

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Nefrologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

<sup>2</sup>Praktyka Lekarza Rodzinnego Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

<sup>3</sup>Katedra i Zakład Patofizjologii Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

<sup>4</sup>Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

# Ocena wpływu trandolaprylu na wybrane zaburzenia metaboliczne i funkcję śródbłonna u chorych z nieleczonym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym

## The Impact of Trandolapril on Some Metabolic Disturbances and Endothelium Dysfunction in Non-treated Essential Hypertensive Patients

### Summary

**Background** Essential hypertension usually coexists with insulin resistance, which is a key factor for increased sympathetic nervous system activity, visceral obesity, composed metabolic disturbances and endothelial dysfunction. The aim of the study was to evaluate the impact of trandolapril on metabolic disorders and endothelial injury.

**Material and methods** We examined 13 ambulatory patients with non-treated essential hypertension. The control group was of 14 healthy volunteers matched with age and sex. The anthropometric parameters were obtained. The 24 hour urine collection was assayed for albuminuria, creatinine and NAG excretion. The next day fasting blood was withdrawn for biochemistry, insulin, thrombomodulin, tissue plasminogen activator and vWF:Ag. The examination was repeated after 3 months of trandolapril oral 2 mg per day therapy.

**Results** The hypertensive group was characterized with a number of abnormalities, which stand for polymetabolic syndrome. After 3 months therapy the significant decrease of HbA<sub>1c</sub> (%) ( $6,01 \pm 0,45$  vs.  $5,66 \pm 0,41$ ;  $p < 0,05$ ) and increase of vWF:Ag (%) ( $148,08 \pm 65,10$  vs.  $306,77 \pm 146,63$ ;  $p < 0,01$ ) were observed.

**Conclusions** Our study suggests the advantage of trandolapril monotherapy on carbohydrate metabolism seen in polymetabolic syndrome but not on endothelial function despite satisfactory blood pressure control. We observed significant increase of vWF:Ag level which may be a local effect of ACE inhibitor on already injured endothelium.

**key words:** essential arterial hypertension, von Willebrand Factor, polymetabolic syndrome

*Arterial Hypertension 2001, vol. 5, no 2, pages 115–124.*

Adres do korespondencji: lek. med. Marek Kretowicz  
Katedra i Klinika Nefrologii i Chorób Wewnętrznych AM w Bydgoszczy  
ul. Marii Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz  
tel./faks: (052) 340–17–29, e-mail: nerka@nerka.mtl.pl

 Copyright © 2001 Via Medica, ISSN 1428–5851

### Wstęp

Według stanu dzisiejszej wiedzy jako pierwotne nadciśnienie tętnicze określa się podwyższone wartości ciśnienia tętniczego przy wykluczeniu znanych przyczyn nadciśnienia wtórnego, a przede wszystkim nadciśnienia naczyniowo-nerkowego, uwarunkowanego patologią gruczołów wydzielania wewnętrzne-

go, a także związanego z zaburzeniami genetycznymi, które w sumie odpowiedzialne są za około 5% przypadków nadciśnienia tętniczego.

Obecnie wiadomo, że nadciśnienie tętnicze pierwotne jest zespołem o etiologii wielogenowej, a niektórzy autorzy określają udział czynników genetycznych w rozwoju nadciśnienia nawet na 30% [1]. Podkreśla się rolę polimorfizmu genetycznego licznych genów, a w szczególności odpowiedzialnych za transport sodu w nefronie [2], jak na przykład mutacja genu dla  $\alpha$ -adducyny lub polimorfizm genu kodującego ACE. Rolę czynników genetycznych oraz rozwoju płodowego podkreśla hipoteza Barkera, który stwierdził częstsze występowanie zespołu polimetabolicznego u dorosłych z niską masą urodzeniową, co potwierdzili także inni badacze [3].

Rozwijając pionierską hipotezę Himswortha z 1936 roku, Reaven, który w 1988 roku zaproponował syntetyczną ocenę czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, zaliczył pierwotne nadciśnienie tętnicze do metabolicznego zespołu X, znanego obecnie powszechnie pod nazwą zespołu polimetabolicznego. Wraz z postępem wiedzy dotyczącej wzajemnych zależności między poszczególnymi składowymi zespołu, podkreślono kluczową rolę insulinooporności jako czynnika wspólnego dla zaburzeń gospodarki lipidowej, węglowodanowej, wzmożonej aktywności układu sympatycznego, otyłości i nadciśnienia tętniczego [4–7].

Insulinooporność, definiowana jako zaburzenie regulacji metabolizmu komórek przez insulinę (głównie komórek mięśni szkieletowych i hepatocytów), wiąże się z obecnością otyłości typu wisceralnego (brzusznego). Tkanką tłuszczową brzuszną określa się tkankę sieci, krezki i tkankę tłuszczową zewnątrzotrzewnową. Szczegółowo ocenia się ją w tomografii komputerowej lub w przybliżeniu, mierząc stosunek obwodów talii do bioder (WHR — *waist/hip ratio* — współczynnik talia/biodra). Przy nadwadze i otyłości czynniki wynoszą:  $> 0,95$  dla mężczyzn i  $> 0,80$  dla kobiet. W tkance tłuszczowej brzusznej aktywność lipolityczna adypocytów jest zwiększona i ma to swoje zarówno fizjologiczne, jak i patofizjologiczne znaczenie. Nadmiar tkanki tłuszczowej wisceralnej nasila powstawanie wolnych kwasów tłuszczowych (FFA — *free fatty acids*), które dostają się bezpośrednio do żyły wrotnej, co prowadzi do znacznego wzrostu ich stężenia w wątrobie. Sugeruje się, że wysokie stężenie nieestryfikowanych kwasów tłuszczowych hamuje wychwyt insuliny przez wątrobę, co może być powodem hiperinsulinemii na obwodzie, a w konsekwencji niewrażliwości komórek na insulinę. Wysokie stężenie wolnych kwasów tłuszczowych w żyły wrotnej prowadzi także do hipertriglicydemii i nasile-

nia syntezy lipoprotein cholesterolu frakcji VLDL oraz aktywacji glukoneogenezy w wątrobie [7].

