

# Вплив поліморфізму гена ангіотензинперетворювального ферменту на перебіг артеріальної гіпертензії у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та ефективність антигіпертензивної терапії

О. В. Аль-Травнех<sup>1</sup>\*, А. В. С. Д. Е., Т. М. Тихонова<sup>1</sup> D, E, F, І. В. Шоп<sup>1</sup> E, C

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – встановити вплив поліморфізму гена ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) на особливості перебігу й ефективність антигіпертензивної терапії з використанням інгібітора АПФ лізиноприлу та бета-адреноблокатора карведилолу в пацієнтів із коморбідністю артеріальної гіпертензії (АГ) та цукрового діабету (ЦД) 2 типу.

**Матеріали і методи.** Дослідження здійснили на базі відділення артеріальної гіпертензії та захворювання нирок ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України». До дослідження залучили 106 пацієнтів з АГ 2 ступеня, II стадії та ЦД 2 типу. Середній вік обстежених становив  $54,3 \pm 5,3$  року. Пацієнтів поділили на три групи. До першої групи залучили 48 обстежених із генотипом А/А поліморфного маркера 2350 А/Г гена АПФ; до другої групи – 22 хворих із генотипом А/Г; до третьої – 36 осіб із генотипом Г/Г. Для дослідження однонуклеотидного поліморфізму маркера 2350 А/Г гена АПФ використали ДНК лейкоцитів периферичної крові. Як антигіпертензивну терапію призначили комбінацію препаратів – лізиноприл і карведилол.

**Результати.** Визначили прямі кореляційні зв'язки між генотипами А/Г і Г/Г однонуклеотидного поліморфізму 2350 А/Г гена АПФ із підвищеним індексом маси тіла (ІМТ;  $p < 0,001$ ), вищими рівнями систолічного та діастолічного артеріального тиску (АТ;  $p < 0,001$ ), підвищеним рівнем глікемії натще ( $p < 0,05$ ), індексом НОМА-ІР ( $p < 0,05$ ), підвищеними рівнями ліпопротеїнів низької щільності ( $p < 0,05$ ) та тригліцеридів ( $p < 0,05$ ) у крові. Встановили позитивні кореляційні зв'язки цих поліморфізмів із підвищенням індексу маси міокарда лівого шлуночка ( $p < 0,001$ ). Після лікування в усіх пацієнтів визначили достовірне зниження і систолічного, і діастолічного АТ ( $p < 0,001$ ). Зафіксували статистично значуще зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка ( $p < 0,001$ ) в усіх групах хворих. Зменшення гіпертрофії міокарда лівого шлуночка статистично вираженіше в пацієнтів із генотипом А/А порівняно з хворими з генотипами А/Г і Г/Г ( $p < 0,05$ ). У трьох групах пацієнтів під впливом дієтотерапії та внаслідок медикаментозного лікування відбулося достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження ІМТ. Порівнявши групи хворих, визначили, що найістотніше зниження цього показника в динаміці лікування зафіксовано в осіб з А/А генотипом. Виявили достовірне зниження рівнів глюкози крові натще, індексу інсулінорезистентності НОМА-ІР і маркерів атерогенної дисліпідемії в пацієнтів із генотипами А/А, А/Г і Г/Г ( $p < 0,05$ ). Зниження рівня інсулінорезистентності (ІР) у пацієнтів після лікування в усіх групах дослідження мало позитивні кореляційні зв'язки зі зменшенням показників гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) ( $p < 0,05$ ). Крім того, визначили позитивні кореляційні зв'язки у хворих з усіх груп спостереження між зниженням ІМТ після лікування та зменшенням ГЛШ ( $p < 0,05$ ). Статистично значущих відмінностей за показниками, що вивчали, між групами пацієнтів з генотипами А/Г і Г/Г не виявлено ні до, ні після лікування. Отже, саме наявність G-алелю поліморфного маркера 2350 А/Г гена АПФ пов'язана з розвитком АГ і ГЛШ.

**Висновки.** Лікування комбінацією лізиноприлу та карведилолу в пацієнтів з АГ та ЦД 2 типу сприяло ефективному зниженню АТ у всіх групах дослідження. Встановили, що до початку лікування пацієнти з генотипами А/Г і Г/Г поліморфного маркера 2350 А/Г гена АПФ мали більш виражені гіпертрофічні зміни міокарда, ніж хворі з генотипом А/А. Антигіпертензивна терапія найбільш ефективна щодо зменшення гіпертрофії міокарда в пацієнтів з А/А генотипом поліморфного маркера 2350 А/Г гена АПФ. Виявлено, що генотипи А/Г і Г/Г поліморфного маркера 2350 А/Г гена АПФ можна використовувати як предиктор не тільки розвитку ГЛШ, але й метаболічних порушень, що асоціюються з підвищеним ІМТ, вищими рівнями глікемії та ІР, вираженими зсувами атерогенної дисліпідемії в пацієнтів із коморбідним перебігом АГ і ЦД 2 типу. Зниження ІР та ІМТ супроводжувалося зменшенням ступеня ГЛШ. Доведено, що використання антигіпертензивної терапії, що передбачала приймання карведилолу та лізиноприлу, в пацієнтів із несприятливими генотипами А/Г і Г/Г поліморфного маркера 2350 А/Г гена АПФ є ефективним, сприяє вираженому регресу ГЛШ. Пацієнти з АА генотипом поліморфного маркера 2350 А/Г гена АПФ мають найбільшу передумову щодо ефективного зменшення ГЛШ після лікування; це визначили як сприятливу прогностичну ознаку.

**Ключові слова:** однонуклеотидний поліморфізм гена, ангіотензинперетворювальний фермент, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, антигіпертензивна терапія.

Патологія. 2024.  
Т. 21, № 2(61).  
С. 113-119

\*E-mail:  
olena.altrawneh@  
karazin.ua

## The effect of polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene on the course of arterial hypertension in combination with type 2 diabetes and the effectiveness of antihypertensive therapy

O. V. Al-Trawneh, T. M. Tykhonova, I. V. Shop

**The aim of the work** is to determine the influence of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene polymorphism on the course and effectiveness of antihypertensive therapy using the ACE inhibitor lisinopril and the beta-blocker carvedilol in patients with comorbidity of arterial hypertension and type 2 diabetes.

**Keywords:**

single nucleotide polymorphism, angiotensin-converting enzyme, arterial hypertension, type 2 diabetes, antihypertensive therapy.

