

Marta Walczak-Gałęzewska<sup>1</sup>,  
Monika Szulińska<sup>2</sup>,  
Danuta Pupek-Musiałik<sup>1</sup>,  
Izabela Miechowicz<sup>3</sup>,  
Paweł Bogdański<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego, Uniwersytet Medyczny

im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Zakład Edukacji i Leczenia Otyłości oraz

Zaburzeń Metabolicznych, im. Karola

Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>3</sup>Katedra i Zakład Informatyki i Statystyki,

im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

## Dwudziestoletni mężczyzna z pierwotnym nadciśnieniem tętniczym — ocena wpływu leczenia ramiprylem na sztywność naczyń tętniczych oraz wybrane parametry biochemiczne

Twenty year old man with primary hypertension — evaluation of ramipril therapy on arterial stiffness and selected biochemical parameters

### STRESZCZENIE

Nadciśnienie tętnicze (NT) należy do najbardziej rozpowszechnionych chorób cywilizacyjnych. Ponieważ do głównych determinant wysokości ciśnienia tętniczego należą wskaźnik masy ciała i obwód talii, ogólnoswiatowa epidemia otyłości u dzieci sprawiła, że coraz częściej NT pierwotne rozpoznaje się w młodszych grupach wiekowych. Dzięki dostępności wykrywania subklinicznych uszkodzeń narządowych w przebiegu NT u dorosłych, możliwe jest powiązanie ich z nieprawidłowościami występującymi w okresie młodzieńczym (nadwaga, tachykardia), a zatem celowe staje się wdrożenie prewencji sercowo-naczyniowej w tej grupie pacjentów. Celem pracy jest zwrócenie uwagi na coraz częstsze występowanie NT pierwotnego u młodych chorych i podjęcie odpowiednio wcześniej działań terapeutycznych.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, tom 7, nr 4, 182–187)

**Słowa kluczowe:** nadciśnienie tętnicze, sztywność naczyń tętniczych, ryzyko sercowo-naczyniowe

### ABSTRACT

Hypertension (HT) is one of the most common diseases of civilization. Since the main determinants of blood pressure is body mass index and waist circumference, a worldwide epidemic of obesity in children has made increasingly progress in recognize HT at youngers. With the availability of detecting subclinical organ damage in the course of adults HT, we have gained the ability to link them to the irregularities occurring in adolescence (overweight, tachycardia), and thus starting cardiovascular prevention in this group of patients. The aim of the study is to

#### Adres do korespondencji:

dr n. med. Marta Walczak-Gałęzewska,  
Klinika Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń  
Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego UM,  
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań,  
tel. 618 549 377,  
e-mail: mwalczakgalezewska@ump.edu.pl

Copyright © 2016 Via Medica  
ISSN 2081–2450

draw attention to the increasing incidence of primary HT in young patients and early treatment implementation.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, vol. 7, no. 4, 182–187)

**Key word:** arterial hypertension, arterial stiffness, cardiovascular risk

## WSTĘP

Nadciśnienie tętnicze (NT) należy do najbardziej rozpowszechnionych chorób cywilizacyjnych; występuje u ponad 20% dorosłej populacji. Przewiduje się, że w 2025 roku liczba chorych zwiększy się do 1,5 mld [1]. Mimo coraz lepszej znajomości patogenety i ogromnego postępu w dziedzinie farmakoterapii, w wielu krajach nie maleje liczba pacjentów z nierozpoznaną bądź leczoną nieskutecznie chorobą [2]. Według ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) NT należy do głównych przyczyn zgonów na świecie. Powoduje większe problemy zdrowotne niż palenie papierosów czy zaburzenia gospodarki węglowodanowej [3]. Ponieważ do głównych determinant wysokości ciśnienia tętniczego należą wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) i obwód talii, ogólnoswiatowa epidemia otyłości u dzieci sprawiła, że coraz częściej NT pierwotne rozpoznaje się w młodszych grupach wiekowych. Według Lurbe i wsp. [4] problem występowania podwyższonych wartości ciśnienia tętniczego w grupie młodocianych jest bardziej powszechny, niż dotąd uważano. Dzięki dostępności wykrywania subklinicznych uszkodzeń narządowych w przebiegu NT u dorosłych można je powiązać z nieprawidłowościami występującymi w okresie młodzieńczym (nadwaga, tachykardia), a zatem celowe staje się wdrożenie prewencji sercowo-naczyniowej u coraz młodszych osób [4]. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) z 2015 roku wskazują na prędkość fali tętna (PWV, *pulse wave velocity*) jako parametr służący ocenie subklinicznych uszkodzeń