Otyłości trzewnej towarzyszy często hiperurykemia. Do jej powstania przyczyniają się zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Obecnie uważa się, że kluczową rolę w jej powstaniu odgrywa hiperinsulinemia, wpływająca na zwiększenie wchłaniania kwasu moczowego w cewkach nerkowych w efekcie zwiększonej reabsorpcji sodu [8, 9].

Zaburzenia metabolizmu węglowodanów obserwowane w otyłości trzewnej sprzyjają uszkodzeniu komórek śródbłonka naczyń. Dysfunkcja śródbłonka obserwowana w nadciśnieniu tętniczym sprowadza się do zachwiania delikatnej równowagi między czynnikami naczyniorozszerzającymi (tlenkiem azotu, prostacykliną, EDHF — czynnikiem hiperpolaryzującym pochodzenia śródbłonkowego) i kurczącymi (tromboksan, wolne rodniki, prostaglandyna) oraz zwiększenia adhezji i aktywacji płytek, zwiększenia tworzenia trombin, zwiększenia migracji i adhezji leukocytów. Wiadomo obecnie, że rola śródbłonka polega przede wszystkim na produkcji oraz uwalnianiu tlenku azotu i prostacykliny, co przeciwdziała nadmiernej krzepliwości krwi oraz niepożądanemu rozrostowi mięśniówki gładkiej naczyń [10].

Kolejnym uznanym czynnikiem wpływającym na uszkodzenie śródbłonnków jest homocysteina [11, 12]. Jej niekorzystny wpływ wynika ze zmniejszenia produkcji tlenku azotu przez komórki śródbłonka w obliczu dużego stężenia homocysteiny zwiększającego stres oksydacyjny. Uważa się także, że homocysteina hamuje wzrost komórek endotelium i zwiększa grubość mięśniówki gładkiej naczyń oraz jest niezależnym czynnikiem rozwoju miażdżycy.

Współczesne wymagania dotyczące idealnego leku przeciwnadciśnieniowego sprowadzają się nie tylko do optymalnego korygowania wartości ciśnienia tętniczego, lecz również do korekcji zaburzeń metabolicznych stwierdzanych w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym oraz poprawy rokowania. Inhibicja enzymu konwertującego angiotensynę I do angiotensyny II powoduje zahamowanie zarówno osocowego, jak i tkankowych układów renina-angiotensyna. Podkreśla się także znaczenie zahamowania kininazy II, która interferuje z metabolizmem wielu substancji wazoaktywnych, powoduje wzrost stężenia kinin, w tym głównie nonapeptydu bradykininy, który odpowiada za działanie czynnika hiperpolaryzującego pochodzenia śródbłonkowego — EDHF. Wpływa on na zależne od funkcji śródbłonka rozszerzenie naczyń, a co za tym idzie, na obniżenie ciśnienia tętniczego.

W związku z powyższym, celem badania była próba oceny wpływu monoterapii inhibitorem konwertazy

angiotensyny II (trandolaprylem) na wybrane składowe zespołu polimetabolicznego, zaobserwowane w grupie chorych z nieleczonym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, oraz na stężenie trombomoduliny (TM), tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) i czynnika von Willebranda, którego wzrost aktywności, jako wskaźnika uszkodzenia śródbłonka naczyń, wiąże się z podwyższonym ryzykiem powikłań układu sercowo-naczyniowego [13].

## Material i metody

Na przeprowadzenie badania zgodę wyraziła Komisja Terenowa Etyki Badań Naukowych przy Akademii Medycznej im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, a każdy pacjent podpisał „Formularz Świadomej Zgody” na udział w badaniu po uzyskaniu wyczerpującej informacji dotyczącej badania.

Badaniom poddano grupę 13 chorych ambulatoryjnych (7 kobiet i 6 mężczyzn) z dotychczas nieleczonym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym (łagodnym do umiarkowanego wg klasyfikacji WHO), skierowanych z Praktyki Lekarza Rodzinnego. Grupę kontrolną stanowiło 14 zdrowych ochotników (7 kobiet i 7 mężczyzn), których wiek był zgodny z wiekiem osób z grupy badanej (tab. I).

W obu grupach przeprowadzono 24-godziną zbiórkę moczu w celu oznaczenia wydalania albumin, kreatyniny, sodu i NAG (N-acetylo- $\beta$ -D-glukozaminidazy). Następnego dnia rano pobrano na czczo krew z żyły odłokciowej, aby ocenić stężenie glukozy, insuliny, kwasu moczowego, całkowitej homocysteiny, hemoglobiny glikowanej HbA<sub>1c</sub>, triglicerydów, cholesterolu całkowitego oraz frakcji LDL i HDL, sodu oraz stężenia trombomoduliny (TM), tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) i czynnika von Willebranda (vWF:Ag).

Powyższe badania wykonano przed rozpoczęciem leczenia i po 3 miesiącach terapii trandolaprylem. Lek ten podawano każdemu choremu w dawce 2 mg przez 3 miesiące.

— stężenie albumin w moczu oceniano metodą turbidymetryczną zestawem firmy Dade Behring na analizatorze Turbitimer;

— stężenie NAG mierzono metodą kolorymetryczną przy użyciu odczynników firmy Boehringer Mannheim, wynik przedstawiono po przeliczeniu na stężenie kreatyniny w moczu;

— stężenie całkowitej homocysteiny oznaczano za pomocą analizatora IMX (Fluorescence Polarization Immunoassay FPIA — Abbott Laboratories);

— stężenie insuliny mierzono za pomocą analizatora AxSym (Microparticle Enzyme Immunoassay MEIA technology — Abbott Laboratories);

— stężenie HbA<sub>1c</sub> oceniano za pomocą analizatora IMX (MEIA technology — Abbott Laboratories);

— stężenie kwasu moczowego mierzono za pomocą analizatora Hitachi 912 metodą immunoenzymatyczną (BioMerieux);

— stężenie glukozy oceniano testem enzymatycznym firmy Roche;

— stężenie kreatyniny w surowicy i moczu badano metodą Jaffé firmy Roche za pomocą analizatora Hitachi 912;

— stężenie sodu w surowicy i moczu oceniano za pomocą analizatora Corning 480 metodą fotometrii płomieniowej;

— stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji HDL (lipoproteiny o wysokiej gęstości), triglicerydów w surowicy oceniano metodą enzymatyczną (odczynniki firmy Boehringer Mannheim) za pomocą analizatora Hitachi 912, stężenie cholesterolu frakcji LDL (lipoproteiny o niskiej gęstości) obliczano przy użyciu wzoru Friedewalda (dla stężeń triglicerydów < 400 mg/100 ml):

**Tabela I.** Charakterystyka badanych grup  
**Table I.** Characteristics of patients and controls

Badany parametr	Chorzy	SD	Kontrola	SD	p
Wiek (lata)	44,77	12,17	40,07	11,18	NS
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	28,54	4,21	23,07	2,43	< 0,001
WHR	0,90	0,08	0,83	0,10	< 0,05
MAP [mm Hg]	127	9,61	84,40	10,51	< 0,001
SBP [mm Hg]	168	17,88	115,36	14,34	< 0,001
DBP [mm Hg]	106	6,93	68,92	9,02	< 0,001

BMI — *body mass index* — indeks masy ciała; WHR — *waist/hip ratio* — współczynnik talia/biodra; MAP — *mean arterial pressure* — średnie ciśnienie tętnicze

$$\text{chol. LDL} \left[ \frac{\text{mg}}{100 \text{ ml}} \right] = \frac{\text{całk. chol.} - \text{triglicerydy}}{5} - \text{chol. HDL}$$

— klirens endogennej kreatyniny obliczano ze wzoru:

$$\text{Cl}_{\text{cr}} = \frac{\text{Cr}_{\text{ur}} \times V}{\text{Cr}_{\text{s}}}$$

gdzie:  $\text{Cl}_{\text{cr}}$  — klirens kreatyniny,  $\text{Cr}_{\text{u}}$  — stężenie kreatyniny w moczu,  $\text{Cr}_{\text{s}}$  — stężenie kreatyniny w surowicy,  $V$  — ilość moczu [ml/min];

— stężenie czynnika von Willebranda oceniano metodą immunoenzymatyczną przy użyciu przeciwciał anti-vWF:Ag klasy IgG firmy Dako, Dania, wynik przedstawiono w procentach, porównując go do aktywności czynnika von Willebranda w osoczu referencyjnym;

— stężenie tkanowego aktywatora plazminogenu (t-PA) badano metodą immunoenzymatyczną zestawem Imulyse t-PA firmy Biopool;

— stężenie trombomoduliny (TM) we krwi cytrynianowej badano metodą immunoenzymatyczną ELISA zestawem American Diagnostica;

— stosunek talia/biodra WHR oceniano, mierząc w centymetrach obwód bioder pacjenta na wysokości krętarzy większych, a talii mierząc obwód w połowie odległości między dolną krawędzią żeber a kolcami biodrowymi przednimi górnymi;

— wskaźnik masy ciała (BMI) wg wzoru:

$$\text{BMI} = \frac{\text{m.c.}}{\text{h}^2}$$

gdzie: m.c. — masa ciała [kg], h — wzrost [m<sup>2</sup>];

— ciśnienie tętnicze krwi badano metodą Korotkowa (faza I i V) przy użyciu sfigmomanometru ręcznego po 5 min pozycji siedzącej osoby badanej, średnie ciśnienie tętnicze obliczono ze wzoru:

$$\text{MAP} = \text{DBP} + 1/3(\text{SBP} - \text{DBP}).$$

Wszystkie dane liczbowe przedstawiono jako średnie arytmetyczne  $\pm$  odchylenie standardowe średniej (SD). Do obliczeń statystycznych użyto programu komputerowego Statistica 5. Obecność rozkładu normalnego weryfikowano testem Kołmogorowa-Smirnowa, zaś jednorodność wariancji sprawdzano testem Fishera. Zastosowano test t-Studenta w przypadku rozkładu normalnego i jednorodnych wariancji oraz test Cochran-

-Coxa w przypadku rozkładu normalnego i niejednorodnych wariancji. Dla danych, których rozkład nie był normalny, użyto testu U-Manna-Whitneya, z kolei zależności między parametrami sprawdzano współczynnikiem korelacji liniowej Spearmana. Założono jako znamienne statystycznie wartości  $p < 0,05$ ; brak znamienności statystycznej oznaczano skrótem NS.

## Wyniki

Wszyscy pacjenci otrzymywali doustnie 2 mg trandolaprylu przez 3 miesiące. W trakcie 3-miesięcznej terapii nie obserwowano znamiennych klinicznie spadków ciśnienia tętniczego ani nie odnotowano objawów ubocznych będących podstawą do odstawienia leku.

Grupa chorych z nadciśnieniem tętniczym charakteryzowała się znamienne statystycznie wyższymi wartościami BMI, WHR, MAP (odpowiednio:  $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,001$ ) niż grupa kontrolna (tab. I). W tabeli II przedstawiono znamienne wyższe wartości stężeń insuliny i glukozy (odpowiednio:  $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ) u chorych, a także wyższy stosunek stężeń insuliny do glukozy ( $p < 0,01$ ) w porównaniu z osobami zdrowymi. Nie wykazano różnicy w stężeniu hemoglobiny glikowanej  $\text{HbA}_{1c}$ .

Chorzy z nadciśnieniem tętniczym charakteryzowali się znamienne wyższym stężeniem triglicerydów, cholesterolu całkowitego i frakcji LDL (odpowiednio:  $p < 0,001$ ;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ). Występowały u nich także znamienne wyższe stężenia całkowitej homocysteiny i kwasu moczowego (odpowiednio:  $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ) niż w grupie kontrolnej (tab. III).

Między grupą chorych i zdrowych nie występowały znamienne statystycznie różnice w klirensie endogennej kreatyniny, dobowym wydalaniu NAG i albumin z moczem oraz frakcyjnym wydalaniu sodu (FENa%) (tab. IV).

Nie zaobserwowano znamiennej statystycznie różnicy w stężeniu TM, t-PA i vWF:Ag przed leczeniem w porównaniu z grupą kontrolną (tab. V). Natomiast po 3 miesiącach terapii trandolaprylem (tab. VI, VII): wystąpił znamienny statystycznie wzrost stężenia vWF:Ag w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym oraz zaobserwowano obniżenie stężenia  $\text{HbA}_{1c}$  w grupie chorych w porównaniu z grupą kontrolną.