**Pathologia.**

2024;21(2):113-119

**Materials and methods.** The study was carried out based on the Department of arterial hypertension and kidney disease of the L. T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine. The study included 106 patients with arterial hypertension of the 2<sup>nd</sup> degree, stage II and diabetes mellitus type 2, the average age was  $54.3 \pm 5.3$  years. All patients were divided into three groups. The first group consisted of 48 patients with the A/A genotype of the polymorphic marker 2350 A/G of the angiotensin-converting enzyme gene, the second group included 22 patients with the A/G genotype, and the third group included 36 patients with the G/G genotype. DNA of peripheral blood leukocytes was used to study the single-nucleotide polymorphism of marker 2350 A/G of the angiotensin-converting enzyme gene. A combination of lisinopril and carvedilol was used as antihypertensive therapy.

**Results.** Direct correlations were established between the presence of A/G and G/G genotypes of the single-nucleotide polymorphism 2350 A/G of the angiotensin-converting enzyme gene with an increased body mass index ( $p < 0.001$ ), higher levels of systolic and diastolic blood pressure ( $p < 0.001$ ), with an increased level of fasting blood glucose ( $p < 0.05$ ), the HOMA-IR ( $p < 0.05$ ), an increased level of low-density lipoproteins ( $p < 0.05$ ) and triglycerides of the blood ( $p < 0.05$ ). Positive correlations of the specified polymorphisms with an increase in the mass index of the myocardium of the left ventricle were also established ( $p < 0.001$ ). As a result of the treatment, a significant decrease in blood pressure, both systolic and diastolic, was observed in all patients ( $p < 0.001$ ). A statistically significant decrease in the left ventricular myocardial mass index was found ( $p < 0.001$ ) in all groups of patients. At the same time, the reduction of left ventricular myocardial hypertrophy was statistically more pronounced in patients with genotype A/A than in patients with genotypes A/G and G/G ( $p < 0.05$ ). In three groups of patients, a significant ( $p < 0.05$ ) decrease in BMI was observed under the influence of diet therapy and drug treatment. Among the comparison groups of patients, the statistically most significant decrease of this indicator in treatment dynamics was found in individuals with the A/A genotype. A significant decrease in fasting blood glucose levels, HOMA-IR insulin resistance index, and markers of atherogenic dyslipidemia was revealed in both patients with the A/A genotype and those with the A/G and G/G genotypes ( $p < 0.05$ ). The decrease in the level of insulin resistance (IR) in patients after treatment in all studied groups had positive correlations with the decrease in indicators of left ventricular hypertrophy (LVH) ( $p < 0.05$ ). Positive correlations were also observed in patients of all observation groups between a decrease in body mass index (BMI) after treatment and a decrease in LVH ( $p < 0.05$ ). There were no statistically significant differences between the studied parameters between the A/G and G/G groups, both before and after treatment. This confirms that the G allele of the polymorphic marker 2350 A/G of the ACE gene is associated with the development of hypertension and LVH.

**Conclusions.** The therapy with the combination of lisinopril and carvedilol in patients with hypertension and type 2 diabetes contributed to the effective reduction of blood pressure in three groups of patients. It was established that patients with genotypes A/G and G/G of the polymorphic marker 2350 A/G of the ACE gene had more pronounced hypertrophic changes of the myocardium than patients with genotype A/A before the start of treatment. Antihypertensive therapy was the most effective in reducing myocardial hypertrophy in patients with the A/A genotype of the polymorphic marker 2350 A/G of the ACE gene. It was found that the presence of genotypes A/G and G/G of the polymorphic marker 2350 A/G of the ACE gene can be used as a predictor not only of the development of LVH but also of metabolic disorders associated with increased BMI, glycemia and insulin resistance, expressed by shifts in atherogenic dyslipidemia in patients with comorbid hypertension and type 2 diabetes. It was established that a decrease in the degree of LVH accompanied by a decrease in IR and BMI. It has been proven that the use of antihypertensive therapy with the use of carvedilol and lisinopril in the treatment regimen in patients with unfavourable genotypes A/G and G/G of the polymorphic marker 2350 A/G of the ACE gene is effective and contributes to marked regression of LVH. It was determined that patients with the AA genotype of the polymorphic marker 2350 A/G of the ACE gene have the greatest prerequisite for the effective reduction of LVH after treatment, which was considered a favourable prognostic sign.

За результатами численних досліджень, артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з головних причин інвалідизації та смертності від серцево-судинних захворювань [1]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі 1,28 млрд осіб віком 30–79 років мають АГ, більшість (дві третини) із них живуть у країнах із низьким і середнім рівнем доходу. Майже 46 % дорослих із підвищеним артеріальним тиском (АТ) не знають про свій стан. Менше ніж 1/2 дорослих (42 %) із діагностованою АГ дотримуються схеми її лікування. Наведені факти обґрунтовують, чому АГ визначена як одна з головних причин передчасної смерті [2].

Висока частота поєднаної патології характерна для хворих на АГ. Один із найчастіших коморбідних станів у таких пацієнтів – цукровий діабет (ЦД) 2 типу [3,4,5]. Тяжкість перебігу АГ і виникнення ускладнень тісно пов'язані з різними чинниками, як-от із метаболічними порушеннями, що притаманні ЦД 2 типу [6].

Нині відомо, що АГ – мультифакторне захворювання. У його патогенезі ключову роль відіграє активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [7]. Розрізняють циркулюючу і локальну РААС [8]. Локальна РААС безпосередньо бере участь у форму-

ванні притаманного для ЦД синдрому гіпоренімічного гіпоальдостеронізму, коли низька концентрація реніну й альдостерону в плазмі крові поєднується з високою концентрацією ангіотензину II, що циркулює [9,10].

Гени-кандидати, що визначають схильність до розвитку АГ, включають: гени РААС; гени, пов'язані з натрієвою системою; гени, пов'язані зі шляхом передачі сигналу; гени ендотелінової системи.

Зв'язок між поліморфізмом гена ангіотензин-перетворювального ферменту (АПФ) і генетичною гетерогенністю гіпертензії є предметом багатьох досліджень [11,12].

РААС має ключове значення у патогенезі гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ). Крім того, відомо, що АПФ впливає на низку станів, які пов'язані з РААС, зокрема і на ГЛШ. Здійснили кілька досліджень для оцінювання кореляції між поліморфізмом гена АПФ 2350 A/G і гіпертрофією лівого шлуночка, одержали доволі суперечливі результати [13,14,15,16].

Нині активно вивчають поліморфізм кількох генів-кандидатів АПФ. Один із найчастіше досліджуваних – однонуклеотидний поліморфізм 2350 A/G гена АПФ, розташований на 17 інтроні. Вважають, що він

найбільше впливає на рівень АПФ у сироватці крові [17]. Оpubліковано суперечливі результати впливу поліморфізму маркера 2350 A/G гена АПФ на розвиток есенціальної АГ у різних популяціях [18].