narządowych [5]. Według doniesień ostatnich lat, uznaną metodą pomagającą w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego jest wyznaczenie wskaźnika sztywności (SI, *stiffness index*) przy wykorzystaniu przetworznika fotopletyzmoğraficznego do pomiaru cyfrowej objętości tętna (DVP, *digital volume pulse*).

## OPIS PRZYPADKU

Dwudziestoletni mężczyzna został skierowany do przyklinicznej Poradni Nadciśnienia Tętniczego Kliniki Chorób Wewnętrznych, Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu w celu diagnostyki i leczenia nadciśnienia tętniczego (NT). W wykonywanych pomiarach przygodnych wartości ciśnienia tętniczego wynosiły 141–152/95–99 mm Hg. Pacjent podawał okresowo występujące dolegliwości bólowe głowy w okolicy potylicznej oraz nieznaczne pogorszenie widzenia. Był studentem informatyki i spędzał przed komputerem do 12 godzin na dobę. Jego dieta była oparta na produktach przetworzonych, z dużą ilością słonych przekąsek oraz słodkich napojów gazowanych. Nie palił papierosów, wypijał 3–4 razy w tygodniu 500 ml piwa. Wywiad rodzinny nie był obciążony w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego. W badaniu przedmiotowym: masa ciała 91 kg, wzrost 180 cm, BMI 27,8 kg/m<sup>2</sup> — nadwaga, obwód talii 90 cm, obwód bioder 104 cm, wskaźnik talia-biodro (WHR, *waist to hip ratio*) 0,87. Czynność serca (HR, *heart rate*) miarowa 85/min. Ciśnienie tętnicze (wartości średnie z 2 pomiarów 150/97 mm

►► Ogólnoswiatowa epidemia otyłości u dzieci sprawiła, że coraz częściej NT pierwotne rozpoznaje się w młodszych grupach wiekowych ◀◀

Hg) takie samo na obu kończynach górnych. Poza tym bez istotnych odchyłeń w badaniu przedmiotowym. Badania biochemiczne: glikemia na czczo 5,19 mmol/l, cholesterol całkowity 2,81 mmol/l, cholesterol frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) 0,79 mmol/l, cholesterol frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) 1,75 mmol/l, triglicerydy 0,62 mmol/l, hsCRP (*high-sensitivity C reactive protein*) 0,68 mg/l, insulina 28,35  $\mu$ IU/ml, HOMA-IR (*Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance*) 6,54. Na podstawie dodatkowych badań diagnostycznych (USG nerek, echokardiogram serca, ocena dna oka, panel hormonalny) wykluczono wtórne przyczyny NT. U pacjenta stwierdzono niskie globalne ryzyko sercowo-naczyniowego i zgodnie z wytycznymi PTNT z 2015 roku zalecono modyfikację stylu życia. Ponadto edukowano pacjenta w zakresie wykonywania samodzielnych pomiarów ciśnienia tętniczego i ustalono termin wizyty kontrolnej za 3 miesiące.

Zalecone postępowanie nefarmakologiczne: ograniczenie spożycia węglowodanów prostych, tłuszczów nasyconych, zmniejszenie spożycia soli kuchennej poprzez ograniczenie słonych przekąsek, zwiększenie spożycia świeżych warzyw i owoców, ograniczenie spożycia piwa, podjęcie codziennej 30–45-minutowej aktywności fizycznej o umiarkowanej intensywności: jak szybkie spacer, marsz, jazda na rowerze, pływanie. Podczas drugiej wizyty w badaniu przedmiotowym stwierdzono: redukcję masy ciała o 4 kg, obwodu talii o 2 cm, HR miarowo 82/min, ciśnienie tętnicze (wartości średnie z 2 pomiarów 145/84 mm Hg). W pomiarach domowych obserwowano utrzymujące się podwyższone wartości ciśnienia tętniczego (średnia z tygodniowego okresu pomiarów przed wizytą 137/67 mm Hg). W celu weryfikacji zlecono 24-godzinną rejestrację ciśnienia tętniczego w warunkach ambulatoryjnych (ABPM, *ambulatory blood pressure monitoring*). Stwierdzono nieprawidłowe