Po 3 miesiącach terapii trandolaprylem MAP w porównaniu z wartościami wyjściowymi znamienne obniżyło się ( $127 \pm 9,61$  vs  $97 \pm 6,03$ ;  $p < 0,01$ ), lecz nadal było znamienne wyższe niż u zdrowych ochotników ( $97 \pm 6,03$  vs  $84 \pm 10,51$ ;  $p < 0,05$ ).

Po okresie leczenia nie zaobserwowano zmian w klirensie endogennej kreatyniny, w albuminurii, dobowym wydalaniu NAG z moczem, stężeniu sodu

**Tabela II.** Stężenie insuliny, glukozy oraz HbA<sub>1c</sub> w surowicy krwi chorych z nieleczonym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i w grupie kontrolnej**Table II.** Serum concentration of insulin, glucose and HbA<sub>1c</sub> level in essential hypertensives and in control group

Badany parametr	Chorzy	SD	Kontrola	SD	p
Insulina [mU/ml]	11,37	5,86	6,87	2,09	< 0,001
Glukoza [mg/100 ml]	101,1	7,3	92,4	7,4	< 0,05
Insulina/glukoza	0,11	0,05	0,07	0,02	< 0,01
HbA <sub>1c</sub> (%)	6,01	0,45	5,61	0,76	NS

HbA<sub>1c</sub> — *glycated hemoglobin* — hemoglobina glikowana**Tabela III.** Stężenie lipidów, kwasu moczowego, całkowitej homocysteiny w surowicy chorych z nieleczonym pierwotnym nadciśnieniem tętniczym i w grupie kontrolnej**Table III.** Serum concentration of lipids, uric acid, total homocysteine in essential hypertensives and in control group

Badany parametr	Chorzy	SD	Grupa kontrolna	SD	p
Triglicerydy [mg/100 ml]	195	132,6	96,9	43,9	< 0,001
Cholesterol całkowity [mg/100 ml]	255	44	204	37	< 0,05
Cholesterol frakcji LDL [mg/100 ml]	167	38	129	31	< 0,05
Cholesterol frakcji HDL [mg/100 ml]	56	11	59	16	NS
Kwas moczowy [mg/ml]	5,50	1,37	4,43	1,20	< 0,01
Homocysteina [mmol/l]	10,49	2,53	8,39	2,55	< 0,05

LDL — *low density lipoproteins* — lipoproteiny o niskiej gęstości; HDL — *high density lipoproteins* — lipoproteiny o wysokiej gęstości**Tabela IV.** Filtracja kłębuszkowa, gospodarka sodowa, wydalanie NAG i albumin w 24-godzinnej zbiórce moczu**Table IV.** Glomerular filtration, sodium balance, excretion of albumin, NAG in 24 h urine collection

Badany parametr	Chorzy	SD	Grupa kontrolna	SD	p
Klirens kreatyniny [mL/min/1,73 m <sup>2</sup> ]	104,70	39,08	117,80	48,49	NS
Mikroalbuminuria [mg/24 h]	13,62	6,30	16,18	15,13	NS
NAG [jedn./l/g kreatyniny]	3,16	2,64	1,82	1,46	NS
Na <sup>+</sup> [μmol/l]	141,46	2,70	140,21	1,76	NS
FENa (%)	1,19	0,44	1,00	0,38	NS

FENa% — *fractional sodium excretion* — frakcyjne wydalanie sodu; NAG — N-acetylo-β-D-glukozaminidaza

**Tabela V.** Stężenie czynnika von Willebranda (vWF:Ag), trombomoduliny (TM), tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) przed leczeniem

**Table V.** Von Willebrand Factor, thrombomodulin (TM), tissue plasminogen activator (t-PA) before treatment

Parametr	Chorzy	SD	Grupa kontrolna	SD	p
vWF:Ag (%)	148,08	65,10	95,45	24,95	NS
TM [ng/mL]	4,03	1,22	3,59	0,93	NS
t-PA [ng/mL]	9,70	4,76	7,70	6,49	NS

**Tabela VI.** Stężenie czynnika von Willebranda (vWF:Ag), trombomoduliny (TM), tkankowego aktywatora plazminogenu (t-PA) przed (I) i po (II) 3 miesiącach terapii trandolaprylem

**Table VI.** Von Willebrand Factor, thrombomodulin (TM), tissue plasminogen activator (t-PA) before (I) and after (II) 3 months trandolapril therapy

Parametr	I	SD	II	SD	p
VWF:Ag (%)	148,08	65,10	306,77	146,63	< 0,01
TM [ng/mL]	4,03	1,22	3,71	0,79	NS
t-PA [ng/mL]	9,70	4,76	11,09	4,21	NS

**Tabela VII.** Stężenie HbA<sub>1c</sub> przed (I) i po (II) 3 miesiącach terapii trandolaprylem

**Table VII.** Serum concentration of HbA<sub>1c</sub> in essential hypertensives before (I) and after (II) 3 months trandolapril therapy

	I	SD	II	SD	p
HbA <sub>1c</sub> (%)	6,01	0,45	5,66	0,41	< 0,05

w surowicy, frakcyjnym wydalaniu sodu. Nie wystąpiła także zmiana stężenia triglicerydów, cholesterolu całkowitego, frakcji LDL, HDL, całkowitej homocysteiny, kwasu moczowego, insuliny, ilorazu insulina/glukoza.

Natomiast stężenie glukozy na czczo w grupie chorych pomimo że nie różniło się znamienne na początku i po 3 miesiącach leczenia ( $101,15 \pm 7,31$  vs.  $96,92 \pm 7,39$ ; NS), to po 3 miesiącach terapii nie wykazało już znamiennej statystycznej różnicy w stosunku do osób zdrowych ( $96,92 \pm 7,39$  vs.  $92,36 \pm 7,45$ ; NS), która występowała przed leczeniem.

Przed leczeniem występowały dodatnie korelacje liniowe między HbA<sub>1c</sub> a insuliną, ilorazem insulina/glukoza i albuminurią w grupie chorych z nadciśnieniem (tab. VIII). Po 3 miesiącach leczenia trandolaprylem nie obserwowano tych zależności.