Клінічні настанови, що ґрунтуються на принципах доказової медицини, здебільшого регламентують стандартний універсальний підхід до призначення антигіпертензивних препаратів, який на рівні окремого пацієнта не є персоналізованими. Клінічна практика показала неоднорідну ефективність загальноприйнятих і затверджених схем лікування. Генетичний поліморфізм хворого та фармакокінетичні особливості лікарського засобу можуть почасти пояснити індивідуальну варіабельність ефективності антигіпертензивної терапії [19].

Усе більше доказів отримано щодо доцільності персоналізованого підходу до фармакотерапевтичного лікування, який враховує результати генетичного аналізу пацієнта. Передбачають, що персоналізована фармакотерапія, яка ґрунтується на аналізі генетичної інформації з визначенням оптимального антигіпертензивного засобу, стане основним способом лікування АГ у майбутньому, особливо пацієнтів із гіпертензією, в яких загальноприйнята терапія не ефективна. Нині під час генетичних досліджень АГ вивчають передусім гени, що спричиняють гіпертензію, та механізми підвищення АТ. Так, вивчають поліморфізм інсерції / делеції ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ I/D) [20], що, як було виявлено, пов'язаний із високим АТ [21].

Втім, результати клінічних досліджень щодо обґрунтування вибору антигіпертензивних препаратів, а також щодо зв'язків між поліморфізмом генів і підвищеною чутливістю до антигіпертензивних лікарських засобів, включаючи інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II, бета-блокатори, блокатори кальцієвих каналів і діуретики, є суперечливими [22,23].

Щодо впливу генетичного поліморфізму гена АПФ встановлено: серед поліморфних генотипів ACE генотип DD має найвищий рівень активності, а генотип II – найнижчий, генотип ID характеризується середнім рівнем активності. Визначили, що чим вища активність АПФ, тим більшу антигіпертензивну роль відіграє пригнічення його активності [24]. Отже, вивчення поліморфізму гена АПФ доцільне не тільки в науковому аспекті. Такі дослідження – невід'ємна складова послідовного вивчення впливу поліморфізмів генів на ефективність застосування різних антигіпертензивних лікарських засобів для поширення персоналізованого лікування хворих на АГ, що сприятиме оптимальному контролю показників АТ.

## Мета роботи

Встановити вплив поліморфізму гена АПФ на особливості перебігу й ефективність антигіпертензивної терапії з використанням інгібітора АПФ лізиноприлу та бета-адреноблокатора карведилолу в пацієнтів із коморбідністю артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу.

## Матеріали і методи дослідження

Обстежили 106 пацієнтів з АГ II стадії, 2 ступеня та ЦД 2 типу в стані медикаментозної субкомпенсації. До

дослідження залучили 59 чоловіків і 47 жінок, середній вік –  $54,3 \pm 5,3$  року.

Хворих поділили на три групи залежно від поліморфізму поліморфного маркера 2350 A/G гена АПФ. До першої групи (n = 48) залучено пацієнтів із генотипом A/A поліморфного маркера 2350 A/G гена АПФ: 27 чоловіків і 21 жінку, середній вік –  $55,2 \pm 4,4$  року. У другу групу (n = 22) включили хворих із генотипом A/G: 12 чоловіків і 10 жінок, середній вік –  $53,3 \pm 3,2$  року. До третьої групи (n = 36) залучили пацієнтів із генотипом G/G: 20 чоловіків та 16 жінок, середній вік –  $54,2 \pm 4,2$  року.

Усі обстежені пацієнти надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критерії виключення – діагностовані тяжкі соматичні захворювання (ниркова, печінкова, серцева, дихальна недостатність) наявність в анамнезі інсульту, інфаркту, онкологічних захворювань, декомпенсованого ЦД 2 типу за критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я, а також порушення функції щитоподібної залози, первинна сімейна гіперхолестеринемія, симптоматичні АГ, вагітність.

АГ діагностували відповідно до рекомендацій Європейського товариства з АГ і Європейського товариства кардіологів, а також Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування АГ. Діагноз ЦД 2 типу встановили за чинними рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення ЦД [25,26,27].

Рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) в цільній крові визначили з використанням тест-системи фірми «Реагент» (Україна). Індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR) обрахували за формулою:  $\text{НОМА-IR} = \text{інсулін натще (мкЕД / мл)} \times \text{глюкоза натще (ммоль / л)} / 22,5$ . При індексі НОМА-IR  $>2,77$  пацієнтів вважали такими, що мають інсулінорезистентність (ІР). Концентрацію глюкози в сироватці крові натще (ГКН) визначили глюкозооксидантним методом; концентрацію інсуліну – імуноферментним методом, використавши набори DRG (США).

Для дослідження ліпідного обміну (вміст загального холестерину (ЗХС) в сироватці крові, ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), тригліцеридів (ТГ)) застосували ензиматичний колориметричний метод із використанням наборів «Human» (Німеччина). Вміст холестерину в складі ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) обрахували за формулою W. T. Friedewald:  $\text{ХС ЛПНЩ (ммоль/л)} = 3\text{ХС} - (\text{ХС ЛПВЩ} + \text{ТГ} / 2,2)$ .

Геномну ДНК відокремлювали з лейкоцитів периферичної крові методом фенолхлороформної екстракції з ампліфікацією надалі в 25 мкл реакційної суміші під час полімеразної ланцюгової реакції. Ампліфікацію здійснили на ампліфікаторі «Rotor-Gene 6000» (Австралія) у режимі реального часу. Продукти гідролізу після ампліфікації розділили в поліакриламідному і агарозному гелях. Матеріал, що одержали, візуалізували під ультрафіолетом.

Структурно-функціональні параметри серця визначили методом ехокардіографії (ЕхоКГ), застосували діагностичну систему «GE Medical Systems» (Німеччина) із фазованим датчиком і модульованою частотою 2,25–3,00 мГц, згідно з рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії [28,29]. За методом Сімсона визначали товщину міжшлуночкової перетинки

у систолу (ТМШПс) та діастолу (ТМШПд), товщину задньої стінки лівого шлуночка у систолу (ТЗСЛШс) та діастолу (ТЗСЛШд), кінцевий систолічний діаметр (КСД), кінцевий діастолічний діаметр (КДД) і фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) обраховували за рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії (2016); індекс ММЛШ (іММЛШ) визначали як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла [29,30].

Усім пацієнтам надано рекомендації щодо підтримки дієтичного харчування впродовж усього періоду лікування.

