



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
FIRENZE

FLORE

Repository istituzionale dell'Università degli Studi di Firenze

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina: da farmaci vasoattivi a strumento di prevenzione cardiovascolare

Questa è la Versione finale referata (Post print/Accepted manuscript) della seguente pubblicazione:

Original Citation:

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina: da farmaci vasoattivi a strumento di prevenzione cardiovascolare / PA.Modesti; S.Vanni; GF.Gensini. - In: ITALIAN HEART JOURNAL. SUPPLEMENT. - ISSN 1129-4728. - STAMPA. - 4:(2003), pp. 623-634.

Availability:

This version is available at: 2158/327898 since: 2016-11-30T18:18:46Z

Terms of use:

Open Access

La pubblicazione è resa disponibile sotto le norme e i termini della licenza di deposito, secondo quanto stabilito dalla Policy per l'accesso aperto dell'Università degli Studi di Firenze (<https://www.sba.unifi.it/upload/policy-oa-2016-1.pdf>)

Publisher copyright claim:

(Article begins on next page)

Rassegne

Gli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina: da farmaci vasoattivi a strumento di prevenzione cardiovascolare

Pietro Amedeo Modesti, Simone Vanni, Gian Franco Gensini

Clinica Medica Generale e Cardiologia, Università degli Studi, Firenze

Key words:

**ACE-inhibitors;
Clinical trials;
Diabetes mellitus;
Heart failure;
Hypertension;
Myocardial infarction.**

Abundant evidence showed that angiotensin-converting enzyme (ACE)-inhibitors reduce long-term cardiovascular morbidity and mortality rates in patients with heart failure and myocardial infarction. More recent studies revealed clinical benefits also in hypertensive patients with comorbidity and lead to an extension of clinical indications. Indeed in patients with severe hypertension differences between drugs are hardly detectable because the risk reduction is mainly related to the control of blood pressure values independent of the type of therapy. Conversely in the presence of comorbid conditions, especially in diabetics, the association of ACE-inhibitors with antihypertensive treatments proved its efficacy in reducing cardiovascular morbidity and mortality so that the role of mechanisms extending beyond blood pressure reduction can be postulated.

(Ital Heart J Suppl 2003; 4 (8): 623-634)

© 2003 CEPI Srl

Ricevuto il 5 giugno 2003; nuova stesura il 30 giugno 2003; accettato l'1 luglio 2003.

Per la corrispondenza:

Prof. Pietro Amedeo Modesti

*Clinica Medica Generale e Cardiologia
Università degli Studi
Viale Morgagni, 85
50134 Firenze
E-mail:
pa.modesti@dfc.unifi.it*

È solo una questione di millimetri?

Gli studi sperimentali di questi ultimi anni hanno portato a riconoscere l'esistenza di un sistema renina-angiotensina cardiaco che in alcune condizioni, come ad esempio nell'insufficienza cardiaca, è in grado di attivarsi più precocemente del sistema plasmatico aumentando localmente la generazione di angiotensina II (Ang II). È anche ormai noto che l'Ang II, oltre alla sua azione di regolazione del tono vascolare, esercita importanti azioni dirette sui miociti indipendentemente dagli effetti sul flusso. Tuttavia appare ancora difficile distinguere sulla base degli studi clinici quanto i vantaggi degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) possano essere legati ad un effetto diverso da quello della riduzione delle resistenze periferiche. In questi ultimi anni, dopo avere mostrato che gli ACE-inibitori riducono la mortalità nell'insufficienza cardiaca e nel postinfarto, gli studi clinici si sono indirizzati in tre direzioni principali: 1) confrontare nel paziente iperteso gli ACE-inibitori con i diuretici e con i betabloccanti, definiti farmaci di prima linea perché solo con loro sono stati dimostrati vantaggi nei confronti del placebo, 2) conoscere se in questa condizione i vantaggi clinici degli ACE-inibitori siano dovuti esclusivamente alla riduzione della pressione arteriosa, ed

infine 3) indagare i vantaggi dell'impiego degli ACE-inibitori nel campo della prevenzione cardiovascolare studiandone la capacità di ridurre la mortalità nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare globale. I risultati di alcuni di questi studi sono disponibili ed hanno recentemente portato a consigliare l'impiego degli ACE-inibitori anche nel paziente iperteso con comorbidità¹.

Lo scopo di questa nota è di rivedere i risultati degli studi clinici per cercare di rilevare quali trial abbiano fornito quegli spunti che permettano di fare intravedere un risultato clinico che vada oltre il semplice effetto sulla pressione arteriosa e per cercare di stabilire se esista un ponte con il parallelo svolgersi del progresso delle conoscenze nel campo della biologia di base.

