

# Cukrzyca a inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę

Grzegorz Grzešek, Aldona Kubica, Elżbieta Grzešek, Rajmund Wilczek,  
 Wacław Kochman, Adam Sukiennik i Władysław Sinkiewicz

Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera  
 w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

## Streszczenie

*Cukrzyca jest jednym z najistotniejszych czynników ryzyka rozwoju choroby wieńcowej. Chorzy na cukrzycę są bardziej narażeni na wystąpienie zawału serca lub udaru mózgu niż osoby bez tego schorzenia. Wspólnym elementem będącym następstwem cukrzycy i jednocześnie stanowiącym jedną z przyczyn choroby wieńcowej jest dysfunkcja śródbłonna naczyniowego. Okazuje się, że skutki działania inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) znacznie wykraczają poza pierwotnie planowane wskazanie, którym było leczenie nadciśnienia tętniczego. Efekty metaboliczne związane z hamowaniem układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) wywołują wiele korzystnych następstw metabolicznych. Szczególnie można się spodziewać poprawy funkcji śródbłonna naczyniowego i hamowania niekorzystnego remodelingu serca i naczyń. Hamowanie funkcji układu RAA jest ważne, gdyż ogranicza wiele patologicznych zjawisk prowadzących do powstania i progresji cukrzycy. Korzystny efekt terapii lekami z tej grupy potwierdzono zarówno w badaniach doświadczalnych, jak i klinicznych. Szczególnie istotne są badania już w projekcie uwzględniające ocenę wpływu interwencji w obrębie układu RAA na rozwój cukrzycy, takie jak DREAM i NAVIGATOR.*

*Dotychczas uzyskane wyniki wskazują, że leki hamujące funkcję układu RAA są podstawowymi preparatami stosowanymi w leczeniu schorzeń wymagających ich podawania także u chorych na cukrzycę lub osób z nietolerancją glukozy, u których są lekami obowiązkowymi. Natomiast nie znaleziono dotychczas jednoznacznych dowodów pozwalających na ich zastosowanie w prewencji cukrzycy. (Folia Cardiologica Excerpta 2008; 3: 287–291)*

**Słowa kluczowe: cukrzyca, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę, układ renina–angiotensyna–aldosteron**

Cukrzyca jest jednym z najistotniejszych czynników ryzyka rozwoju choroby wieńcowej. Chorzy na cukrzycę są bardziej narażeni na wystąpienie zawału serca lub udaru mózgu niż osoby bez tego schorzenia. Podstawowym elementem nasilającym

progresję zmian miażdżycowych są incydenty hiperglikemii, przy czym szczególnie istotne są zdarzenia krótkotrwałej hiperglikemii poposiłkowej. Następstwem hiperglikemii jest hiperinsulinemia prowadząca do nadreaktywności układu współczulnego,

**Adres do korespondencji:** Dr med. Grzegorz Grzešek, Katedra i Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, *Collegium Medicum* im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85–094 Bydgoszcz, tel. (0 52) 585 40 23, faks (0 52) 585 40 24, e-mail: ggrzesk@cm.umk.pl

zwiększonego uwalniania noradrenaliny i wtórnie wzmożonej resorpcji sodu. Zwiększona pod wpływem hiperinsulinemii i wtórnej hipertriglicydemii aktywność tkankowego inhibitora fibrynolizy jest czynnikiem sprzyjającym dysfunkcji śródbłonka naczyniowego. Wspólnym elementem będącym następstwem cukrzycy i jednocześnie stanowiącym jedną z przyczyn choroby wieńcowej jest dysfunkcja śródbłonka naczyniowego [1–4]. Zapobieganie cukrzycy typu 2 obejmuje wiele działań nefarmakologicznych i farmakologicznych. Podstawę profilaktyki stanowią modyfikacja stylu życia, zwiększenie aktywności fizycznej i redukcja masy ciała. Farmakoterapia może natomiast obejmować leczenie preparatami przeciwcukrzycowymi, a także stosowanie leków z innych wskazań, w przypadku których ryzyko rozwoju cukrzycy jest najmniejsze [3–8]. Porównując leki hipotensyjne, można zauważyć zróżnicowane ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 w zależności od zastosowanego leku. Elliott [9] podkreśla, że szczególnie leki beta-adrenolityczne i tiazdy stanowią grupę preparatów nieoobojętnych metabolicznie, w przypadku których ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 jest większe niż po zastosowaniu placebo. Grupami leków, w przypadku których ryzyko jest mniejsze, są antagoniści wapnia, inhibitory enzymu konwertazy oraz antagoniści receptora dla angiotensyny II typu 1. Podobne wyniki przedstawili Mancina i wsp. [10], a w kolejnej metaanalizie potwierdzili Elliott i Meyer [11].

Inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE, *angiotensin converting enzyme*) są grupą leków opracowanych pierwotnie jako hipotensyjne. Okazało się jednak, że skutki działania preparatów z tej grupy znacznie wykraczają poza pierwotnie planowane wskazania. Efekty metaboliczne związane z hamowaniem układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) wywołują wiele następstw metabolicznych o działaniu przeciwnym. Można więc się spodziewać zarówno poprawy funkcji śródbłonka naczyniowego, jak i hamowania niekorzystnego remodelingu serca i naczyń [2–4]. Pierwsze kliniczne dowody przyniosło badanie TREND (*Trial on Reversing Endothelial Dysfunction*) — jedno z pierwszych oceniających funkcję śródbłonka naczyniowego po leczeniu inhibitorami ACE. Program TREND [12] dotyczył wpływu chinaprylu na funkcję śródbłonka u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, bez nadciśnienia tętniczego. W interesujący sposób wykorzystano w nim klasyczne metody farmakologiczne. Badania polegały na angiograficznej ocenie reaktywności naczyń wieńcowych na acetylocholinę po 6 miesiącach leczenia chinaprylem w porównaniu z placebo. Acetylocholina jest jednym z naj-

silniejszych aktywatorów uwalniania tlenu azotu przez śródbłonek naczyniowy. Jednocześnie acetylocholina, stymulując ten sam receptor w obrębie mięśniówki gładkiej pozbawionej śródbłonka naczyniowego, prowadzi do skurczu naczynia. W warunkach *in vivo* obydwa procesy występują jednocześnie i dlatego ich wypadkowa pośrednio świadczy o funkcji śródbłonka naczyniowego. W warunkach fizjologicznych w prawidłowym naczyniu z dobrze funkcjonującym śródbłonkiem naczyniowym odpowiedzią na stymulację acetylocholiną będzie zawsze rozkurcz naczynia. Wraz z postępującą dysfunkcją śródbłonka naczyniowego zaczyna się nasilać komponenta prowadząca do skurczu, aż w przypadku znacznej dysfunkcji pojawi się mierzalny skurcz mięśniówki naczynia krwionośnego. W badaniu TREND wykazano obecność znamiennej statystycznie poszerzenia naczyń wieńcowych u osób leczonych za pomocą inhibitora ACE w porównaniu z grupą kontrolną, co świadczy o niewątpliwiej poprawie funkcji śródbłonka naczyniowego. Inhibitory ACE, normalizując funkcję śródbłonka naczyniowego, hamują tworzenie się zmian miażdżycowych, więc będą wykazywać działanie nie tylko zapobiegające tworzeniu zmian naczyniowych, lecz także hamować ich progresję lub nawet prowadzić do ich regresji. Sprzyjają temu kolejne efekty metaboliczne związane z wpływem inhibitorów ACE, takie jak działanie antyproliferacyjne, przeciwwązkowe, antyoksydacyjne. Hamowanie degradacji bradykininy prowadzi do zwiększenia aktywności cykazy guanylowej i zwiększenia biodostępności tlenu azotu [2–4, 13].

