к применению лекарственных препаратов, учитывая спектр их побочных действий, прежде всего – влияние на углеводный и липидный обмен. При выборе оптимального антигипертензивного средства при СД необходимо учитывать сопутствующие сосудистые осложнения.

Исследования последних 10–15 лет доказали ведущую роль активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в развитии АГ и сосудистых осложнений при СД – диабетической нефропатии, ретинопатии, ИБС. Поворотным моментом в переосмыслении значимости этой системы в развитии патологии различных органов явилось обнаружение локальных тканевых РААС, найденных в клетках почек, сердца, мозга, эндотелии сосудов и других тканях. В экспериментальных и клинических исследованиях установлено, что при СД под воздействием гипергликемии происходит гиперактивация тканевой РААС. При этом секреция основного субстрата этой системы – ангиотензина II (АТ II) тканью почек, сердца, эндотелием сосудов при СД повышается во много раз. В частности, установлено, что локально почечная концентрация АТ II в тысячи раз превышает его содержание в плазме крови. Механизмы патогенного действия АТ II обусловлены не только его мощным вазоконстрикторным действием, но и пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью. Активируя целый комплекс цитокинов, АТ II способствует развитию фиброза и склероза ткани, в которой он локально синтезирован, будь то ткань почек, сердца, сосуды сетчатки или эндотелий сосудов [6, 8].

Поэтому неудивительно, что в лечении сосудистых осложнений СД, ИБС и сердечной недостаточности, в лечении АГ и профилактике атеросклероза при СД на первый план выходят препараты, блокирующие РААС. Максимальный органопротективный эффект этих препаратов отмечается у больных СД с ДН [9].

В последние годы в результате проведения как экспериментальных, так и клинических исследований, в том числе крупных рандомизированных многоцентровых, было показано, что ингибирование образования или физиологического действия биологически активного вещества АТ II не только оказывает весьма

благоприятное воздействие в плане снижения риска развития микро- и макрососудистых осложнений, но и приводит к уменьшению заболеваемости СД 2-го типа. С целью блокирования активности системы ренин-ангиотензин используются препараты ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов АТ II (БРА) [8, 23, 24].

ИАПФ и БРА относятся к препаратам первого ряда, применяемые для лечения АГ у больных СД. Установлено, что при проведении терапии больных этими препаратами отмечается значительное уменьшение заболеваемости ИМ, церебральным инсультом, сердечной недостаточностью, что, в конечном счете, приводит к снижению смертности у пациентов с диабетом. При этом весьма важно подчеркнуть, что ИАПФ и БРА оказывают свое положительное воздействие не только путем непосредственного снижения АД, но, по-видимому, и за счет органопротекторного эффекта. Так, в исследовании HOPE было установлено, что прием ИАПФ приводил к уменьшению числа всех случаев сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД на 25%, ИМ – на 22%, инсульта – на 33%, сердечно-сосудистой смертности – на 37%, общей смертности – на 24%, необходимости проведения реваскуляризации коронарных сосудов сердца – на 24%, развития клинически выраженной нефропатии – на 24%. На наш взгляд, следует отметить то обстоятельство, что у включенных в исследование пациентов не было значительно повышенных показателей АД: среднее значение АД было 142/80 мм рт.ст., а изменение показателей АД в процессе исследования под влиянием гипотензивного лечения было небольшим, что позволяет утверждать, что антигипертензивная терапия с помощью препаратов ИАПФ оказывает кардиопротекторное действие не только за счет снижения АД. Результаты этого исследования доказывают необходимость широкого применения антигипертензивной терапии даже у тех пациентов с СД, у которых показатели систолического АД находятся в пределах 130–140 мм рт. ст. [8, 21].

ИАПФ и БРА особо показаны больным СД, поскольку положительные метаболические свойства этих препаратов – улучшение чувствительности тканей к инсулину, а отсутствие отрицательного влияния на углеводный и липидный обмен выгодно отличают их от ряда других антигипертензивных средств. Особый интерес представляют данные о том, что длительное использование препаратов ИАПФ приводит к достоверному снижению риска развития СД 2-го типа. Так, в уже упомянутом исследовании HOPE было установлено, что в группе лиц, получавших ИАПФ, частота развития новых случаев СД 2-го типа снизилась на 34%. Подобное действие этих препаратов можно, по-видимому, объяснить отмеченным в ряде исследований положительным влиянием блокады образования и действия АТ II на эндотелиальную функцию, чувствительность периферических тканей к инсулину и уменьшением при этом инсулинорезистентности, а также оксидативного стресса [21, 26].