I primi studi di sopravvivenza con gli ACE-inibitori. L'insufficienza cardiaca, la disfunzione ventricolare sinistra asintomatica e il postinfarto miocardico

La prima somministrazione di salarasi-na ad un paziente con ipertensione ad alta renina ed edema polmonare acuto per una crisi ipertensiva fu l'occasione per dimostrare l'importanza del blocco dell'Ang II nella patologia umana². La salarasi-na era scarsamente maneggevole nell'impiego clinico ma l'anno successivo furono intro-

dotti i primi ACE-inibitori^{3,4}. In quel momento nel campo dell'ipertensione arteriosa gli ACE-inibitori avevano di fronte i diuretici ed i betabloccanti con i quali era stato possibile condurre studi contro placebo^{5,6} e così con i nuovi farmaci questo tipo di studi non poteva essere più condotto per motivi etici. I primi studi di sopravvivenza con l'impiego di ACE-inibitori furono condotti in pazienti con insufficienza cardiaca dove il campo era sgombro di concorrenti. Questi studi dettero dei risultati sorprendenti divenendo delle pietre miliari nel campo della prevenzione cardiovascolare. Il primo studio (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study, CONSENSUS)⁷ nel quale fu impiegato un ACE-inibitore (enalapril) nel trattamento di pazienti (n = 253) con grave insufficienza cardiaca (classe NYHA IV) portò ad una riduzione del rischio relativo di mortalità del 27%. Nello studio SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction)⁸, condotto su un numero maggiore di pazienti (n = 2569) con insufficienza cardiaca sintomatica (classe NYHA II-III) per un follow-up medio di 41 mesi, l'enalapril mostrò una riduzione del rischio relativo di mortalità del 16%. Anche nello studio SAVE (Survival and Ventricular Enlargement)⁹, dove erano stati arruolati malati con disfunzione ventricolare sinistra (frazione di eiezione < 40%) ma senza segni clinici di insufficienza cardiaca manifesta, la riduzione della mortalità con il captopril fu del 19%. Nello studio TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation)¹⁰, dove erano arruolati pazienti con disfunzione ventricolare sinistra e la terapia con trandolapril era iniziata 3-7 giorni dall'infarto miocardico acuto, fu dimostrata una riduzione relativa della mortalità del 22%. Nello studio AIRE (Acute Infarction Ramipril Efficacy), dove 2006 pazienti con segni clinici di insufficienza cardiaca furono assegnati al trattamento con ramipril 3-10 giorni dopo l'infarto miocardico acuto, la riduzione relativa della mortalità fu del 27%¹¹. Dopo i risultati di questi studi che avevano arruolato pazienti con segni clinici di scompenso cardiaco, come il CONSENSUS I⁷, il SOLVD⁸ e l' AIRE¹¹, o con una ridotta frazione di eiezione, come nel SAVE⁹ e nel TRACE¹⁰, il trattamento con ACE-inibitori fu accettato come una componente essenziale della terapia dei pazienti con segni clinici di insufficienza cardiaca e ridotta frazione di eiezione superando quelle che erano state le iniziali resistenze al loro impiego nei pazienti con insufficienza cardiaca senza ipertensione. Secondo una metanalisi gli ACE-inibitori aggiunti alla terapia diuretica riducono la mortalità, il reinfarto e l'ospedalizzazione con un odds ratio di 0.65 nei pazienti con insufficienza cardiaca da disfunzione sistolica¹². I maggiori benefici si avevano nei pazienti con frazione di eiezione < 25% indipendentemente dalla classe funzionale NYHA.

Questi studi erano stati iniziati pensando che l'effetto degli ACE-inibitori potesse essere legato all'effetto vasodilatante con riduzione del postcarico e miglioramento della funzione cardiaca indipendente dalla riduzione dei valori pressori. Anche se la percentuale di

pazienti ipertesi non è riportata nella metanalisi, nei vari studi essa era intorno al 30%. Tuttavia lo studio AIRE per primo mise in evidenza un punto importante che metteva in crisi l'ipotesi dell'azione degli ACE-inibitori esclusivamente come vasodilatanti, perché i benefici dell'ACE-inibizione sulla sopravvivenza erano già evidenti a 30 giorni dopo l'inizio della terapia e non erano in relazione a cambiamenti emodinamici. Questa inattesa rapidità di risposta alla terapia fu confermata dalla metanalisi di Garg e Yusuf¹².

Studi seguenti mostrarono che anche nell'infarto miocardico acuto i vantaggi dell'ACE-inibizione erano indipendenti dalla presenza di insufficienza cardiaca. Lo studio GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico)-3 (lisinopril)¹³, condotto su pazienti in prima giornata dall'infarto miocardico indipendentemente dalle loro caratteristiche cliniche o di frazione di eiezione (n = 18 895 pazienti non selezionati), mostrò una riduzione della mortalità a 6 settimane dell'11%. Questi risultati furono confermati dal più ampio ISIS (International Study of Infarct Survival)-4 (n = 58 050)¹⁴ dove il captopril ha ridotto la mortalità del 7% durante le prime 5 settimane di terapia. La riduzione della mortalità era simile nello studio CCS (Chinese Cardiac Study)-1 (captopril)¹⁵, dove tuttavia non si raggiungeva la significatività probabilmente a causa delle insufficienti dimensioni del campione. Nello studio SMILE (Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation) (zofenopril)¹⁶ l'inizio del trattamento con ACE-inibitori entro 24 ore dall'infarto ha ridotto la mortalità del 22%. Questi studi hanno fatto acquisire agli ACE-inibitori un ruolo rilevante anche nel campo della prevenzione secondaria dell'infarto miocardico, mostrando la necessità di iniziare il trattamento fin dal primo giorno dopo l'evento.