Nie obserwowano korelacji liniowych pomiędzy vWF:Ag a składowymi zespołu polimetabolicznego, ani w badaniu przed leczeniem, ani po 3 miesiącach terapii trandolaprylem.

**Tabela VIII.** Korelacje liniowe pomiędzy HbA<sub>1c</sub> a stężeniem insuliny, ilorazem glukoza/insulina, albuminurią w grupie chorych z nadciśnieniem przed leczeniem

**Table VIII.** Linear correlation coefficients performed to assess relationship between HbA<sub>1c</sub> and insulin, insulin/glucose ratio, albuminuria in hypertensives before treatment

Zmienne	r	p
HbA <sub>1c</sub> Insulina	0,57	< 0,05
HbA <sub>1c</sub> Iloraz insulina/glukoza	0,61	< 0,05
HbA <sub>1c</sub> Albuminuria	0,57	< 0,05

## Dyskusja

Badanie chorych z pierwotnym nieleczonym nadciśnieniem tętniczym ujawniło charakterystyczne dla tej grupy czynniki zwiększonego ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego układające się w zespół polimetaboliczny. Znamienne statystycznie wyższe wartości WHR i BMI niż w grupie kontrolnej (tab. I), a także zaburzenia metabolizmu wodorowęglanów (hiperinsulinemia, hiperglikemia, podwyższony stosunek insuliny do glukozy w warunkach podstawowych) mogą sugerować obecność zjawiska insulinooporności (tab. II). Nie zaobserwowano natomiast różnic stężenia HbA<sub>1c</sub> w porównaniu z grupą kontrolną. Współistnienie wielu czynników ryzyka rozwoju miażdżycy najprawdopodobniej zwiększa w znacznym stopniu

ryzyko rozwinięcia się powikłań nadciśnienia tętniczego, takich jak przerost lewej komory (LVH — *left ventricular hypertrophy*), niewydolność nerek, udar mózgu, retinopatia, niż wynikałoby to z prostej sumy czynników. W badanej grupie chorych występowały znamienne wyższe stężenia triglicerydów, cholesterolu całkowitego i frakcji LDL (odpowiednio o 50%, 20% i 23%) w stosunku do zdrowych ochotników.

Wpływ otyłości brzusznej na metabolizm węglowodanów sprzyja powstawaniu insulinooporności i wtórnej hiperinsulinemii. W badanej grupie chorych z nadciśnieniem zaobserwowano aż o 40% wyższe stężenie insuliny na czczo niż w grupie kontrolnej. W badaniu zdrowych ochotników opisano ujemny związek między wzrostem stężenia insuliny w surowicy a nerkową syntezą tlenu azotu [14]. Można zatem stwierdzić, że hiperinsulinemia jest jednym z czynników pogarszających czynność śródbłonka w grupie badanej.

Stężenie HbA<sub>1c</sub> w niniejszym badaniu przed leczeniem korelowało dodatnio liniowo z insuliną, ilorazem insulina/glukoza (odpowiednio:  $r = 0,57$ ;  $r = 0,61$ ;  $p < 0,05$ ) jako wskaźnikami insulinooporności oraz albuminurią ( $r = 0,57$ ;  $p < 0,05$ ) — uznanym wskaźnikiem uszkodzenia śródbłonka. Intrygująca jest stwierdzona zależność liniowa między HbA<sub>1c</sub> a albuminurią, mogąca świadczyć o potencjalnym negatywnym związku zaburzeń metabolizmu węglowodanów poprzez glikację śródbłonka kłębuszków nerkowych w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym [15]. Pomimo że ilość wydalanych z moczem albumin u chorych nie spełniała kryterium rozpoznania mikroalbuminurii (tzn. 30–300 mg/24 h lub 20–200  $\mu\text{g}/\text{min}$ ), która jest związana ze zwiększonym ryzykiem powikłań układu sercowo-naczyniowego u chorych z samoistnym nadciśnieniem tętniczym, zarówno z cukrzycą jak i bez niej, to jednak wykazany związek HbA<sub>1c</sub> i albuminurii należy uznać za rokowniczo zły.

Pomimo zaobserwowanych w grupie chorych wyższych stężeń glukozy nie występowała znamienna statystycznie różnica w stężeniu hemoglobiny glikowanej. Powinno być ono traktowane jako niezależny czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [16], gdyż jest efektem nieenzymatycznej glikacji białek w obliczu hiperglikemii, a tzw. końcowe produkty nasilonej glikacji (AGEs — *advanced glycosylation end products*) mogą powodować aktywację i wzrost przepuszczalności śródbłonka dla cytokin (interleukiny 1 i 6, TNF- $\alpha$  — *tumor necrosis factor  $\alpha$*  — czynnika martwicy nowotworu) [17, 18].

Wobec stwierdzanej hiperinsulinemii nie zaskakuje fakt stwierdzenia podwyższonego (o 20% w stosunku do zdrowych) stężenia kwasu moczowego w surowicy. Insulina zmniejsza klirens nerkowy

kwasu moczowego na drodze zwiększonej reabsorpcji sodu w cewce bliższej i w ten sposób prowadzi do hiperurykemii [19].

W grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym autorzy zaobserwowali również o 20% wyższe niż w grupie kontrolnej stężenie całkowitej homocysteiny, której niekorzystna rola w procesie uszkodzenia śródbłonków naczyń została udowodniona *in vitro* i w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach.

Autorzy nie stwierdzili znamiennych statystycznie różnic w dobowym wydalaniu NAG ani w albuminurii między grupą chorych a osobami zdrowymi, co może świadczyć o braku uchwytnych zaburzeń czynności cewek i śródbłonka kłębuszków nerkowych we wczesnym okresie nadciśnienia tętniczego obserwowanego w badaniu autorów.