Wyniki badań klinicznych pozwoliły na pełne potwierdzenie rezultatów badań doświadczalnych. Jednym ze szczególnie istotnych było badanie HOPE (*Heart Outcomes Prevention Evaluation study*) [14], którego wyniki ogłoszono podczas kongresu Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego w Barcelonie w 1999 roku. Stało się ono jednym z najważniejszych badań podsumowujących znaczenie inhibitorów ACE w leczeniu powikłań naczyniowych cukrzycy. Badanie prowadzono w 19 krajach i 267 szpitalach.

Badanie HOPE obejmowało grupę pacjentów w wieku co najmniej 55 lat z chorobą wieńcową, udarem mózgu lub miażdżycą tętnic wieńcowych w wywiadzie. Kryterium włączenia stanowiła również cukrzyca, o ile współistniała z co najmniej jednym z poniższych czynników: nadciśnienie tętnicze, zwiększone stężenie cholesterolu całkowitego w surowicy, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL, palenie tytoniu lub mikroalbuminuria. Kryteriami wykluczającymi z badania były: objawowa

niewydolność serca, frakcja wyrzutowa lewej komory poniżej 40%, przyjmowanie przez chorego inhibitorów ACE lub witaminy E, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze lub jawna nefropatia o różnej etiologii. Czynnikiem wykluczającym z badania był też przebyty w ciągu ostatnich 4 tygodni przed włączeniem zawał serca lub udar mózgu. Średni wiek w badanej populacji HOPE liczącej 9541 osób wynosił 65 lat, 74% stanowili mężczyźni. Chorobę wieńcową rozpoznawano u 80% badanych, zawał serca przebyło 53% pacjentów, choroby naczyń obwodowych występowały u 42% pacjentów. Chorzy na cukrzycę stanowili 38% badanej populacji, nadciśnienie tętnicze zgłaszało 46% badanych, u 20% osób występowała mikroalbuminuria. Aktywnymi palaczami tytoniu było 14% badanych.

Osoby z badanej populacji leczono kwasem acetylosalicylowym lub innym lekiem przeciwplatekcyjnym (76% chorych), antagonistą receptora beta-adrenergicznego (40% chorych), lekiem hipolipemizującym (29% badanych), diuretykiem (15% chorych), antagonistą wapnia (47% badanych). Niski odsetek chorych, u których stosowano leki hipolipemizujące oraz beta-adrenolityki, oraz wysoki odsetek osób, którym podawano antagonistów wapnia, nie powinny budzić zdziwienia, gdyż badanie rozpoczynano w 1993 roku i postępowanie takie odpowiadało w pełni obowiązującym wówczas standardom. Populacja wyjściowa odpowiadała też populacjom innych badań klinicznych prowadzonych na początku lat 90. XX wieku.

Chorych kwalifikowano losowo do dwóch grup: grupy przyjmującej placebo i grupy stosującej ramipryl w dobowej dawce docelowej 10 mg.

Głównym ocenianym punktem końcowym było wystąpienie zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru mózgu rozpatrywanych łącznie, a także obecność osobno powyższych zdarzeń, progresji cukrzycy, konieczności hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub nasilenia objawów niewydolności serca oraz konieczność wykonania rewaskularyzacji.

Wykazano ogromną korzyść wynikającą ze stosowania ramiprylu. Śmiertelność całkowita zmniejszyła się o 16%. Ryzyko zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych w grupie leczonej ramiprylem było o 26% niższe niż w grupie przyjmującej placebo, ryzyko wystąpienia zawału serca mniejsze o 20%, udaru mózgu o 32%, a ryzyko progresji niewydolności serca o 23%. W grupie otrzymującej ramipryl wykryto 102 przypadki (3,6%) cukrzycy, podczas gdy w grupie stosującej placebo aż 155 (5,4%) [RR 0,66; 95% przedział ufności (CI, *confidence interval*) 0,51–0,85;  $p < 0,001$ ]. Szczególnie