wartości ciśnienia tętniczego: z okresu doby 132/61 mm Hg, w ciągu dnia 136/63 mm Hg, w okresie nocnym 123/58 mm Hg, bez zachowania nocnego spadku ciśnienia tętniczego > 10% — *non-dipper*. Wykonano nieinwazyjny pomiar SI — 9,14 m/s. W związku z powyższym podjęto decyzję o rozpoczęciu leczenia farmakologicznego. Na podstawie dostępnych danych (hiperinsulinemia, insulinooporność, wysoki SI) zdecydowano o wdrożeniu preparatu z grupy ACE-I (*angiotensin-converting-enzyme inhibitors*) — ramiprylu, początkowo w dawce 5 mg/dobę. Rozpoznano NT 1 stopnia. Podczas kolejnej wizyty po 3 miesiącach leczenia średnia z tygodniowego okresu pomiarów domowych wynosiła 130/65 mm Hg. Pomiar gabinetowy ciśnienia tętniczego — 134/65 mm Hg, czynność serca miarowa 81/min. Wykonano kontrolne pomiary antropometryczne, oznaczenia wybranych parametrów biochemicznych (tab. 1), ABPM oraz SI (tab. 2). W ABPM wartości ciśnienia tętniczego wynosiły: z okresu doby 128/61 mm Hg, w ciągu dnia 134/62 mm Hg i w okresie nocnym 118/58 mm Hg, z zachowanym nocnym spadkiem ciśnienia tętniczego > 10% — *dipper*. wskaźnik sztywności naczyń tętniczych uległ redukcji do 8,2 m/s. Choremu utrzymano dotychczasową farmakoterapię i zalecono kontynuację postępowania nefarmakologicznego.

#### KOMENTARZ

Nadciśnienie tętnicze należy do najbardziej rozpowszechnionych chorób XXI wieku. Wytyczne *European Society of Hypertension/ European Society of Cardiology* (ESH/ESC) z 2013 roku podają, że szacunkowa częstość występowania NT w populacji ogólnej wynosi 30–45%; zwiększa się z wiekiem oraz różni się pomiędzy krajami [6]. Wytyczne PTNT z 2015 roku potwierdzają, że główne korzyści z leczenia hipotensyjnego wynikają z samego obniżenia ciśnienia tętniczego,

►► Częstość występowania NT w populacji ogólnej wynosi 30–45%. Potwierdzono, że główne korzyści z leczenia hipotensyjnego wynikają z samego obniżenia ciśnienia tętniczego, niezależnie od rodzaju zastosowanego leku ◀◀

Tabela 1. Charakterystyka antropometryczna oraz biochemiczna: na początku i podczas leczenia

Table 1. Anthropometric and biochemical characteristics of studied individual at baseline and during the treatment

Badany parametr	1. wizyta	2. wizyta	3. wizyta
Wzrost (cm)	181	bz	bz
Masa ciała (kg)	91	87	85
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	27,8	26,6	25,9
Obwód talii (cm)	90	88	87
Obwód bioder (cm)	104	104	103
WHR	0,87	0,85	0,84
TCH (mmol/l)	2,81	nb	2,74
HDL (mmol/l)	0,79	nb	0,90
LDL (mmol/l)	1,75	nb	1,66
TG (mmol/l)	0,62	nb	0,90
Glukoza (mmol/l)	5,19	nb	5,02
hsCRP (mg/l)	0,68	nb	0,50
HOMA-IR	6,54	nb	1,50
Insulina (μIU/ml)	28,35	nb	6,73