W badaniu tym nie stwierdzono również znamiennej statystycznie różnicy w stężeniu vWF:Ag między grupą chorych a grupą kontrolną przed terapią. Nie zaobserwowano dodatniego związku między stężeniem całkowitej homocysteiny a vWF:Ag opisywanego w badaniu Hoorn [20] u chorych na cukrzycę typu 2, co można tłumaczyć starszym wiekiem populacji holenderskiej, występowaniem nadciśnienia tętniczego jedynie u 55% grupy badanej i obecnością cukrzycy. Dostępna jest także praca, opisująca ujemną korelację liniową między homocysteiną a vWF:Ag w grupie mężczyzn palących tytoń, z zaburzeniami gospodarki lipidowej. Te zależności wskazują również na znaczenie wielu czynników mogących wpływać na poziom osoczowy homocysteiny (zarówno uwarunkowanych genetycznie, jak i środowiskowych), a w szczególności stężenia kwasu foliowego w surowicy, którego nie poddano ocenie w niniejszej pracy.

Nie występował także dodatni związek między stężeniem vWF:Ag a mikroalbuminurią opisywany w pierwotnym nadciśnieniu tętniczym [21], a łączący czynniki związane z uszkodzeniem śródbłonka.

Aby ocenić potencjalny korzystny efekt metaboliczny inhibitorów konwertazy angiotensyny II, chorym z nadciśnieniem tętniczym podawano doustnie trandolapryl (preparat Gopten firmy Knoll) w standardowej dawce 2 mg/d. Wszyscy chorzy dobrze tolerowali lek i nie odnotowano objawów niepożądanych, jak również nie obserwowano klinicznie znamiennych spadków ciśnienia tętniczego.

Pacjentów poddano ponownie ocenie klinicznej i kontroli laboratoryjnej po 3 miesiącach. Po tym czasie leczenia poza obserwowanym obniżeniem wartości ciśnienia tętniczego, nie wystąpiły znamienne statystycznie różnice w ocenianych parametrach za wyjątkiem stężenia hemoglobiny glikowanej. Jej stężenie obniżyło się znamienne, co można uznać za

korzystną zmianę będącą prawdopodobnie efektem zmniejszenia glikacji białek, a tym samym negatywnego wpływu zaburzeń gospodarki węglowodanowej na śródbłonek. Po okresie terapii nie zaobserwowano opisywanych wcześniej zależności liniowych między stężeniem HbA<sub>1c</sub> a stężeniem insuliny, ilorazem insulina\glukoza i albuminurią. Po leczeniu nie obserwowano zmian w stężeniu insuliny, ilorazie insulina\glukoza i dobowej albuminurii. Może to sugerować korzystne działanie inhibitora konwertazy na metabolizm węglowodanów (oceniany obniżeniem stężenia HbA<sub>1c</sub>), dający w efekcie wzrost wrażliwości tkanek na insulinę tym bardziej, że stężenie glukozy na czczo po 3 miesiącach terapii obniżyło się do wartości uzyskanych w grupie kontrolnej.

W piśmiennictwie dostępne są sprzeczne doniesienia na temat wpływu trandolaprylu na zaburzenia gospodarki węglowodanowej u chorych z cukrzycą i bez niej. Istnieją doniesienia o braku wpływu terapii trandolaprylem na poziom HbA<sub>1c</sub> i insulinooporność u chorych na cukrzycę typu 1 i 2 z prawidłowymi wartościami i z nadciśnieniem tętniczym [22–24]. Randomizowane, podwójnie ślepe badanie przeprowadzone w grupie chorych z nadciśnieniem pierwotnym bez cukrzycy nie ujawniło wpływu trandolaprylu na stężenie glukozy ani stopień insulinooporności ocenianej metodą kłamy euglikemicznej [25].

Natomiast nieznaczne, ale znamienne statystycznie obniżenie insulinooporności zaobserwowano u otyłych osób z nadciśnieniem w trakcie leczenia trandolaprylem w badaniu TRIS [26]. Opisano korzystny wpływ terapii trandolaprylem u chorych bez cukrzycy z nadciśnieniem łagodnym do umiarkowanego na podstawowe uwalnianie tlenu azotu przez śródbłonek [27].

Dostępne prace, oceniające wpływ grupy inhibitorów ACE na obniżenie insulinooporności w porównaniu z działaniem leków blokujących receptory angiotensyny II, ujawniły wstępnie większą skuteczność inhibitorów konwertazy. Ukazały się jednak doniesienia, które podkreślały, że łączne podanie inhibitora ACE i inhibitora receptora angiotensyny II wywierało korzystniejszy wpływ na insulinooporność niż podanie samego inhibitora ACE [28]. Opisano także korzystny wpływ inhibitora receptora angiotensyny II podawanego w monoterapii nie tylko na insulinooporność, ale także na zwiększoną reabsorpcję sodu w cewkach nefronu, co byłoby pożądanym działaniem antagonizującym wpływ insuliny na cewki [29].

Obecnie uważa się, że za korzystny efekt metaboliczny inhibitorów ACE odpowiedzialny jest zmniejszony rozpad bradykininy, wynikający z zahamowania enzymu kinazy II. Mechanizm korzystnego

oddziaływania bradykininy na metabolizm węglowodanów polega prawdopodobnie na wzroście obwodowego wychwytu glukozy, zmniejszeniu produkcji endogennej glukozy i zwiększeniu aktywności procesu glikolizy.

Wpływ inhibitorów ACE na funkcję śródbłonka poddawano ocenie zarówno w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach, jak i u ludzi. Udowodniono zwiększone uwalnianie tlenu azotu z komórek śródbłonka w trakcie podawania inhibitora ACE, a co za tym idzie — poprawę funkcji rozkurczowej naczyń.

W obliczu doniesień o korzystnym działaniu inhibitorów ACE [30–32] na zmniejszenie insulinooporności i poprawę zaburzonego metabolizmu węglowodanów autorzy oczekiwali obniżenia aktywności vWF:Ag jako wykładnika poprawy funkcji śródbłonka. Pomimo opisywanych w niniejszej pracy korzystnych zmian gospodarki węglowodanowej (ocenianej obniżeniem stężenia HbA<sub>1c</sub> i glikemii na czczo) oraz obniżenia średniego ciśnienia tętniczego, paradoksalnie wystąpił znamienne statystycznie wzrost aktywności czynnika von Willebranda w grupie chorych leczonych trandolaprylem.