Хворі отримували комбіновану антигіпертензивну терапію лізиноприлом і карведилолом. Добова доза препаратів визначена індивідуально. Початкова доза карведилолу становила 12,5 мг на добу, лізиноприлу – 10,0 мг на добу; максимальна доза карведилолу становила 50,0 мг на добу, лізиноприлу – 20,0 мг на добу. Для додаткової корекції АТ за необхідності призначали препарат «Леркамен». Як цільові показники АТ визначили такі: систолічний артеріальний тиск (САТ) – до 120–130 мм рт. ст.; діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) – менше ніж 80 мм рт. ст. [31].

Усі пацієнти одержували цукрознижувальну терапію, зокрема метформін (від 1000 мг до 2000 мг на добу) та гліклазид (від 60 мг до 90 мг на добу). Комплексне лікування включало також розувастатин у дозі 10 мг на добу та ацетилсаліцилову кислоту у дозі 75 мг на добу.

Математичне опрацювання результатів дослідження здійснили за допомогою програмного пакета Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США) (номер ліцензії STA862D175437Q). Обчислили середнє значення (M), дисперсію, стандартне відхилення, медіану (m), рівень значущості (p). Відмінності вважали достовірними при рівні статистичної значущості  $p < 0,05$ . Аналізуючи значущість відмінностей між групами за вираженістю показника, що вимірюється числом, використали t-критерій Стьюдента. Для оцінювання взаємозв'язків між показниками застосували метод кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнтів кореляції Пірсона (при нормальному розподілі) та Спірмена (при розподілі, що відрізняється від нормального).

## Результати

Середній індекс маси тіла (ІМТ) у пацієнтів першої групи становив  $28,79 \pm 0,44$  кг/м<sup>2</sup>; другої –  $29,24 \pm 0,52$  кг/м<sup>2</sup>; третьої –  $28,46 \pm 0,34$  кг/м<sup>2</sup>. Отже, хворі всіх трьох груп спостереження мали надлишкову масу тіла. Статистично значущої різниці між групами за ІМТ до лікування не було ( $p > 0,05$ ). Зауважимо, що показник ІМТ у групі пацієнтів із генотипами А/Г і Г/Г поліморфного маркера 2350 А/Г гена АПФ статистично значущо вищий за відповідний у хворих із генотипом А/А після лікування ( $27,62 \pm 0,31$  кг/м<sup>2</sup>,  $28,62 \pm 0,31$  кг/м<sup>2</sup> та  $24,53 \pm 0,40$  кг/м<sup>2</sup> відповідно,  $p < 0,05$ ). Це може бути пов'язано з асоціацією генотипів А/Г і Г/Г, зокрема G алеля поліморфного маркера 2350 А/Г АПФ, зі ступенем метаболічних порушень, що ускладнюють зниження маси тіла. Показники ІМТ у пацієнтів з усіх груп після лікування статистично значущо відрізнялися від результатів, що встановили до лікування ( $p < 0,05$ ).

До лікування показники САТ і ДАТ у хворих із генотипами А/Г і Г/Г поліморфного маркера 2350 А/Г гена АПФ достовірно вищі, ніж у хворих з А/А генотипом ( $p < 0,05$ ). За результатами 18-місячного лікування встановили, що АТ знижений до цільового рівня у 92 % пацієнтів першої групи, у 87 % – другої, у 89 % – третьої. Разом із тим, у хворих із генотипами А/Г і Г/Г поліморфного маркера 2350 А/Г гена АПФ встановлено достовірно вищі показники САТ після лікування порівняно з такими у хворих із генотипом А/А:  $132,24 \pm 0,34$  мм рт. ст.,  $132,26 \pm 0,41$  мм рт. ст. та  $124,68 \pm 0,54$  мм рт. ст. відповідно,  $p < 0,05$ .

Зіставну тенденцію після лікування виявили також щодо рівня ДАТ. Так, у пацієнтів із генотипами А/Г і Г/Г показники ДАТ вірогідно вищі, ніж у хворих із генотипом А/А:  $82,45 \pm 0,46$  мм рт. ст.,  $81,44 \pm 0,48$  мм рт. ст. і  $74,54 \pm 0,45$  мм рт. ст. відповідно,  $p < 0,001$  (табл. 1).

Зазначимо, що для корекції АТ додаткового призначення амлодипіну потребували 2 хворих із першої групи, 1 пацієнт із другої, 2 особи із третьої. Таку корекцію медикаментозної терапії здійснили ситуаційно, постійне приймання амлодипіну протягом всього періоду спостереження не доцільне.

Проаналізувавши показники ЕхоКГ у пацієнтів до лікування, встановили: особи з генотипами А/Г і Г/Г мали достовірно вищий іММЛШ, ніж хворі з генотипом А/А:  $146,16 \pm 6,62$  г/м<sup>2</sup>,  $145,18 \pm 5,58$  г/м<sup>2</sup> та  $140,04 \pm 4,14$  г/м<sup>2</sup> відповідно,  $p < 0,001$ . Таку саму тенденцію визначили і щодо інших досліджуваних ЕхоКГ-маркерів, як-от ТМШПд ( $1,21 \pm 0,02$  см,  $1,22 \pm 0,03$  см і  $1,18 \pm 0,07$  см відповідно,  $p < 0,05$ ) і КСД ( $3,34 \pm 0,06$  см,  $3,37 \pm 0,06$  см і  $3,18 \pm 0,04$  см відповідно;  $p < 0,05$ ) (табл. 2).

До дослідження залучали тільки пацієнтів зі збереженою систолічною функцією. Втім, оцінювання ФВ як основного показника систолічної функції ЛШ показало: у хворих другої та третьої групи ФВ ЛШ достовірно нижча, ніж у пацієнтів першої ( $60,67 \pm 0,36$  %,  $60,64 \pm 0,55$  % і  $62,03 \pm 0,44$  % відповідно,  $p < 0,001$ ). Ці дані збігаються з результатами інших досліджень, під час яких встановили вплив поліморфного маркера 2350 А/Г гена АПФ на прогресування гіпертрофічних змін міокарда у хворих на АГ [14,20].

Після лікування визначили вірогідне зменшення ММЛШ та іММЛШ ( $p < 0,001$ ) у пацієнтів з усіх груп спостереження. Це є сприятливим індикатором ефективності призначеної схеми лікування на процеси регресії гіпертрофії міокарда ЛШ. Зазначимо, що після лікування ММЛШ та іММЛШ у пацієнтів другої та третьої груп були статистично значущо вищими щодо показників хворих із першої групи ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів усіх трьох груп після лікування визначили достовірно зменшення рівнів КСД і КДД ( $p < 0,05$ ).

Отже, антигіпертензивна терапія сприяла регресії ГЛШ і була найефективнішою в пацієнтів першої групи (з генотипом А/А поліморфного маркера 2350 А/Г гена АПФ).