Bz — bez zmian; nb — nie badano; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; WHR (*waist to hip ratio*) — wskaźnik talia-biodro; TCH (*total cholesterol*) — cholesterol całkowity; HDL (*high-density lipoprotein*) — cholesterol o wysokiej gęstości lipoprotein; LDL (*low-density lipoprotein*) — cholesterol o niskiej gęstości lipoprotein; TG (*triglycerides*) triglicerydy; hsCRP (*high sensitive C-reactive protein*) — białko C-reaktywne o wysokiej czułości; HOME (*Homeostasis Model Assessment*) — wskaźnik insulinooporności

Tabela 2. Charakterystyka wartości BP, ABPM, HR i SI: na początku i podczas leczenia

Table 2. BP, ABPM, HR, SI characteristics of studied individual at baseline and during the treatment

Badany parametr	1. wizyta	2. wizyta	3. wizyta
SBP (mmHg)	150	145	134
DBP (mmHg)	97	84	65
HR (uderzeń/min)	85	82	81
ABPM SBP (mmHg)	nb	132	128
ABPM DBP (mmHg)	nb	61	61
SI (m/s)	nb	9,14	8,2

Nb — nie badano; SBP (*systolic blood pressure*) — skurczowe ciśnienie tętnicze; DBP (*diastolic blood pressure*) — rozkurczowe ciśnienie tętnicze; HR (*heart rate*) — czynność serca; ABPM SBP (*ambulatory blood pressure monitoring systolic blood pressure*) — wartości ciśnienia skurczowego krwi w 24 godzinnej rejestracji; ABPM DBP (*ambulatory blood pressure monitoring diastolic blood pressure*) — wartości ciśnienia rozkurczowego krwi w 24-godzinnej rejestracji; SI (*stiffness index*) — wskaźnik sztywności naczyń tętniczych

niezależnie od rodzaju zastosowanego leku. Kluczowa podczas decyzji o rozpoczęciu farmakoterapii jest ocena globalnego ryzyka sercowo-naczyniowego [5].

Zależność między ciśnieniem tętniczym a chorobowością i umieralnością z przy-

czyn sercowo-naczyniowych wiąże się ze współistnieniem innych czynników ryzyka, które mogą wzajemnie nasilać swój wpływ. Ma to istotniejsze znaczenie w szacowaniu ryzyka sercowo-naczyniowego w młodszych grupach wiekowych niż u starszych

►► Zależność między ciśnieniem tętniczym a chorobowością i umieralnością z przyczyn sercowo-naczyniowych wiąże się ze współistnieniem innych czynników ryzyka, które mogą wzajemnie nasilać swój wpływ ◀◀

▶▶ Uważa się, że około 50% pacjentów z NT wykazuje cechy insulinooporności, która wtórnie powoduje hiperinsulinemię, przy prawidłowym stężeniu glukozy ◀◀

osób z wysokimi wartościami ciśnienia tętniczego, u których samo podwyższenie wartości ciśnienia tętniczego wydaje się istotnym czynnikiem ryzyka sercowo-naczyniowego [7].

U badanego pacjenta wykazano różnice pomiędzy wartością insulinooporności (HOMA-IR), stężeniem insuliny oraz SI przed i po półrocznym okresie leczenia. Może to świadczyć o celowości oznaczania dodatkowych parametrów oraz identyfikację bezobjawowych powikłań narządowych u młodszych osób przed podjęciem decyzji terapeutycznej. Udział insulinooporności i hiperinsulinemii w rozwoju i przebiegu nadciśnienia tętniczego jest badany od wielu lat. Uważa się, że około 50% pacjentów z NT wykazuje cechy insulinooporności, która wtórnie powoduje hiperinsulinemię, przy prawidłowym stężeniu glukozy — u badanego pacjenta obserwowano wyższe stężenie insuliny i wskaźnika HOMA-IR, z zachowaną normoglikemią [8]. Hiperinsulinemia indukuje dysfunkcję śródbłonna upośledzając syntezę tlenu azotu, pobudza układ renina–angiotensyna oraz aktywuje współczulny układ nerwowy [9–11]. W badaniach doświadczalnych wykazano wpływ hiperinsulinemii na zwiększenie reabsorpcji sodu w odcinkach nefronu przed płamką gęstą, co powoduje rozszerzenie tętniczek doprowadzających, zwiększenie GFR (*glomerular filtration rate*) i podwyższenie ciśnienia wewnątrzkręgosłupowego [12]. W świetle złożonej patogenezy nadciśnienia tętniczego, zaczęto zwracać uwagę na pozahipotensyjne właściwości leków. U badanego pacjenta stwierdzono redukcję stężenia insuliny i wartości wskaźnika HOMA-IR. Ponadto w przebiegu leczenia ramiprylem odnotowano korzystny wpływ na gospodarkę węglowodanową oraz lipidową. W badaniu HOPE/HOPE-TOO wykazano u pacjentów ze stwierdzoną chorobą niedokrwinną serca lub cukrzycą typu 2, istotne zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn ser-