La rapidità di risposta di riduzione della mortalità confermata in tutti gli studi suggeriva che il beneficio della terapia con ACE-inibitori non derivasse solo dalla riduzione dell'insufficienza cardiaca, come era stato invece suggerito dai risultati del CONSENSUS I, ma anche da altri meccanismi addizionali. I risultati di uno studio prospettico, l'ATLAS (Assessment of Treatment with Lisinopril and Survival)¹⁷, hanno mostrato con chiarezza un altro dato già emerso nella precedente metanalisi¹² e cioè che il controllo dei sintomi dell'insufficienza cardiaca non era sufficiente a spiegare la riduzione della mortalità. Il gruppo trattato con dosi di ACE-inibitore più alte aveva una mortalità minore indipendentemente dalla classe funzionale NYHA. Queste osservazioni rafforzarono la convinzione che altri fattori indipendenti dalla risposta emodinamica potessero contribuire agli effetti sulla mortalità. Anche se questi fattori rimangono in larga parte ancora sconosciuti gli studi clinici contribuirono a mettere in luce il possibile ruolo del sistema renina-angiotensina tissutale cardiaco la cui esistenza era stata dimostrata da pochi anni¹⁸. Nel 1995 fu dimostrato che la produzione cardiaca di Ang II nei pazienti con insufficienza cardiaca poteva essere

inibita dall'infusione locale di un ACE-inibitore¹⁹. La prova determinante dell'indipendenza del sistema cardiaco locale rispetto al sistema plasmatico venne dalla dimostrazione che la produzione cardiaca di Ang II era inibita durante una dieta iposodica che come noto induce invece un'attivazione del sistema plasmatico²⁰. Studi più recenti hanno dimostrato che nell'insufficienza cardiaca umana il sistema renina-angiotensina locale cardiaco si attiva molto precocemente in risposta ad un aumento dello stress di parete telesistolico in pazienti che hanno ancora un'attività reninica plasmatica normale²¹. Questa attivazione è legata ad un aumento dell'espressione del gene dell'ACE e dell'angiotensinogeno a livello miocardico mentre l'espressione delle chimasi, che portano alla formazione di Ang II attraverso una via alternativa ACE-indipendente, non è modificata²¹. L'aumentata generazione locale di Ang II si accompagna ad una normale popolazione di recettori di tipo 1 dell'Ang II (AT₁) sui miociti e studi sperimentali hanno dimostrato che la stimolazione dei recettori AT₁ è in grado di indurre apoptosi nel cardiomiocita^{22,23}. Esistono quindi le basi teoriche per ipotizzare un ruolo dell'ACE-inibizione a livello cardiaco indipendente dagli effetti sulle resistenze periferiche.

L'ACE-inibizione nell'ipertensione arteriosa

Circa 10 anni fa una prima metanalisi condotta su 109 studi per un totale di 2357 pazienti ipertesi²⁴ mostrò che la riduzione della massa ventricolare sinistra era maggiore nei pazienti in trattamento con ACE-inibitori (15%) rispetto ai pazienti trattati con betabloccanti (8%), calcioantagonisti (8.5%) e diuretici (11.3%). Una più recente metanalisi²⁵, che a differenza della precedente ha incluso solo gli studi nei quali il disegno sperimentale era in doppio cieco contro un gruppo di controllo (39 studi su 471 selezionati), ha mostrato che la riduzione della massa ventricolare ottimizzata per un trattamento medio di 25 settimane era strettamente legata alla riduzione dei valori pressori e alla durata della terapia, ed ha confermato l'esistenza di differenze tra classi di farmaci. Anche se le differenze erano minori, la terapia con ACE-inibitori causava una riduzione della massa del 13%, non significativamente maggiore rispetto al 9% di riduzione che si otteneva con i calcioantagonisti, ma significativamente maggiore rispetto al 6% dei betabloccanti ed al 7% dei diuretici. Questi dati sono stati confermati da metanalisi seguenti²⁶. Un punto importante negli studi di regressione dell'ipertrofia è la durata della terapia. Infatti mentre il turnover della miosina è di solo 1 settimana^{27,28}, l'emivita del collagene di tipo I è di oltre 100 giorni²⁹. Così mentre la regressione dell'ipertrofia dell'atleta, che è legata ad un aumento della massa miocitaria, avviene in 4-6 settimane^{27,28}, nei pazienti sottoposti ad intervento di sostituzione valvolare per stenosi aortica la regressione dell'ipertrofia richiede circa 8 anni³⁰. L'andamento