Odbiega to od opisywanego w piśmiennictwie dodatniego związku między vWF:Ag a insulinoopornością u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym bez cukrzycy [33]. Doniesiono również o braku wpływu terapii inhibitorem ACE na stężenie vWF:Ag u chorych na cukrzycę typu 1 z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego i u zdrowych ochotników [34], a więc w populacjach bez nadciśnienia tętniczego.

Wzrost stężenia vWF:Ag w trakcie leczenia trandolaprylem może wynikać z bezpośredniego miejscowego oddziaływania inhibitora ACE na śródbłonek naczyń, przewlekle poddany podwyższonym wartościom ciśnienia tętniczego, a więc potencjalnie uszkodzony, nawet w obliczu braku uchwytnych wykładników laboratoryjnych tego uszkodzenia. Należy podkreślić, że wzrost stężenia vWF:Ag zaobserwowano przy braku zmian stężenia innych poddanych badaniu wykładników uszkodzenia śródbłonka (TM i t-PA). Całokształt obrazu obserwowanych złożonych zaburzeń metabolicznych świadczyć może o wielorakich wzajemnych zależnościach, które nie są jeszcze do końca poznane, a wpływ tych zaburzeń na funkcję śródbłonka nie zawsze jest przewidywalny i jednoznaczny. Próba ingerencji terapeutycznej inhibitorem ACE w złożone mechanizmy zaburzonego metabolizmu i dysfunkcji śródbłonka u chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym jest działaniem potencjalnie korzystnym i wielokierunkowym. Wymaga jednak dalszych szczegółowych badań.



## Wnioski

1. Terapia inhibitorem konwertazy angiotensyny II (trandolaprylem) chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym, poza zadowalającym obniżeniem ciśnienia tętniczego, korzystnie wpływała na zaburzenie gospodarki węglowodanowej obserwowane w zespole polimetabolicznym, ocenianej glikemią na czczo i stężeniem hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>).

2. W trakcie 3-miesięcznej terapii inhibitorem konwertazy angiotensyny II (trandolaprylem) chorych z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym zaobserwowano paradoksalny wzrost stężenia vWF:Ag (w obliczu braku zmian w stężeniu TM i t-PA), co mogłoby być efektem lokalnego działania inhibitora konwertazy na uszkodzony w przebiegu nadciśnienia tętniczego i zaburzeń metabolicznych śródbłonek naczyń.

## Streszczenie

**Wstęp** Pierwotne nadciśnienie tętnicze przebiega często z insulinoopornością, jako czynnikiem wspólnym dla wzmożonej aktywności układu sympatycznego, otyłości brzusznej, złożonych zaburzeń metabolicznych oraz z dysfunkcją śródbłonna naczyń. Celem badania była ocena wpływu trandolaprylu na zaobserwowane zaburzenia metaboliczne i funkcję śródbłonna.

**Materiał i metody** Zbadano 13 chorych z nieleczoneym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym (łagodnym do umiarkowanego wg klasyfikacji WHO). Grupę kontrolną stanowiło 14 zdrowych ochotników, których wiek i płeć były jednakowe jak w grupie badanej. Przeprowadzono badania antropometryczne. Wykonano dobową zbiórkę moczu dla oznaczenia albuminurii, kreatyniny i NAG (N-acetylo-β-D-glukozaminidaza). Następnego dnia rano pobrano krew żylną (na czczo) w celu wykonania badań biochemicznych, oznaczenia insuliny i trombomoduliny, tkankowego aktywatora plazminogenu i czynnika von Willebranda. Badania powtórzono w grupie chorych po 3 miesiącach terapii trandolaprylem w standardowej dawce doustnej 2 mg dziennie.

**Wyniki** Chorzy byli obarczeni czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego układającymi się w zespół polimetaboliczny. Po 3 miesiącach terapii zaobserwowano obniżenie wartości glikowanej hemoglobiny (%) ( $6,01 \pm 0,45$  vs  $5,66 \pm 0,41$ ;  $p < 0,05$ ) i wzrost vWF:Ag (%) ( $148,08 \pm 65,10$  vs  $306,77 \pm 146,63$ ;  $p < 0,01$ ).

**Wnioski** U chorych z nadciśnieniem tętniczym pierwotnym monoterapia trandolaprylem, poza obniżeniem ciśnienia tętniczego, wywarła korzystny wpływ na zaburzenia gospodarki węglowodanowej obserwowane w zespole polimetabolicznym, ocenianej wielkością stężenia hemoglobiny glikowanej (HbA<sub>1c</sub>). W trakcie 3-miesięcznej terapii trandolaprylem zaobserwowano paradoksalny wzrost stężenia vWF:Ag, co mogłoby być efektem lokalnego działania inhibitora konwertazy angiotensyny II na uszkodzony śródbłonek naczyń w przebiegu nadciśnienia tętniczego i zaburzeń metabolicznych.

**słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, czynnik von Willebranda, zespół polimetaboliczny  
*Nadciśnienie Tętnicze 2001, tom 5, nr 2, strony 115–124.*

## Piśmiennictwo

1. Lifton R.: Molecular genetics of human blood pressure variation. *Science* 1996, 272, 676–680.
2. Mattson D., Cowley A.: Renal mechanisms of hypertension. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1999, 8, 217–224.
3. Byberg L., McKeigue P., Zethelius B., Lithell H.: Birth weight and the insulin resistance syndrome: association of low birth weight with truncal obesity and raised plasminogen activator inhibitor-1 but not with abdominal obesity or plasma lipid disturbances. *Diabetologia* 2000, 43:1, 54–60.
4. Ferrannini E., Buzzigoli G., Bonadonna R., Giorico M., Oleggini M., Graziadei L. i wsp.: Insulin resistance in essential hypertension. *N. Eng. J. Med.* 1987, 317, 350–357.
5. Reaven G.: Banting Lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37, 1595–1607.
6. Kaplan N.: The deadly quartet. *Arch. Intern. Med.* 1989, 149, 1514–1520.
7. Bray G.A.: Contemporary Diagnosis and Management of Obesity. *Handbooks in Health Care Co., Newtown, Pennsylvania, USA*, rozdz. 3, 80–94.
8. Reaven G.: The kidney: an unwilling accomplice in syndrome X. *Am. J. Kidney Dis.* 1997, 30 (6), 928–931.
9. Muscelli E., Natali A., Bianchi S., Bigazzi R., Galvan A., Sironi A., i wsp.: Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *Am. J. Hypert.* 1996, 9, 746–752.
10. Vanhoutte P.: Endothelial dysfunction and inhibition of converting enzyme. *Eur. Heart. J.* 1998, 19, J7–J14.
11. Medina M., Amores-Sanchez M.: Homocysteine: an emergent cardiovascular risk factor? *Eur. J. Clin. Invest.* 2000, 30 (9), 754–762.
12. Kretowicz M., Ukleja-Adamowicz M., Strożek P., Buczkowski K., Klucz K., Odrowąż-Sypniewska G., Manitus J.: Does any relationship exist among metabolic disturbances and some markers of renal damage in untreated essential hypertensive patients? *Polish Arch. Int. Med.* 2000, 3 (9), 563–567.
13. Jansson J., Nilsson T., Johnson O.: Von Willebrand factor, tissue plasminogen activator, and dehydroepiandrosterone sulphate predict cardiovascular death in a 10 year follow up of survivors of acute myocardial infarction. *Heart* 1998, 80:4, 334–337.