cowo-naczyniowych, a także rzadsze występowanie nowych przypadków cukrzycy, w grupie otrzymującej ramipryl [13]. Zidek i wsp. [14] prowadzili czteroletnią obserwację osób z prawidłową glikemią lub stanem przedcukrzycowym, randomizowanych do grupy leczonej ramiprylem lub diuretykiem. Głównym celem badania była ocena czasu wystąpienia cukrzycy typu 2, w zależności od rodzaju stosowanej terapii hipotensyjnej. W trakcie prowadzonych badań nie wykazali istotnej statystycznie zmiany glikemii w grupie leczonej ramiprylem, zaznaczając jednak nieznaczne obniżenie glikemii w 4. roku obserwacji (stężenie glukozy: wyjściowo  $94,1 \pm 21,3$  mg/dl, po 4 latach —  $90$  mg/dl). W 3. roku obserwacji odnotowali natomiast istotną statystycznie różnicę w częstości występowania cukrzycy pomiędzy leczonymi ramiprylem a diuretykiem ( $24,3\%$  v.  $29,0\%$ ,  $p < 0,05$ ) [14]. Parametr SI jest zależny od sztywności dużych naczyń krwionośnych, która zależy zarówno od wieku jak i wartości ciśnienia tętniczego. Sztywność tętnic oraz zjawisko odbicia fali tętna uważa się obecnie za najważniejsze czynniki determinujące wzrost SBP. U badanego pacjenta SI wyznaczono za pomocą urządzenia Pulse Trace PCA2, wykorzystujące przetwornik fotopletyzmo- graficzny do pomiaru cyfrowej objętości tętna (DVP, *digital volume pulse*). Kształt krzywej DVP zależy od napięcia naczyniowego oraz sztywności dużych naczyń krwionośnych. Wartość SI, obliczona na podstawie ilorazu wzrostu pacjenta oraz czasu propagacji fali odbitej, jest wyrażona w m/s. Millasseau i wsp. [15] wykazali, że SI koreluje z szyjno-udową prędkością fali tętna (cfPWV, *carotid-femoral PWV*) jako „złotym standardem” sztywności naczyń. Uwzględniając zatem młody wiek pacjenta, można z dużą ostrożnością wnioskować, że nawet stosunkowo krótkotrwałe NT mogło wpłynąć na stan naczyń tętniczych, co znalazło odzwierciedlenie w nieprawidłowej

wartości SI (norma dla wieku: 4–7,7 m/s). W licznych badaniach naukowych wykazano obniżenie wskaźnika sztywności naczyń tętniczych pod wpływem terapii hipotensyjnej [16–18]. Ahimastos i wsp. [18] w grupie 44 pacjentów z chorobą tętnic obwodowych, porównali wpływ ramiprylu i placebo na PWV. Po 6 miesiącach leczenia uzyskali spadek PWV (metoda referencyjna dla sztywności tętnic) o  $1,7 \pm 0,2$  m/s w grupie leczonej ramiprylem v.  $0,4 \pm 0,3$  m/s w grupie otrzymującej placebo [18].

### WNIOSKI

Pomiary wartości ciśnienia tętniczego powinny być wykonywane również w młodszych populacjach pacjentów. Wczesna interwencja pozwoliłaby uniknąć powikłań nieleczonego nadciśnienia tętniczego, a przez to ograniczyć wystąpienie innych chorób, między innymi choroby niedokrwiennej serca, niewydolności serca, udaru mózgu, chorób nerek. W grupie młodszych pacjentów leczonych ramiprylem wydaje się korzystne również jego działanie pozahipotensyjne (wpływ na ścianę naczyniową z redukcją sztywności naczyń tętniczych, redukcja insulinooporności, oraz insulinemii).