Ліпідний профіль у пацієнтів другої та третьої груп до лікування характеризувався вірогідно вищими показниками ТГ, ЗХС, ХС ЛПНЩ і нижчим рівнем ХС ЛПВЩ порівняно з хворими першої групи ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Після лікування встановили суттєве зменшення ступеня атерогенної дисліпідемії, яку до лікування



**Таблиця 1.** Показники артеріального тиску пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу до та після 18 місяців лікування

Показник, одиниці вимірювання	1 група (A/A), n = 48		2 група (A/G), n = 22		3 група (G/G), n = 36	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
САТ, мм рт. ст.	168,54 ± 0,43	124,68 ± 0,54 <sup>1</sup>	177,45 ± 0,42 <sup>3</sup>	131,24 ± 0,34 <sup>2,4</sup>	176,47 ± 0,45 <sup>6</sup>	132,26 ± 0,41 <sup>5,7</sup>
ДАТ, мм рт. ст.	102,44 ± 0,32	74,54 ± 0,45 <sup>1</sup>	108,34 ± 0,54 <sup>3</sup>	82,45 ± 0,46 <sup>2,4</sup>	109,44 ± 0,54 <sup>6</sup>	81,44 ± 0,48 <sup>5,7</sup>

1: статистично значущі відмінності між показниками до та після лікування у пацієнтів із генотипом A/A,  $p < 0,05$ ; 2: статистично значущі відмінності між показниками до та після лікування у пацієнтів із генотипом A/G,  $p < 0,05$ ; 3: статистично значущі відмінності першої та другої групи за показниками до лікування,  $p < 0,05$ ; 4: статистично значущі відмінності першої та другої групи за показниками після лікування ( $p < 0,05$ ); 5: статистично значущі відмінності показників пацієнтів із генотипом G/G до та після лікування,  $p < 0,05$ ; 6: статистично значущі відмінності першої та третьої групи за показниками до лікування; 7: статистично значущі відмінності першої та третьої групи за показниками після лікування ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 2.** Динаміка ехокардіографічних маркерів у пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу до та після 18 місяців лікування

Показник, одиниці вимірювання	1 група (A/A), n = 48		2 група (A/G), n = 22		3 група (G/G), n = 36	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ТМШПд, см	1,18 ± 0,07	1,12 ± 0,02 <sup>1</sup>	1,21 ± 0,02 <sup>3</sup>	1,14 ± 0,02 <sup>2,4</sup>	1,22 ± 0,03 <sup>6</sup>	1,16 ± 0,02 <sup>5,7</sup>
ТМШПс, см	1,46 ± 0,08	1,32 ± 0,02 <sup>1</sup>	1,50 ± 0,06	1,38 ± 0,02 <sup>2,4</sup>	1,49 ± 0,03	1,38 ± 0,02 <sup>5,7</sup>
ТЗСЛШд, см	1,17 ± 0,09	1,14 ± 0,02 <sup>1</sup>	1,17 ± 0,02	1,15 ± 0,03 <sup>2</sup>	1,17 ± 0,02	1,16 ± 0,03 <sup>5</sup>
ТЗСЛШс, см	1,72 ± 0,02	1,48 ± 0,05 <sup>1</sup>	1,66 ± 0,07 <sup>3</sup>	1,54 ± 0,06 <sup>2,4</sup>	1,65 ± 0,05 <sup>6</sup>	1,52 ± 0,06 <sup>5,7</sup>
КДД, см	5,04 ± 0,05	4,85 ± 0,05 <sup>1</sup>	5,18 ± 0,08	4,95 ± 0,07 <sup>2,4</sup>	5,19 ± 0,08	4,96 ± 0,07 <sup>5,7</sup>
КСД, см	3,18 ± 0,04	2,98 ± 0,04 <sup>1</sup>	3,34 ± 0,06 <sup>3</sup>	3,21 ± 0,06 <sup>2,4</sup>	3,37 ± 0,06 <sup>6</sup>	3,23 ± 0,06 <sup>5,7</sup>
ФВ, %	62,03 ± 0,44	65,08 ± 0,37 <sup>1</sup>	60,67 ± 0,36 <sup>3</sup>	64,15 ± 0,45 <sup>2</sup>	60,64 ± 0,55 <sup>6</sup>	64,34 ± 0,43 <sup>5</sup>
ММЛШ, г	261,32 ± 4,22	226,31 ± 4,21 <sup>1</sup>	279,35 ± 3,27 <sup>3</sup>	2,38 ± 4,45 <sup>2,4</sup>	280,25 ± 3,34 <sup>6</sup>	2,36 ± 4,43 <sup>5,7</sup>
iММЛШ, г/м <sup>2</sup>	140,04 ± 4,14	136,04 ± 4,23 <sup>1</sup>	146,16 ± 6,62 <sup>3</sup>	141,14 ± 7,74 <sup>2,4</sup>	145,18 ± 5,58 <sup>6</sup>	140,56 ± 6,55 <sup>5,7</sup>

1: статистично значущі відмінності між показниками до та після лікування у пацієнтів із генотипом A/A,  $p < 0,05$ ; 2: статистично значущі відмінності між показниками до та після лікування у пацієнтів із генотипом A/G,  $p < 0,05$ ; 3: статистично значущі відмінності першої та другої групи за показниками до лікування,  $p < 0,05$ ; 4: статистично значущі відмінності першої та другої групи за показниками після лікування ( $p < 0,05$ ); 5: статистично значущі відмінності показників пацієнтів із генотипом G/G до та після лікування,  $p < 0,05$ ; 6: статистично значущі відмінності першої та третьої групи за показниками до лікування; 7: статистично значущі відмінності першої та третьої групи за показниками після лікування ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 3.** Показники ліпідного профілю в пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу до та після 18 місяців лікування

Показник, одиниці вимірювання	1 група (A/A), n = 48		2 група (A/G), n = 22		3 група (G/G), n = 36	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ЗХС, ммоль/л	6,32 ± 0,06	5,21 ± 0,07 <sup>1</sup>	8,23 ± 0,08 <sup>3</sup>	5,64 ± 0,09 <sup>2,4</sup>	8,34 ± 0,09 <sup>6</sup>	5,75 ± 0,08 <sup>5,7</sup>
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	5,14 ± 0,08	4,10 ± 0,07 <sup>1</sup>	5,00 ± 0,09 <sup>3</sup>	4,52 ± 0,12 <sup>2,4</sup>	5,00 ± 0,11 <sup>6</sup>	4,50 ± 0,10 <sup>5,7</sup>
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,02 ± 0,01	1,25 ± 0,02 <sup>1</sup>	0,97 ± 0,01 <sup>3</sup>	1,01 ± 0,02 <sup>2,4</sup>	0,98 ± 0,01 <sup>6</sup>	1,02 ± 0,02 <sup>5,7</sup>
ТГ, ммоль/л	2,25 ± 0,06	1,65 ± 0,06 <sup>1</sup>	3,23 ± 0,06 <sup>3</sup>	1,78 ± 0,05 <sup>2,4</sup>	3,11 ± 0,06 <sup>6</sup>	1,79 ± 0,05 <sup>5,7</sup>