temporale della regressione nei pazienti ipertesi è infatti caratterizzato da una riduzione dello spessore della parete e dell'indice di massa circa 4 settimane dopo l'inizio del trattamento^{31,32}, da un'ulteriore riduzione nei seguenti 4 mesi dopo di che per un periodo che va fino ad 1 anno dall'inizio del trattamento non si verificano ulteriori apprezzabili riduzioni della massa miocardica³³. Il ruolo del sistema renina-angiotensina nella deposizione di collagene dell'ipertrofia di tipo patologico è stato dimostrato in numerosi studi sperimentali^{34,35} ed un ruolo nell'inibizione della deposizione del collagene è stato dimostrato sperimentalmente anche per la bradichinina³⁶ la cui degradazione è inibita dagli ACE-inibitori. Gli ACE-inibitori sembrano così agire su più versanti nei pazienti con ipertrofia miocardica, esercitando azioni locali che sono aggiuntive rispetto alla riduzione dei valori pressori, anche se questi effetti possono essere osservati solo in studi con lungo follow-up.

Importanti risultati sono stati ottenuti anche nel campo della nefroprotezione. Gli effetti benefici dell'impiego degli ACE-inibitori (captopril) sui due endpoint maggiori riconosciuti dalla Food and Drug Administration come indici di miglioramento della funzione renale (riduzione del tempo di raddoppiamento della creatinina sierica e riduzione del tempo per il raggiungimento dell'endpoint combinato costituito da insufficienza renale terminale, dialisi e morte) furono dimostrati per la prima volta in pazienti ipertesi con diabete tipo 1³⁷. Altri 12 studi clinici randomizzati raccolti in una recente metanalisi³⁸ per un totale di 698 pazienti hanno mostrato che gli ACE-inibitori nel diabete tipo 1 prevengono anche la progressione da microalbuminuria a proteinuria e normalizzano l'escrezione urinaria di proteine. Una riduzione della progressione della nefropatia, intesa come riduzione della proteinuria e minore riduzione della velocità di filtrazione glomerulare, è stata rilevata anche nei pazienti con diabete tipo 2³⁹⁻⁴¹ anche se in questo sottogruppo di diabetici mancano studi sulla progressione verso l'insufficienza renale cronica terminale. Le recenti linee guida dell'American Diabetes Association suggeriscono quindi l'impiego degli ACE-inibitori nei pazienti ipertesi e non ipertesi con diabete tipo 1 per ridurre la progressione della nefropatia e nei pazienti ipertesi con diabete tipo 2 e microalbuminuria per ridurre la progressione verso la macroalbuminuria⁴². Anche nei pazienti non diabetici gli ACE-inibitori si sono mostrati efficaci su entrambi gli endpoint maggiori riconosciuti dalla Food and Drug Administration. In un primo studio dove era stato impiegato il benazepril su 562 pazienti, l'efficacia nel ridurre questi endpoint era associata ad una maggiore riduzione della pressione arteriosa nel gruppo assegnato al trattamento⁴³. Nello studio REIN (Ramipril Efficacy in Nephropathy) a parità di controllo pressorio l'ACE-inibitore (ramipril) ha significativamente ridotto sia il tempo di progressione verso l'insufficienza renale terminale che il tempo di raddoppiamento della creatinina rispetto alla terapia antipertensiva convenzionale⁴⁴.

Questo studio ha anche messo in evidenza un maggiore vantaggio del trattamento nei pazienti con proteinuria più elevata. Una recente metanalisi effettuata su 11 studi randomizzati che coinvolgevano 1860 pazienti non diabetici⁴⁵ conferma i vantaggi degli ACE-inibitori nella riduzione del rischio di progressione verso l'insufficienza renale e nella riduzione della proteinuria. I dati della metanalisi mostrano che il trattamento rimane efficace anche quando le variabili associate alla progressione della malattia sia al momento dell'arruolamento (età, sesso femminile, creatininemia, pressione sistolica e proteinuria) che nel corso del follow-up (pressione sistolica e proteinuria) sono considerate come covariate. Quindi gli effetti sulla progressione della nefropatia sono mediati da meccanismi addizionali diversi dalla semplice riduzione della pressione arteriosa⁴⁵. Un confronto diretto tra un ACE-inibitore (ramipril) e altri due farmaci antipertensivi (amlodipina e metoprololo) è stato tentato nello studio AASK (African American Study of Kidney Disease and Hypertension)⁴⁶. Lo studio, condotto su 1094 pazienti afro-americani con insufficienza renale, ha dimostrato la maggiore capacità del ramipril di ridurre l'endpoint combinato (tempo di raddoppiamento della creatininemia, sviluppo di insufficienza renale terminale e mortalità) rispetto agli altri farmaci in esame a parità di controllo pressorio⁴⁶. I vantaggi offerti dall'ACE-inibizione a livello renale sembrano quindi in parte indipendenti dagli effetti sui valori pressori e sono stati attribuiti ad una riduzione della pressione intraglomerulare⁴⁷ e ad un miglioramento della selettività della barriera glomerulare⁴⁸.