Основным противопоказанием для применения ИАПФ и БРА у больных СД является двусторонний стеноз почечных артерий [23].

Применение тиазидовых диуретиков у больных СД вполне обосновано. Однако тиазидовые диуретики в высоких дозах (50 мг гидрохлоротиазида или эквивалентные дозы других диуре-

тиков) вызывают гипергликемию натощак, повышают концентрацию  $HbA_{1c}$ , нарушают толерантность к пероральной и внутривенной нагрузке глюкозой. Кроме того, использование тиазидовых диуретиков способно увеличить риск возникновения СД у лиц пожилого и старческого возраста. Предполагаемые механизмы нарушения толерантности к глюкозе при лечении тиазидовыми диуретиками заключаются в уменьшении секреции инсулина и снижении чувствительности тканей к действию инсулина, стимулируя развитие инсулинорезистентности. Тиазидовые диуретики повышают риск развития ИНСД независимо от других факторов риска, ускоряют развитие ДН у больных СД с АГ. Однако петлевые диуретики не обладают диабетогенным эффектом, не нарушают метаболизм липидов и благоприятно воздействуют на почечную гемодинамику [23].

Как и тиазидовые диуретики, блокаторы  $\beta$ -адренорецепторов ( $\beta$ -адренорецепторы) также обладают рядом нежелательных метаболических эффектов: нарушают толерантность к углеводам, повышают инсулинорезистентность, обладают гиперлипидемическим эффектом, что связано с блокадой  $\beta_2$ -адренорецепторов. Не рекомендуется назначать  $\beta$ -адреноблокаторы больным с ИЗСД с частыми гипо- и гипергликемиями, а также больным с невыраженными субъективными признаками гипогликемических состояний, что обусловлено развитием автономной нейропатии. Происходящая на фоне приема  $\beta$ -адреноблокаторов блокада адренергических рецепторов угнетает субъективные ощущения при развивающейся гипогликемии, что может привести к развитию комы [25].

Блокаторы  $\alpha$ -адренорецепторов ( $\alpha$ -адреноблокаторы) не нарушают липидный обмен, но уменьшают атерогенность сыворотки крови, снижая уровни ХС ЛПНП и ТГ. Основным их побочным эффектом является развитие постуральной гипотензии, которая часто осложняет течение СД из-за развития автономной полинейропатии [8].

Препараты центрального действия оказывают целый ряд побочных эффектов, нежелательных у больных СД, – сонливость, седативный эффект, сухость во рту, выраженный синдром отмены и провокацию гипертонических кризов. Новая группа препаратов этого ряда – антагонисты 12-имидазолиновых рецепторов, в частности моксонидин, лишены этих побочных эффектов и с наилучшей стороны зарекомендовали себя именно у больных СД [6, 8].

Препараты группы антагонистов кальция не оказывают влияния на углеводный и липидный обмен, поэтому они являются препаратами выбора и их можно применять у больных СД и АГ.

Таким образом, у больных с диабетической нефропатией ИАПФ, БРА и антагонисты кальция считаются антигипертензивными препаратами первого ряда. При недостаточной эффективности монотерапии ИАПФ и антагонистов кальция целесообразно дополнительное назначение диуретика (индапамида) [8, 9].

Представленные данные свидетельствуют о разных подходах к лечению АГ у больных СД. Поэтому врачу в своей практической деятельности очень важно знать и учитывать побочные эффекты широко применяемых гипотензивных средств при лечении АГ у больных СД.