1: статистично значущі відмінності між показниками до та після лікування у пацієнтів із генотипом A/A,  $p < 0,05$ ; 2: статистично значущі відмінності між показниками до та після лікування у пацієнтів із генотипом A/G,  $p < 0,05$ ; 3: статистично значущі відмінності першої та другої групи за показниками до лікування,  $p < 0,05$ ; 4: статистично значущі відмінності першої та другої групи за показниками після лікування ( $p < 0,05$ ); 5: статистично значущі відмінності показників пацієнтів із генотипом G/G до та після лікування,  $p < 0,05$ ; 6: статистично значущі відмінності першої та третьої групи за показниками до лікування; 7: статистично значущі відмінності першої та третьої групи за показниками після лікування ( $p < 0,05$ ).

**Таблиця 4.** Динаміка показників вуглеводного обміну в пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу до та після 18 місяців лікування

Показник, одиниці вимірювання	1 група (A/A), n = 48		2 група (A/G), n = 22		3 група (G/G), n = 36	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ГКН, ммоль/л	7,56 ± 0,03	6,14 ± 0,03 <sup>1</sup>	8,60 ± 0,02 <sup>3</sup>	6,25 ± 0,02 <sup>2</sup>	8,54 ± 0,02 <sup>6</sup>	6,25 ± 0,02 <sup>5</sup>
НbA1c, %	7,08 ± 0,03	6,23 ± 0,03 <sup>1</sup>	8,76 ± 0,02 <sup>3</sup>	6,44 ± 0,02 <sup>2</sup>	8,66 ± 0,03 <sup>6</sup>	6,51 ± 0,02 <sup>5</sup>
Інсулін, мкОд/мл	22,14 ± 0,46	14,01 ± 0,55 <sup>1</sup>	25,76 ± 0,74 <sup>3</sup>	15,32 ± 0,54 <sup>2</sup>	24,80 ± 0,72 <sup>6</sup>	15,44 ± 0,24 <sup>5</sup>
НОМА-IR	7,20 ± 0,17	3,12 ± 0,15 <sup>1</sup>	8,03 ± 0,18 <sup>3</sup>	3,18 ± 0,16 <sup>2</sup>	8,22 ± 0,16 <sup>6</sup>	3,14 ± 0,15 <sup>5</sup>

1: статистично значущі відмінності між показниками до та після лікування у пацієнтів із генотипом A/A,  $p < 0,05$ ; 2: статистично значущі відмінності між показниками до та після лікування у пацієнтів із генотипом A/G,  $p < 0,05$ ; 3: статистично значущі відмінності першої та другої групи за показниками до лікування,  $p < 0,05$ ; 4: статистично значущі відмінності першої та другої групи за показниками після лікування ( $p < 0,05$ ); 5: статистично значущі відмінності показників пацієнтів із генотипом G/G до та після лікування,  $p < 0,05$ ; 6: статистично значущі відмінності першої та третьої групи за показниками до лікування; 7: статистично значущі відмінності першої та третьої групи за показниками після лікування ( $p < 0,05$ ).

визначили в усіх хворих, залучених до дослідження. Так, у всіх пацієнтів зафіксовано достовірне зниження рівнів ЗХС, тригліцеридів і ХС ЛПНЩ, а також статистично значуще зростання рівня ХС ЛПВЩ ( $p < 0,05$ ). Найбільш виражений гіполіпідемічний ефект визначили в пацієнтів з A/A генотипом поліморфного маркера 2350 A/G АПФ порівняно з хворими із другої та третьої груп ( $p < 0,05$ ).

Аналіз показників вуглеводного обміну у пацієнтів до лікування дав змогу встановити статистично достовірно вищий рівень ГКН, інсуліну у крові, НbA1c та індексу НОМА-IR у хворих другої та третьої груп порівняно з пацієнтами із першої групи (з A/A генотипом,  $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Після лікування встановили статистично значуще зниження рівнів ГКН, НbA1c, інсуліну та НОМА-IR у пацієнтів усіх трьох груп спостереження ( $p < 0,05$ ).

Отже, відповідно до результатів, що одержали, пацієнти з A/G і G/G генотипами до лікування мали найістотніші прояви ІР та вищі рівні ГКН порівняно з хворими з A/A генотипом. Втім, призначена терапія однаково ефективна щодо зменшення проявів ІР і зниження рівнів ГКН у сироватці крові пацієнтів з усіх трьох груп дослідження. Зниження рівня ІР після лікування у всіх хворих, які перебували під спостереженням, мало позитивні кореляційні зв'язки зі зменшенням проявів ГЛШ ( $p < 0,05$ ). Крім того, після лікування в усіх пацієнтів зафіксовано позитивні кореляційні зв'язки між зниженням ІМТ і зменшенням проявів ГЛШ ( $p < 0,05$ ).

## Обговорення

Серед чинників ризику розвитку та прогресування АГ найбільш значущими є спадкові, що визначають розвиток, особливості перебігу захворювання, ефективність застосування лікарських засобів і прогноз [32,33,34,35,36].

Під час нашого дослідження встановили, що всі обстежені з АГ і коморбідним ЦД 2 типу мали позитивні результати внаслідок застосування обраної лікувальної тактики, що передбачала включення до схеми лікування карведілолу та лізиноприлу. Зафіксовано статистично значуще зниження рівнів і САТ, і ДАТ, а також зменшення проявів гіпертрофії міокарда лівого шлуночка в усіх хворих, які залучені до дослідження. Зазначимо, що ММЛШ та іММЛШ у пацієнтів із генотипами A/G і G/G поліморфного маркера 2350 A/G гена АПФ після лікування статистично значуще більші, ніж у хворих першої групи (A/A,  $p < 0,05$ ).

Обрана стратегія лікування, що передбачала застосування комбінації інгібіторів АПФ і бета-блокатора, була ефективною щодо зниження АТ до цільових рівнів. Виявлена ефективність цих груп лікарських засобів відповідає результатам, що встановили інші дослідники. Так, встановлено, що пацієнти з поліморфізмом гена АПФ мали високу чутливість до бета-блокаторів, середню чутливість до блокаторів ангіотензину II та інгібіторів АПФ, слабку відповідь на діуретики [37]. Зазначимо, що в пацієнтів зі «сприятливим» генотипом A/A поліморфного маркера 2350 A/G АПФ зафіксовано найшвидше досягнення та стабілізацію цільових рівнів АТ. Разом із тим, у хворих із «несприятливими» генотипами A/G і G/G у процесі лікування визначено більш виражений регрес ГЛШ порівняно з пацієнтами з A/A генотипом. Втім, кращий кінцевий результат зафіксовано в пацієнтів з A/A генотипом.