### PIŚMIENNICTWO

1. Franco O.H., Peeters A., Bonneux L., de Laet C. Blood pressure in adulthood and life expectancy with cardiovascular disease in men and women. *Hypertension* 2005; 46: 280–286.
2. Drygas W., Zdrojewski T. Nadciśnienie tętnicze w populacji ogólnej. W: Więcek A., Januszewicz A., Szczepańska-Sadowska E., Prejbisz A. (red.). *Hipertensjologia Patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego*. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna Kraków 2011: 6.
3. World Health Organization. Poland: health profile. Adult risk factors; Raised blood pressure (SBP  $\geq 140$  OR DBP  $\geq 90$ ); <http://www.who.int/gho/countries/pol.pdf>.
4. Lurbe E., Cifkova R., Cruickshank J.K. i wsp. Management of high blood pressure in children and adolescents: recommendations of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2009; 27: 1719–1742.
5. Tykarski A., Narkiewicz K., Gaciong Z., Januszewicz A., Litwin M., Kostka-Jeziorny K. Zasady postępowania

- w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśn. Tętn.* 2015; 1: 1–70.
6. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. i wsp. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J. Hypertens.* 2013; 31: 1281–1357.
  7. Thomas F., Rudnichi A., Bacri A.M. i wsp. Cardiovascular mortality in hypertensive men according to presence of associated risk factors. *Hypertension* 2001; 37: 1256–1261.
  8. Reaven G.M. Insulin resistance/compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension, and cardiovascular disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003; 88: 2399–2403.
  9. Leiter L.A., Lewanczuk R.Z. Of the renin-angiotensin system and reactive oxygen species Type 2 diabetes and angiotensin II inhibition. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18: 121–128.
  10. Sharma A.M., Engeli S. The role of renin-angiotensin system blockade in the management of hypertension associated with the cardiometabolic syndrome. *J. Cardiometab. Syndr.* 2006; 1: 29–35.
  11. Jonk A.M., Houben A.J., de Jongh R.T. i wsp. Microvascular dysfunction in obesity: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity-associated insulin resistance and hypertension. *Physiology (Bethesda)* 2007; 22: 252–260.
  12. Song J., Hu X., Riazi S. i wsp. Regulation of blood pressure, the epithelial sodium channel (ENaC), and other key renal sodium transporters by chronic insulin infusion in rats. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2006; 290: F1055–1064.
  13. Bosch J., Lonn E., Pogue J. i wsp. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and on diabetes: results of the HOPE study extension *Circulation* 2005; 112: 1339–1346.
  14. Zidek W., Schrader J., Lüders S. i wsp. Ramipril-based versus diuretic-based antihypertensive primary treatment in patients with pre-diabetes (ADaPT) study. *Cardiovasc. Diabetol.* 2012; 11:1.
  15. Millasseau S.C., Kelly R.P., Ritter J.M. i wsp. Determination of age-related increases in large artery stiffness by digital pulse contour analysis. *Clin. Sci.* 2002; 103: 371–377.
  16. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. i wsp. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Eur. Heart J.* 2006; 27: 2588–2605.
  17. Tropeano A.I., Boutouyrie P., Pannier B. i wsp. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives. *Hypertension* 2006; 48: 80–86.
  18. Ahimastos A.A., Natoli A.K., Lawler A. i wsp. Ramipril reduces large-artery stiffness in peripheral arterial disease and promotes elastogenic remodeling in cell culture. *Hypertension* 2005; 45: 1194–1199.

► Pomiary wartości ciśnienia tętniczego powinny być wykonywane również w młodszych populacjach pacjentów. W tej grupie chorych leczonych ramiprylem wydaje się korzystne jego działanie pozahipotensyjne (wpływ na ścianę naczyniową z redukcją sztywności naczyń tętniczych, redukcją insulinooporności) ◀◀