interesująco przedstawiają się zależności między leczeniem ramiprylem a występowaniem punktów końcowych w liczącej 3654 (38,3%) pacjentów podgrupie chorych na cukrzycę, cukrzycę nowo wykrytą lub osób, u których doszło do 110-procentowego przekroczenia górnej granicy normy stężenia hemoglobiny glikowanej ( $HbA_{1c}$ ). W grupie stosującej ramipryl zaobserwowano znamienne rzadsze występowanie mikroalbuminurii i nefropatii cukrzycowej. Ochronne działanie ramiprylu stwierdzono we wszystkich grupach, niezależnie od stosowanego leku — diuretyku i/lub beta-adrenolityku, obecności nadciśnienia tętniczego, mikroalbuminurii lub otyłości [14, 15].

Po zakończeniu badania HOPE, wśród żyjących chorych, którzy wyrazili zgodę na dalszą obserwację, kontynuowano badanie przez kolejne 2,6 roku. Wyniki zebrano w raporcie o akronimie HOPE-TOO [16]. Wydłużenie czasu leczenia korzystnie wpłynęło na skuteczność terapii u osób, u których przede wszystkim upośledzona była funkcja śródbłonna naczyniowego oraz obecne były niekorzystne zmiany metaboliczne. Nastąpiła redukcja częstości występowania zawału serca (dalsze zmniejszenie o 19%), a więc wtórnie doszło do ograniczenia częstości konieczności przeprowadzenia przezskórnej rewaskularyzacji naczyń wieńcowych (redukcja o 15%). Wyniki badania podkreślały także protekcyjny wpływ ramiprylu na rozwój cukrzycy. Obserwowane zmniejszenie zapadalności na cukrzycę w łącznej 7,2-letniej obserwacji wyniosło 30%. Nie stwierdzono znamiennego wpływu na częstość występowania udarów mózgu, co mogło wynikać z dwóch powodów. Ramipryl stosowano wieczorem, a ciśnienie tętnicze oceniano w godzinach porannych. Mogło to wpłynąć na brak istotnych różnic w ciśnieniu tętniczym w badanych grupach pacjentów. Następnym mógł być brak powyższych różnic w częstości występowania udarów, która istotnie zależy od wartości ciśnienia tętniczego, a dopiero w dalszej kolejności od aspektów metabolicznych.

Naturalnym następstwem było sprecyzowanie roli inhibitora ACE jako leku, który potencjalnie mógłby być stosowany prewencyjnie. Skuteczność inhibitorów ACE w profilaktyce cukrzycy typu 2 oceniano w badaniu DREAM (*Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication study*), zaprezentowanym w 2006 roku [17]. Do badania będącego podwójnie ślepą, randomizowaną próbą typu 2 × 2 włączono 5269 otyłych (średni wskaźnik masy ciała 30,9) pacjentów z podwyższoną glikemią na czczo [średnia glikemia na czczo w grupie przyjmującej ramipryl 106,3 (97,3–113,5) mg/dl, w grupie stosującej placebo 106,5 (97,3–115,3) mg/dl]

lub nietolerancją glukozy potwierdzoną w teście obciążenia glukozą [średnia glikemia w 2. godzinie testu w grupie leczonej ramiprylem 155,6 (14,1–173,7) mg/dl, a w grupie stosującej placebo 157,6 (144,1–175,6) mg/dl]. W grupie badanej u 36% pacjentów stwierdzano dyslipidemię, a u 43% — nadciśnienie tętnicze; 44% osób paliło papierosy, fajki, cygara lub używało tabaki do żucia. W grupie przyjmującej ramipryl i placebo leki przeciwpłytkowe stosowało odpowiednio 14,3% vs. 14,3% pacjentów, diuretyki tiazydowe — 9,5% vs. 10%, a nietiazydowe — 5,9% vs. 5,6%. Antagonistów receptora dla angiotensyny II typu 1 stosowano u odpowiednio 5,6% vs. 5,3% osób, beta--adrenolityki u 17,2 vs. 17,5%, antagonistów wapnia u 12,8 vs. 12,9% osób. Leki hipolipemizujące stosowano u odpowiednio: statyny — 12,4% vs. 13,5%, fibraty — 2,1% vs. 2,3% pacjentów. Leki z grupy *anorexigenica* przyjmowało odpowiednio 0,6% vs. 0,5% pacjentów. Pierwszorzędnym punktem końcowym był zgon lub rozwój cukrzycy *de novo*, drugorzędowymi normalizacja testu obciążenia glukozą lub normalizacja glikemii na czczo i incydenty sercowo-naczyniowe.