Studi recenti hanno portato la risposta al quesito più importante circa l'efficacia degli ACE-inibitori nel ridurre la mortalità nel paziente iperteso. Nel primo studio, CAPPP (Captopril Prevention Project) (10 985 pazienti arruolati), il captopril ha mostrato una pari efficacia rispetto ai betabloccanti e ai diuretici nel ridurre la mortalità cardiovascolare totale (rischio relativo 1.05)⁴⁹. Questo nonostante che lo studio fosse viziato da un difetto di bilanciamento perché il gruppo assegnato al captopril aveva una pressione arteriosa sistolica più alta di 2 mmHg ed una più frequente storia di stroke rispetto al gruppo assegnato alla terapia convenzionale⁴⁹. Questi difetti possono essere stati responsabili della lieve prevalenza di stroke osservata nel gruppo trattato con ACE-inibitori nel corso del follow-up. Un più corretto bilanciamento dei gruppi assegnati al trattamento si è avuto nello studio STOP (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension)-2⁵⁰ nel quale sono stati arruolati pazienti ipertesi con età > 70 anni che sono stati trattati con ACE-inibitori (enalapril 10 mg o lisinopril 10 mg), calcioantagonisti (felodipina o isradipina) o terapia convenzionale (diuretici e betabloccanti). In questo studio, a fronte di una simile riduzione dei valori pressori, gli ACE-inibitori hanno mostrato una pari efficacia rispetto alla terapia convenzionale (diuretici e betabloccanti) non solo sulla mortalità cardiovascolare e sull'infarto miocardico, ma anche sullo stroke. Questi

dati inclusi in una metanalisi⁵¹ mostravano per le nuove classi di farmaci (ACE-inibitori e calcioantagonisti) un vantaggio clinico pari ai diuretici nel controllo della mortalità cardiovascolare nel paziente iperteso⁶.

La conferma recente di una pari efficacia è venuta dallo studio ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)⁵² dove per quanto riguarda sia l'endpoint primario (infarto miocardico fatale e non fatale) che secondario (incidenza cumulata di mortalità, stroke, eventi coronarici e altri eventi cardiovascolari), i pazienti trattati con ACE-inibitori (lisinopril, n = 9054) e con un calcioantagonista (amlodipina, n = 9048) non avevano un numero di eventi significativamente diverso dal gruppo trattato con diuretici (clortalidone, n = 15 255). Il bilanciamento tra i gruppi per quanto riguarda i valori pressori all'arruolamento era ottimale. Tuttavia nel corso del trattamento (follow-up medio di 4.9 anni) la riduzione dei valori della pressione arteriosa sistolica è stata maggiore (2 mmHg) nel gruppo trattato con diuretici rispetto al gruppo trattato con ACE-inibitori ed a questo è corrisposta una minore incidenza di stroke nel gruppo assegnato al clortalidone. La differenza tra il gruppo trattato con ACE-inibitori e quello trattato con diuretici era anche maggiore (4 mmHg) nel sottogruppo dei neri (35% dei pazienti arruolati). Nonostante la differente riduzione della pressione arteriosa non si è invece avuta differenza nell'incidenza di malattia coronarica il che conferma la più diretta relazione tra ipertensione arteriosa e incidenza di stroke.

I risultati ottenuti da ALLHAT sembrano contrastare con la provata efficacia degli ACE-inibitori nel ritardare la transizione dalla disfunzione ventricolare sinistra all'insufficienza cardiaca conclamata e nel prolungare la sopravvivenza dei pazienti con insufficienza cardiaca avanzata. Alcuni limiti dello studio ALLHAT riconosciuti dagli stessi autori e discussi in un editoriale di accompagnamento sono legati all'ambizione del disegno sperimentale che per confrontare tra loro le possibili terapie di prima linea condizionava in maniera importante la possibilità del medico di effettuare terapie di associazione costringendo la scelta ai farmaci di associazione consentiti (atenololo, clonidina o un farmaco non più usato in Europa come la reserpina)^{53,54}. Il fatto che i pazienti ipertesi con un'alta prevalenza di malattia aterosclerotica (52% tra i pazienti di ALLHAT, con mortalità a 6 anni intorno al 17%) richiedano frequentemente una terapia di associazione (in ALLHAT, solo il 40% dei pazienti era in trattamento con un singolo farmaco mentre il 35 e il 23% richiedevano rispettivamente due e tre farmaci) limita il valore di un confronto diretto tra classi di farmaci. Inoltre l'importante riduzione del rischio di mortalità offerta dalla riduzione dei valori pressori potrebbe avere oscurato le differenze tra le varie classi di farmaci^{55,56}.