14. Komers R., Pelikanova T., Kazdova L.: Effect of hyperinsulinemia on renal function and nitrate/nitrite excretion in healthy subjects. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1999, 26/4, 336–341.
15. Calvino J., Calvo C., Romero R., Gude F., Sanchez-Guisande D.: Atherosclerosis profile and microalbuminuria in essential hypertension. *Am. J. Kidney Dis.* 1999, 34(6), 996–1001.
16. Khaw K., Wareham N., Luben R., Bingham S., Oakes S., Welch A., Day N.: Glycated haemoglobin, diabetes, and mortality in men Norfolk cohort of European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition (EPIC-Norfolk). *BMJ* 2001, 322, 15–18.
17. Vlassara H., Bucala R., Striker L.: Pathogenetic effects of advanced glycosylation: biochemical, biologic and clinical implications for diabetes and aging. *Lab. Invest.* 1994, 70, 138–151.
18. Cosentino F., Luscher T.: Endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998, 32, S54–S61.
19. Cappuccio F., Strazzullo P., Farinara E., Trevisan M.: Uric acid metabolism and tubular sodium handling. *JAMA* 1993, 270 (3), 354–359.
20. Becker A., van Hinsbergh V., Kostense P., Jager A., Dekker J., Nijpels G i wsp.: Serum homocysteine is weakly associated with von Willebrand factor and soluble vascular cell adhesion molecule I, but not with C-reactive protein in type 2 diabetic and non diabetic subjects — The Hoorn Study. *Eur. J. Clin. Invest.* 2000, 30 (9), 763–770.
21. Pedrinelli R., Giampietro O., Carmassi F., Melillo E., Dell’Olmo G., Catapano G. i wsp.: Microalbuminuria and endothelial dysfunction in essential hypertension. *Lancet* 1994, 344, 14–18.
22. Malik R., Williamson S., Abbott C., Carrington A., Iqbal J., Schady W. i wsp.: Effect of angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor trandolapryl on human diabetic neuropathy: randomised double-blind controlled trial. *Lancet* 1998, 352, 1978–1981.
23. Petric J., Morris A., Ueda S., Small M., Donnelly R., Connell J. i wsp.: Trandolapryl does not improve insulin sensitivity in patients with hypertension and type 2 diabetes: a double-blind, placebo-controlled crossover trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000, 85, 1882–1889.
24. New J., Bilous R., Walker M.: Insulin sensitivity in hyper-tensive Type 2 diabetic patients after 1 and 19 days treatment with trandolapryl. *Diabet Med* 2000, 17:2, 134–140.
25. Reneland R., Alvarez E., Andersson P., Haenni A., Byberg L., Lithell H.: Induction of insulin resistance by beta-blockade but not ACE-inhibition: long-term treatment with atenolol or trandolapryl. *J. Hum. Hypertens.* 2000, 14, 175–180.
26. Galletti F., Strazzullo P., Capaldo B., Carretta R., Fabris F., Ferrara L. i wsp.: Controlled study of the effect of angiotensin converting enzyme inhibition versus calcium-entry blockade on insulin sensitivity in overweight hypertensive patients: Trandolapryl Italian Study (TRIS). *J. Hypertens.* 1999, 17, 439–445.
27. Takase H., Sugiyama M., Nakazawa A., Sato K., Ueda R., Dohi Y.: Long-term effect of antihypertensive therapy with calcium antagonist or angiotensin converting enzyme inhibitor on serum nitrite/nitrate levels in human essential hypertension. *Arzneim.-Forsch. Drug Res.* 2000, 50/6, 530–534.
28. Fogari R., Zoppi A., Lazzari P.: Effects of lisinopril losartan combination on insulin resistance in overweight hypertensive patients. *Hypertension* 1997, 30, 1004.
29. Higashiura K., Ura N., Miyazaki Y., Shimamoto K.: Effect of an angiotensin II receptor antagonist, candesartan, on insulin resistance and pressor mechanisms in essential hypertension. *J. Hum. Hypertens.* 1999, 13, S71–S74.
30. Fogari R., Zoppi A., Carradi L., Lazzari P., Mugellini A.: ACE inhibition but not angiotensin II antagonism reduces plasma fibrinogen and insulin resistance in overweight hypertensive patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998, 32, 616–620.
31. Fogari R., Preti P., Banderali A., Zoppi A., Corradi L., Mugellini A.: ACE inhibition but not angiotensin II antagonism improves fibrynolysis and insulin sensitivity in hypertensive post-menopausal women. *J. Hypertens.* 1999, 17, S43.
32. Lithell H.: Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose and lipid metabolism. *Diabet. Care* 1991, 14, 203–214.
33. Agewall S.: Insulin sensitivity and haemostatic factors in men at high and low cardiovascular risk. The Risk Factor Intervention Study Group. *J. Intern. Med.* 1999, 246:5, 489–495.
34. Schalkwijk C., Smulders R., Lambert J., Donker A., Stehouwer C.: ACE-inhibition modulates some endothelial functions in healthy subjects and normotensive type 1 diabetic patients. *Eur. J. Clin. Invest.* 2000, 30, 853–860.