У клінічній практиці високий АТ пов'язаний із серцево-судинними та цереброваскулярними подіями [38]. Тому результати визначення поліморфізму генотипу АПФ можуть не тільки бути підґрунтям для індивідуалізованої антигіпертензивної терапії, – на практиці ці дані можна використати і для прогнозування ефективності лікування. Передбачають, що така антигіпертензивна терапія зменшить частоту гіпертензивних ускладнень внаслідок ефективного зниження АТ, зокрема в пацієнтів із коморбідним ЦД 2 типу.

У наступних дослідженнях доцільно розширити вибірку хворих і дослідити перехресні поліморфізми, що потенційно можуть вплинути на прогресування ускладнень АГ у віддаленій перспективі. Крім того,

визначення генетичного поліморфізму гена АПФ у взаємодії з перехресними поліморфізмами сприятиме удосконаленню схем лікування хворих на АГ, зокрема в осіб із рефрактерною АГ.

## Висновки

1. Генотипи A/G і G/G поліморфного маркера 2350 A/G гена АПФ зумовлюють тяжчий перебіг АГ і ЦД 2 типу з істотно вираженими гіпертрофічними змінами міокарда порівняно з пацієнтами з генотипом A/A.

2. Доцільним є використання даних щодо генотипів A/G і G/G поліморфного маркера 2350 A/G гена АПФ як предикторів розвитку ГЛШ і метаболічних порушень, що асоціюються з вищими показниками ІМТ, глікемії та інсулінорезистентності, значною атерогенною дисліпидемією у пацієнтів із коморбідним перебігом АГ і ЦД 2 типу.

3. Медикаментозна терапія, що включає лізиноприл і карведілол, сприяє ефективному зниженню артеріального тиску в пацієнтів з АГ і ЦД 2 типу з різними поліморфізмами 2350 A/G гена АПФ, але найефективнішою є в осіб із генотипом A/A.

4. Хворі з A/A генотипом поліморфного маркера 2350 A/G гена АПФ мають кращий прогноз щодо ефективності зменшення ГЛШ після лікування.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у продовженні вивчення впливу однонуклеотидного поліморфізму АПФ на процеси міокардіального ремоделювання в пацієнтів із коморбідністю АГ і ЦД 2 типу. Це сприятиме розробленню персоналізованого ефективного довгострокового терапевтичного контролю артеріального тиску та запобіганню прогресуванню гіпертрофії лівого шлуночка.

## Фінансування

Дослідження здійснено в рамках НДР: «Оптимізація діагностики і лікування коморбідної патології (гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу) на підставі оцінки кардіогемодинаміки, метаболізму і фармакогенетичного аналізу», за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується з державного бюджету, держреєстрація № 0118U000923 (2017–2019).

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 11.03.2024

Після доопрацювання / Revised: 22.04.2024

Схвалено до друку / Accepted: 02.05.2024

## Відомості про авторів:

Аль-Травнех О. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-4049-6365

Тихонова Т. М., д-р мед. наук, професор, зав. каф. внутрішньої медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9196-9113

Шоп І. В., канд. мед. наук, доцент каф. внутрішньої медицини, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-2027-3335

## Information about authors:

Al-Trawneh O. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Tykhonova T. M., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Internal Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

Shop I. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, V. N. Karazin Kharkiv National University, Ukraine.