## Список использованной литературы

1. Боднар И.А. Суточная динамика артериального давления у больных сахарным диабетом типа 1 с нефропатией. / И.А. Боднар, В.В. Климонтов, Е.А. Королева, Л.И. Желтова // Проблемы эндокринологии. – 2010. – №7 (41). – С. 5–10.
2. Головченко Ю.И. Обзор современных представлений об эндотелиальной дисфункции / Ю.И. Головченко, М.А. Трещинская // Consilium Medicum. – 2008. – Т. 2, №11. – С. 38–46.
3. Дедов И.И. Диабетическая нефропатия / И.И. Дедов, М.В. Шестакова. – М., 2000. – 268 с.
4. Добронравов В.А. Нарушение липидного состава крови у больных с сахарным диабетом 1-го типа с нефропатией / В.А. Добронравов, А.А. Жучихина, И.А. Карпова // Нефрология. – 2011. – №3. – С. 82–85.
5. Ефимов А.С. Иммунные механизмы развития диабетической нефропатии / А.С. Ефимов, Д.Ч. Таджикива, И.Н. Пишель // Проблемы эндокринологии. – 2011. – №4 (42). – С. 16–24.
6. Зубкова Г.А. Оцінка ефективності лікування діабетичної нефропатії / Г.А. Зубкова, В.В. Марков, В.М. Славнов, Ю.В. Сахарова // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2003. – №1. – С. 23–25.
7. Королев В.А. Гликированный гемоглобин у больных с диабетической нефропатией / В.А. Королев, О.В. Глушкова, Г.И. Гордеева // Нефрология. – 2009. – Т. 5 (1). – С. 76–79.
8. Маньковский Б.Н. Артериальная гипертензия при сахарном диабете: контроль АД любыми средствами? / Б.Н. Маньковский // Здоров'я України. – 2010. – №3. – С. 1–4.
9. Сарвилина И.В. Диабетическая нефропатия: новые возможности фармацевтической коррекции / И.В. Сарвилина, Ю.С. Маляков, Н.И. Каркищенко // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 4 (47). – С. 8–10.
10. Alberti K.G. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition / K.G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 1059–1062.
11. Azar Sami T. The DD genotype of the ACE gene polymorphism is associated with diabetic nephropathy in type-1 diabetics / T. Azar Sami, A. Zalloua Pierro, R. Medley // Endocr. Res. – 2011. – Vol. 27 (1–2). – P. 99–108.
12. Bhattacharyya O.K. Management of cardiovascular disease in patients with diabetes: the 2008 Canadian Diabetes Association guidelines / O.K. Bhattacharyya, B.R. Shah, G.L. Booth // CMAJ. – 2008. – Vol. 179. – P. 920–926.
13. Bosman D. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy / D. Bosman, A. Winkler, J. Marsden // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 24 (3). – P. 495–499.
14. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism / M. Brownlee // Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – P. 1615–1625.
15. Brownlee M. Diabetic nephropathy / M. Brownlee // Diabetes Care. – 2012. – Vol. 24 (1). – P. 69–72.
16. Gohda T. Association of the DD genotype and development of Japanese type 2 diabetic nephropathy / T. Gohda, J. Makita, T. Shike // Clin. Nephrol. – 2011. – Vol. 6. – P. 475–480.
17. Gouverneur M. Sulphated glycosaminoglycans restore glycocalyx barrier properties of cultured endothelial cells in hyperglycemia / M. Gouverneur, L. Broekhuizen, M. Meuwese et al // FASEB. – 2008. – Vol. 475 [Abstract].
18. Mancia G. et al. // ESH. – 2009. – Abstract no LB2.8.
19. Martinez Castelao A. Advances in diabetes mellitus, diabetic nephropathy, metabolic syndrome and cardio-vascular-renal risk / Martinez Castelao A. // Nefrologia. – 2008. – Vol. 28 (Suppl. 5). – P. 79–84.
20. Materson B.J. ACE inhibitors as a shield against diabetic nephropathy / B.J. Materson // Arch. Intern. Med. – 2009. – Vol. 156. – P. 239–40.
21. Oscar H. Franco. Trajectories of Entering the Metabolic Syndrome: The Framingham Heart Study / Franco O.H., Massaro J.M., Civil J. et al. // Circulation. – 2009. – Vol. 120. – P. 1943–1950.
22. Radbill B. Rationale and strategies for early detection and management of diabetic kidney disease / B. Radbill, B. Murphy, D. LeRoith // Mayo Clin. Proc. – 2008. – Vol. 83 (12). – P. 1373–1381.
23. Ravera M. Emerging therapeutic strategies in diabetic nephropathy / Ravera M., Re M., Weiss U. et al. // J. Nephrol. – 2007. – Vol. 20 (Suppl. 12). – S23–S32.
24. Ravid M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus: A 7-year follow-up study / Ravid M., Lang R., Rachmani R. et al. // Arch. Intern. Med. – 2011. – Vol. 156. – P. 286–289.
25. Roadbard H.W. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus / Roadbard H.W., Blonde L., Braithwaite S.S. et al. // Endocr. Pract. – 2007. – Vol. 13 (Suppl. 1). – P. 1–68.
26. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // J. Hypertens. – 2007. – Vol. 25. – P. 1105–1187.