Uno studio più recente condotto in un gruppo di pazienti ipertesi (n = 6093) a minore rischio cardiovascolare (mortalità a 4 anni del 6.7%), anziani (età > 65 an-

ni) di prevalente razza bianca mostra invece un risultato favorevole agli ACE-inibitori⁵⁷. Lo studio ha confrontato gli effetti degli ACE-inibitori (era consigliato l'enalapril) con quelli del diuretico (idroclorotiazide) in un follow-up medio di 4.1 anni. In questo caso la possibilità di aggiungere altri farmaci (betabloccanti, calcioantagonisti e alfabloccanti) era lasciata libera a giudizio del medico di famiglia per ottenere un pari controllo pressorio. In questo studio, dove la riduzione della pressione era simile nei due gruppi, gli ACE-inibitori si sono dimostrati più efficaci rispetto ai diuretici nel ridurre sia l'endpoint primario (eventi cardiovascolari e mortalità totale) che l'infarto miocardico. In questo caso non c'erano differenze nell'incidenza di stroke tra i due gruppi di trattamento.

In conclusione, nel caso dell'ipertensione arteriosa la frequente necessità di associare più farmaci per raggiungere un adeguato controllo pressorio rende di limitato valore il dibattito su quale debba essere la terapia iniziale. Il punto più importante diviene così l'esame delle condizioni di comorbidità sulla base delle quali deve essere definita la corretta composizione di un'ottimale terapia di combinazione secondo le linee guida del National Heart, Lung and Blood Institute (JNC 7) (Tab. I)^{1,8-11,37,44,46,52,56,58-77} e secondo le più recenti linee guida della European Society of Hypertension e European Society of Cardiology⁷⁸.

L'ACE-inibizione nel paziente ad alto rischio

Il primo studio condotto con ACE-inibitori basato sul concetto di rischio cardiovascolare globale calcolato sulla base dell'associazione tra fattori di rischio e comorbidità, è stato lo studio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)⁶⁹ i cui criteri di arruolamento erano un'evidenza clinica di malattia vascolare (coronaropatia, malattia cerebrovascolare o arteriopatia periferica) o la possibile associazione di diabete con un altro fattore di rischio cardiovascolare (ipertensione, ipercolesterolemia, fumo di sigaretta, microalbuminuria). Nessuno dei pazienti doveva avere insufficienza cardiaca o ridotta frazione di eiezione, condizioni nelle quali il vantaggio degli ACE-inibitori era già stato dimostrato. Dopo 5 anni di follow-up il trattamento con ramipril (10 mg) ha ridotto l'incidenza dell'infarto miocardico da 12.3 a 9.9% (riduzione del rischio relativo 19%) e della mortalità totale da 12.2 a 10.4% (riduzione del rischio relativo 16%). Al termine del follow-up la pressione arteriosa era più bassa nel gruppo trattato con ramipril rispetto al gruppo trattato con terapia convenzionale (136/76 contro 139/77 mmHg nel gruppo di controllo) ma secondo gli autori la riduzione della mortalità per infarto miocardico nel gruppo trattato con il ramipril, osservata sia nella popolazione generale che nel sottogruppo di pazienti diabetici, era superiore rispetto a quanto atteso sulla base della differenza dei valori pressori (3.5/1.5 mmHg)⁷⁹. La comparsa di

nuovi eventi attribuibili allo scompenso cardiaco era ridotta indipendentemente dalla presenza di un pregresso infarto miocardico o dall'ipertensione⁸⁰. Questi dati possono apparire in contrasto con i risultati dell'ALLHAT. È stato prospettato che i vantaggi offerti dal ramipril nello studio HOPE potrebbero non essere legati ad un effetto di classe^{81,82}, ma deve essere considerato che i due studi non sono direttamente confrontabili. In ALLHAT tutti i pazienti erano ipertesi ed il rigido protocollo escludeva la possibilità di impiegare in alcuni sottogruppi di pazienti ipertesi le più indicate terapie di associazione (ad esempio ACE-inibitore nei pazienti con storia di infarto miocardico). Al contrario nello studio HOPE il primo fattore di rischio non era l'ipertensione arteriosa (50% dei pazienti era normoteso) e, anche se il ruolo dell'abbassamento della pressione arteriosa nel gruppo trattato con ramipril potrebbe essere maggiore rispetto a quanto si era prospettato in un primo momento, il ramipril era aggiunto ad una terapia antipertensiva piena⁸³.

L'importanza di una terapia di associazione tra ACE-inibitori e diuretici è emersa anche dallo studio PROGRESS (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study) condotto su pazienti ad alto rischio per un pregresso stroke dei quali il 47% erano ipertesi⁷⁷. Al termine di un follow-up di 3.9 anni, la somministrazione combinata di diuretici (indapamide) e di un ACE-inibitore (perindopril) ha ridotto lo stroke del 43%, l'infarto miocardico non fatale del 42% e la mortalità vascolare del 28%. Questo studio ha dei limiti perché questi vantaggi, che corrispondono ad una riduzione della pressione arteriosa di 12/5 mmHg, non erano presenti nel gruppo trattato con solo perindopril dove la riduzione era di 5/3 mmHg e nello studio manca un braccio di trattamento con indapamide da solo. Quindi anche in questi pazienti ad alto rischio gli effetti protettivi maggiori sull'infarto miocardico sono stati ottenuti con l'aggiunta degli ACE-inibitori ad una terapia convenzionale.