## References

- Tashchuk V, Khrebtii H. [The treatment of arterial hypertension at the present stage of medical practice]. *Arterialna hipertenzia*. 2022;15(1-2):8-15. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-1485.15.1.2022.338
- WHO. Hypertension [Internet]. World Health Organization. 2023 [cited 2024 Jul 2]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>
- Phanzu BK, Natuhoyila AN, Vita EK, Longo-Mbenza B, Kabangu JM. Effect of insulin resistance on left ventricular remodelling in essential hypertensives: a cross-sectional study. *Cardiovasc J Afr*. 2023;34:1-8. [https://hdl.handle.net/10520/ejc-sajdv\\_d\\_v20\\_n1\\_a4](https://hdl.handle.net/10520/ejc-sajdv_d_v20_n1_a4)
- Chobuo MD, Gayam V, Solunoy J, Rahman EU, Enoru S, Foryoung JB, et al. Prevalence and control rates of hypertension in the USA: 2017-2018. *Int J Cardiol Hypertens*. 2020;6:100044. doi: 10.1016/j.ijchy.2020.100044
- Koval S, Snihurska I, Penkova M, Lytvynova O, Bozhko V, Yushko K. [Arterial hypertension and diabetes mellitus: questions of optimizing the control of arterial pressure]. *Arterialna hipertenzia*. 2021;(2.58):9-18. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-1485.2.58.2018.131061
- Sciacqua A, Cimellaro A, Mancuso L, Miceli S, Cassano V, Perticone M, et al. Different Patterns of Left Ventricular Hypertrophy in Metabolically Healthy and Insulin-Resistant Obese Subjects. *Nutrients*. 2020;12(2):412. doi: 10.3390/nu12020412
- Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med*. 2019;33(2):363-82. doi: 10.1111/jvim.15454
- Martyniak A, Tomasik PJ. A New Perspective on the Renin-Angiotensin System. *Diagnostics (Basel)*. 2022;13(1):16. doi: 10.3390/diagnostics13010016
- Kanugula AK, Kaur J, Batra J, Ankireddyapalli AR, Velagapudi R. Renin-Angiotensin System: Updated Understanding and Role in Physiological and Pathophysiological States. *Cureus*. 2023 Jun 21;15(6):e40725. doi: 10.7759/cureus.40725
- Kaur G, Verma SK, Singh D, Singh NK. Role of G-Proteins and GPCRs in Cardiovascular Pathologies. *Bioengineering (Basel)*. 2023;10(1):76. doi: 10.3390/bioengineering10010076
- Liu M, Yi J, Tang W. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and essential hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2021;22(1):1470320321995074. doi: 10.1177/1470320321995074
- Zambrano AK, Cadena-Ullauri S, Guevara-Ramirez P, Ruiz-Pozo VA, Tamayo-Trujillo R, Paz-Cruz E, et al. Genetic diet interactions of ACE: the increased hypertension predisposition in the Latin American population. *Front Nutr*. 2023;10:1241017. doi: 10.3389/anut.2023.1241017
- Fajar JK, Pikir BS, Sidarta EP, Berinda Saka PN, Akbar RR, Heriansyah T. The Gene Polymorphism of Angiotensin-Converting Enzyme Intron Deletion and Angiotensin-Converting Enzyme G2350A in Patients With Left Ventricular Hypertrophy: A Meta-analysis. *Indian Heart J*. 2019;71(3):199-206. doi: 10.1016/j.ihj.2019.07.002
- Heidari MM, Hadadzadeh M, Fallahzadeh H. Development of One-Step Tetra-primer ARMS-PCR for Simultaneous Detection of the *Angiotensin Converting Enzyme (ACE) I/D* and *rs4343* Gene Polymorphisms and the Correlation with CAD Patients. *Avicenna J Med Biotechnol*. 2019;11(1):118-23.
- Zhu YX, Liu G. The relationship between the insertion/deletion gene polymorphism of ACE and atrial fibrillation in Chinese population: a meta-analysis. *Food Science and Technology (Brazil)*. 2022;42. doi: 10.1590/fst.36020
- Wolf CM. Hypertrophic cardiomyopathy: genetics and clinical perspectives. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2019;9(Suppl 2):S388-S415. doi: 10.21037/cdt.2019.02.01
- Wang L, Song TT, Dong CW. Association between Interactions among ACE Gene Polymorphisms and Essential Hypertension in Patients in the Hefei Region, Anhui, China. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2023;2023:1159973. doi: 10.1155/2023/1159973
- Zeng WL, Yang SK, Song N, Chu FF. The impact of angiotensin converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism on diabetic kidney disease: A debatable issue. *Nefrologia*. 2022;42(4):415-31. doi: 10.1016/j.nefro.2022.09.004
- Rysz J, Franczyk B, Rysz-Górczyńska M, Gluba-Brzózka A. Pharmacogenomics of Hypertension Treatment. *Int J Mol Sci*. 2020;21(13):4709. doi: 10.3390/ijms21134709
- Gunel T. Comparison of Elite Athletes and Essential Hypertension Patients for Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) I/D and ACE G2350A Gene Polymorphisms. *Biomedical Journal of Scientific and Technical Research*. 2020;31(1):23829-36. doi: 10.26717/BJSTR.2020.31.005032
- Birhan TA, Molla MD, Abdulkadir M, Tesfa KH. Association of angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphisms with risk of hypertension among the Ethiopian population. *PLoS One*. 2022;17(11):e0276021. doi: 10.1371/journal.pone.0276021
- Elshimy G, Techathaveewat P, Alsayed M, Jyothinagaram S, Correa R. Simple Reason for Hypoglycemia: ACE Inhibitor-induced Severe Recurrent Hypoglycemia in a Nondiabetic Patient. *Cureus*. 2019;11(8):e5449. doi: 10.7759/cureus.5449
- Oliveira-Paula GH, Pereira SC, Tanus-Santos JE, Lacchini R. Pharmacogenomics And Hypertension: Current Insights. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2019;12:341-59. doi: 10.2147/PGPM.S230201
- Lønnebakken MT, Mancusi C, Losi MA, Gerdtis E, Izzo R, Manzi MV, et al. Weight loss facilitates reduction of left ventricular mass in obese hypertensive patients: The Campania Salute Network. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2019;29(2):185-90. doi: 10.1016/j.numecd.2018.10.010
- American Diabetes Association Professional Practice Committee; Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes – 2024. *Diabetes Care* 1 January 2024;47(Suppl 1):S5-S10. doi: 10.2337/dc24-SREV
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2020;63(2):221-8. doi: 10.1007/s00125-019-05039-w
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753-86. doi: 10.2337/dci22-0034
- Fraiche AM, Strom JB. Impact of ultrasound enhancing agents on clinical management. *Curr Opin Cardiol*. 2022;37(5):389-93. doi: 10.1097/HCO.0000000000000973
- US Preventive Services Task Force; Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Chelmos D, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2022;328(8):746-53. doi: 10.1001/jama.2022.13044
- Kuznetsova T, Cauwenberghs N, Sabovčik F, Kobayashi Y, Haddad F. Evaluation of diastole by echocardiography for detecting early cardiac dysfunction: an outcome study. *ESC Heart Fail*. 2022;9(3):1775-83. doi: 10.1002/ehf2.13863
- Aleyadeh W, Hutt-Centeno E, Ahmed HM, Shah NP. Hypertension guidelines: Treat patients, not numbers. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(1):47-56. doi: 10.3949/ccjm.86a.18027
- Sudayasa IP, Husdaningsih F, Alifariki LO. Polymorphism of gene ACE I/D and family history of hypertension as the predisposition of hypertension. *Malays J Med Health Sci*. 2023;19(2):236-41. doi: 10.47836/mjmh.19.2.34
- Imran I, Syahrul S, Sofia S, Farida F, Musadir N, Fajar JK. Association of angiotensin-converting enzyme G2350A gene polymorphisms with hypertension among patients with intracerebral haemorrhage. *J Taibah Univ Med Sci*. 2019;14(3):300-5. doi: 10.1016/j.jtumed.2019.04.004
- Magavern EF, Warren HR, Ng FL, Cabrera CP, Munroe PB, Caulfield MJ. An Academic Clinician's Road Map to Hypertension Genomics: Recent Advances and Future Directions MMXX. *Hypertension*. 2021;77(2):284-95. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14535
- Nagi DK, Mansfield MW, Stickland MH, Grant PJ. Angiotensin converting enzyme (ACE) insertion/deletion (I/D) polymorphism, and diabetic retinopathy in subjects with IDDM and NIDDM. *Diabet Med*. 1995;12(11):997-1001. doi: 10.1111/j.1464-5491.1995.tb00412.x
- Pinheiro DS, Santos RS, Jardim PC, Silva EG, Reis AA, Pedrino GR, et al. The combination of ACE I/D and ACE2 G8790A polymorphisms reveals susceptibility to hypertension: A genetic association study in Brazilian patients. *PLoS One*. 2019;14(8):e0221248. doi: 10.1371/journal.pone.0221248
- Xiao ZL, Yang M, Chen XB, Xie XM, Chen MF. Personalized antihypertensive treatment guided by pharmacogenomics in China. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2022;12(5):635-45. doi: 10.21037/cdt-22-154
- Bär C, Chatterjee S, Falcão Pires I, Rodrigues P, Sluijter JP, Boon RA, et al. Non-coding RNAs: update on mechanisms and therapeutic targets from the ESC Working Groups of Myocardial Function and Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc Res*. 2020;116(11):1805-19. doi: 10.1093/cvr/cvaa195