Badani otrzymywali ramipryl w dawce do 15 mg/d. (2626 pacjentów) lub placebo (2646 pacjentów), do którego dołączano leczenie rosiglitazonem — doustnym lekiem hipoglikemizującym pochodnej tiazolidynodionu — lub placebo. Pacjentów obserwowano przez 3 lata. Ryzyko wystąpienia cukrzycy *de novo* lub zgonu w grupie leczonej ramiprylem wynosiło 18,1% (HR 0,91; 95% CI 0,81–1,03;  $p = 0,15$ ) i nie różniło się znamienne od ryzyka w grupie przyjmującej placebo (19,5%). Nie zaobserwowano także znamiennego wpływu ramiprylu na częstość występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak zawał serca, udar mózgu, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, konieczność rewaskularyzacji, rozpoznana niewydolność serca, rozpoznana dławica piersiowa, nagle zatrzymanie krążenia w mechanizmie komorowych zaburzeń rytmu o etiologii niedokrwiennej. W grupie przyjmującej ramipryl łączne ryzyko wystąpienia powyższych incydentów wynosiło 2,6% vs. 2,4% (HR 1,08; 95% CI 0,76–1,52;  $p = 0,68$ ). Obserwowano natomiast większą szansę na normalizację glikemii w grupie stosującej ramipryl — 42,5% vs. 38,2% (HR 1,16; 95% CI 1,07–1,27;  $p < 0,001$ ). Jednocześnie stężenie glukozy na czczo po leczeniu ramiprylem (102,7 mg/dl) nie różniło się znamienne od stężenia w grupie przyjmującej placebo (103,4 mg/dl;  $p = 0,07$ ), natomiast w grupie otrzymującej ramipryl stwierdzono niższy poziom glikemii w drugiej godzinie testu obciążenia glukozą (135,1 mg/dl vs. 140,5 mg/dl;  $p = 0,01$ ). Leczenie

rosiglitazonem znamienne zmniejszyło ryzyko pojawienia się pierwszorzędnego punktu końcowego (zgon lub wystąpienie cukrzycy) (HR 0,40; 95% CI 0,35–0,46;  $p < 0,001$ ). Efekt ten wynikał jednak z redukcji ryzyka wystąpienia cukrzycy, gdyż liczba zgonów w obu grupach była podobna (30 vs. 33,  $p = 0,7$ ).

W badaniu wykazano, że stosowanie ramiprylu w ramach zapobiegania cukrzycy typu 2 nie jest podstawą profilaktyki, a najistotniejsze pozostają dwa elementy: modyfikacja stylu życia i czynna farmakoterapia cukrzycy [17].

Badanie DREAM jest szczególnie ważne, ponieważ dzięki wyodrębnieniu grupy młodych pacjentów bez choroby wieńcowej i cukrzycy pozwoliło wykazać brak znamiennego wpływu ramiprylu na pierwszorzędną punkt końcowy w porównaniu z placebo, a nie w porównaniu z lekami o znanym niekorzystnym działaniu metabolicznym. Jednocześnie rezultaty badania DREAM nie zaprzeczają wynikom badania HOPE, które dotyczyło pacjentów starszych, ze znacznie większym ryzykiem wystąpienia incydentu sercowo-naczyniowego. Ponadto protekcyjny efekt potwierdzono w metaanalizie zaprezentowanej przez Elliota i Meyera [11].