Anche se nei pazienti con diabete mellito la riduzione dei valori pressori è un elemento determinante per la riduzione del rischio cardiovascolare, in questi pazienti gli ACE-inibitori hanno dato dei vantaggi aggiuntivi che sono apparsi indipendenti dalla riduzione della pressione arteriosa¹. Nello studio UKPDS (UK Prospective Diabetes Study)-38 uno stretto controllo della pressione arteriosa (valori pressori medi di 144/82 mmHg) ha ridotto del 32% la mortalità per le cause legate al diabete (infarto miocardico, morte improvvisa, stroke, arteriopatia periferica e insufficienza renale) rispetto ad un trattamento più lieve (valori pressori medi di 154/87 mmHg)⁸⁴. Così nello studio HOT (Hypertension Optimal Treatment) spingendo il bersaglio del trattamento della pressione arteriosa diastolica da 90 a 80 mmHg si ha una riduzione del 51% degli eventi nel gruppo dei diabetici rispetto al 7% nei soggetti non diabetici⁸⁵. I vantaggi dell'uso di un ACE-inibitore nei diabetici sono stati suggeriti per la prima volta dallo studio CAPPP dove il trattamento con captopril ha ridotto del

Tabella I. Basi scientifiche (studi clinici e linee guida) per le indicazioni delle diverse classi di farmaci in pazienti ipertesi con comorbidità secondo il Joint National Committee 7¹.

Comorbidità	Farmaci raccomandati					Basi scientifiche
	Diuretici	Betabloccanti	ACE-inibitori	ARB	Calcioantagonisti	
Insufficienza cardiaca	•	•	•	•	•	Linee guida ACC/AHA ⁵⁸ , MERIT-HF ⁵⁹ , COPERNICUS ⁶⁰ , CIBIS ⁶¹ , SOLVD ⁸ , AIRE ¹¹ , TRACE ¹⁰ , Val-HeFT ⁶² , RALES ⁶³
Postinfarto miocardico	•	•	•	•	•	Linee guida ACC/AHA ^{64,65} , BHAT ⁶⁶ , SAVE ⁹ , CAPRICORN ⁶⁷ , EPHEUS ⁶⁸
Alto rischio coronarico	•	•	•	•	•	ALLHAT ⁵² , HOPE ⁶⁹ , ANBP2 ⁵⁶ , LIFE ⁷⁰ , CONVINC ⁷¹
Diabete mellito	•	•	•	•	•	Linee guida NKF-ADA ^{72,73} , UKPDS ⁷⁴ , ALLHAT ⁵²
Nefropatia cronica	•	•	•	•	•	Linee guida NKF ⁷³ , Captopril Trial ³⁷ , RENAAAL ⁷⁵ , IDNT ⁷⁶ , REIN ⁴⁴ , AASK ⁴⁶
Ictus (prevenzione secondaria)	•	•	•	•	•	PROGRESS ⁷⁷

AASK = African American Study of Kidney Disease and Hypertension; ACC/AHA = American College of Cardiology/American Heart Association; AIRE = Acute Infarction Ramipril Efficacy; ALLHAT = Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial; ANBP2 = Second Australian National Blood Pressure Study; ARB = antagonisti dei recettori dell'angiotensina; BHAT = β -Blocker Heart Attack Trial; CIBIS = Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study; CONVINC = Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points; COPERNICUS = Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study; EPHEUS = Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study; HOPE = Heart Outcomes Prevention Evaluation Study; IDNT = Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial; LIFE = Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study; MERIT-HF = Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure; NKF-ADA = National Kidney Foundation-American Diabetes Association; PROGRESS = Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study; RALES = Randomized Aldactone Evaluation Study; REIN = Ramipril Efficacy in Nephropathy Study; RENAAAL = Reduction of Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Study; SAVE = Survival and Ventricular Enlargement Study; SOLVD = Studies of Left Ventricular Dysfunction; TRACE = Trandolapril Cardiac Evaluation Study; UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study; Val-HeFT = Valsartan Heart Failure Trial.