Badania nad znaczeniem aspektów metabolicznych leków o działaniu hipotensyjnym wpłynęły znacząco na wytyczne dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego u chorych na cukrzycę. Zaleca się preparaty hamujące postęp nefropatii cukrzycowej, obojętne metabolicznie. Lekiem obligatoryjnym będzie więc preparat hamujący funkcje układu RAA, taki jak inhibitor ACE lub antagonist receptoru dla angiotensyny II typu 1. Do takiej terapii dołącza się następnie leki z kolejnych grup — antagonistę wapnia lub diuretyk [18].

Nowych informacji na temat roli układu RAA w protekcji wystąpienia cukrzycy dostarczy trwające obecnie badanie NAVIGATOR, którym objęto 9518 pacjentów z nietolerancją glukozy i wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym. Chorzy otrzymują nateglinid — doustny lek hipoglikemizujący — oraz antagonistę receptora dla angiotensyny II typu 1 — walsartan. Pierwszych sprawozdań z badania można się spodziewać w 2008 roku.

Hamowanie funkcji układu RAA jest istotne, gdyż dochodzi do powstrzymania wielu patologicznych zjawisk prowadzących do powstania i progresji cukrzycy. Korzystny efekt terapii działającymi w ten sposób lekami potwierdzono zarówno w badaniach doświadczalnych, jak i klinicznych. Szczególnie istotne są badania zaprojektowane jako oceniające wpływ interwencji w obrębie układu RAA na rozwój cukrzycy, takie jak DREAM i NAVIGATOR.

Dotychczas uzyskane wyniki wskazują, że leki hamujące funkcję układu RAA są podstawowymi preparatami w leczeniu schorzeń wymagających ich zastosowania także u chorych na cukrzycę lub osób z nietolerancją glukozy, u których są lekami obligatoryjnymi. Nie ma natomiast dotychczas jednoznacznych dowodów pozwalających na ich zastosowanie w prewencji cukrzycy.

### Piśmiennictwo

1. Coutinho M., Gerstein H.C., Wang Y., Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events. A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999; 22: 233–240.
2. Scheen A.J. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab.* 2004; 30: 487–496.
3. Deedwania P.C., Schmieder R. Angiotensin receptor blockers: Cardiovascular protection in the metabolic syndrome. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2006; 7 (supl. 1): S12–S18.
4. Scheen A.J. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the renin-angiotensin system. *Drugs* 2004; 64: 2537–2565.
5. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G. i wsp. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1343–1350.
6. The Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 393–403.
7. Ramachandran A., Snehalatha C., Mary S. i wsp. The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006; 49: 289–297.
8. Eriksson K.F., Lingarde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus by diet and physical exercise. The 6-year Malmo feasibility study. *Diabetologia* 1991; 34: 891–898.
9. Elliott W.J. Differential effects of antihypertensive drugs on new-onset diabetes? *Curr. Hypertens. Rep.* 2005; 7: 249–256.
10. Mancia G., Grassi G., Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J. Hypertens.* 2006; 24: 3–10.
11. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: A network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–207.
12. Mancini G.B.J., Henry G.C., Macaya C. i wsp. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996; 94: 258–265.
13. Sudano I., Spieker L.E., Hermann F. i wsp. Protection of endothelial function: Targets for nutritional and pharmacological interventions. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2006; 47 (supl. 2): S136–S150.
14. Yusuf S., Sleight P., Pogue J., Bosch J., Davies R., Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 145–153.
15. Yusuf S., Gerstein H., Hoogwerf B. i wsp.; HOPE Study Investigators. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; 286: 1882–1885.
16. Bosch J., Lonn E., Pogue J., Arnold J.M., Dagenais G.R., Yusuf S.; HOPE/HOPE-TOO Study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension. *Circulation* 2005; 112: 1339–1346.
17. Bosch J., Yusuf S., Gerstein H.C.; DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355: 1551–1562.
18. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp.; ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2007 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *J. Hypertens.* 2007; 25: 1751–1762.