66% l'infarto miocardico fatale e non fatale nel gruppo di diabetici rispetto ad una terapia convenzionale⁴⁹. Nello studio ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes)⁸⁶ l'enalapril ha dato una maggiore riduzione del rischio di infarto miocardico e di eventi cardiovascolari totali rispetto al calcioantagonista (nifedipina) indipendentemente dal grado di riduzione della pressione arteriosa. Lo studio MICRO-HOPE (Microalbuminuria, Cardiovascular, and Renal Outcomes in HOPE), condotto sul sottogruppo dei 3577 pazienti con diabete tipo 2 arruolati nello studio HOPE⁸⁷, è stato interrotto con 6 mesi di anticipo perché il trattamento con 10 mg di ramipril non solo ha ridotto del 25% l'endpoint primario combinato (infarto miocardico, stroke e morte cardiovascolare), ma anche i singoli eventi con una riduzione del 22% per l'infarto miocardico, del 33% per lo stroke e del 37% per la morte cardiovascolare. I vantaggi rimanevano altamente significativi anche considerando la maggiore riduzione della pressione arteriosa nel gruppo assegnato al ramipril (2.4/1 mmHg). La terapia con ramipril è stata inoltre trovata associata ad una significativa riduzione dei nuovi casi di diabete nel corso del follow-up rispetto al gruppo di controllo⁸⁸, un dato che è stato riscontrato anche in ALLHAT con un altro ACE-inibitore⁵².

Gli ACE-inibitori nei pazienti diabetici hanno altri effetti perché facilitano il rilascio di insulina da parte delle cellule beta-pancreatiche⁸⁹, e riducono l'insulino-resistenza nel muscolo scheletrico⁹⁰. Numerosi studi recenti indicano che l'Ang II ha un ruolo importante nella patogenesi delle complicanze del diabete mellito attraverso un aumento dello stress ossidativo intracellulare⁹¹ che stimola la formazione degli *advanced glycation end-products*. Studi recenti legano questa azione ad un aumento della glicemia perché a livello cardiaco il glucosio è in grado di stimolare la formazione di Ang II da parte dei miociti per un'azione diretta sul promotore dell'angiotensinogeno da parte della proteina p53 glicata. In queste cellule l'aumento dell'Ang II attiva le vie intracellulari (p38) che inducono apoptosi⁹².

Gli effetti cellulari dell'Ang II in presenza di un aumento della glicemia possono quindi contribuire a rendere ragione del vantaggio aggiuntivo offerto da questi farmaci negli studi clinici sui pazienti diabetici.

Verso un blocco più avanzato

La fase più recente dell'applicazione clinica degli ACE-inibitori vede il loro impiego combinato a quello degli inibitori dei recettori AT₁ nel tentativo di ottenere un blocco più completo. Gli inibitori dei recettori AT₁ hanno mostrato effetti favorevoli rispetto alla terapia convenzionale nel campo della nefroprotezione nel paziente diabetico^{75,76,93}. Tuttavia controverso è invece il loro ruolo rispetto agli ACE-inibitori nella prevenzione cardiovascolare. Un primo studio pilota condotto con il

losartan contro captopril su 722 pazienti anziani con insufficienza ventricolare sinistra sintomatica era apparso promettente perché aveva mostrato una significativa riduzione della mortalità nel gruppo trattato con losartan (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE)⁹⁴. Tuttavia in uno studio seguente condotto con protocollo e schema di trattamento simili su 3152 pazienti in classe NYHA II-III con un follow-up di 1.5 anni non sono state osservate differenze tra i trattamenti anche se l'inibitore recettoriale è risultato meglio tollerato dell'ACE-inibitore⁹⁵. Anche in uno studio condotto dopo infarto miocardico acuto (Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan, OPTIMAAL)⁹⁶ l'impiego del losartan non ha mostrato differenze rispetto al captopril per quanto riguarda la mortalità o il reinfarto. Anche questo studio non prevedeva un braccio di associazione tra i due trattamenti che è invece previsto in uno studio tuttora in corso condotto con l'impiego del valsartan e del captopril, lo studio VALIANT (Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial)⁹⁷.

Un altro studio pilota (Randomized Evaluation of Strategies for Left Ventricular Dysfunction, RESOLVD)⁹⁸, che prevedeva il confronto tra gli effetti dell'enalapril, del candesartan e di una loro combinazione in pazienti con insufficienza cardiaca in classe NYHA II-IV, sebbene disegnato solo per lo studio di marker surrogati della funzione cardiaca non ha mostrato vantaggi in termini di mortalità rispetto al gruppo trattato con solo ACE-inibitore. Attualmente è in corso lo studio CHARM (Candesartan in Heart Failure-Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity)⁹⁹ che prevede lo studio dell'endpoint combinato mortalità-ospedalizzazione per insufficienza cardiaca in pazienti con frazione di eiezione ≤ 40% trattati con ACE-inibitore (n = 2300), con frazione di eiezione > 40% intolleranti all'ACE-inibitore (n = 1700), e con frazione di eiezione > 40% non trattati con ACE-inibitore (n = 2500).

L'unico finora concluso che abbia mostrato vantaggi per l'associazione del blocco recettoriale AT₁ alla terapia convenzionale con ACE-inibitori nell'insufficienza cardiaca è lo studio Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial)⁶² nel quale i pazienti, 93% dei quali erano trattati con ACE-inibitore, erano assegnati a valsartan o placebo. In questo studio il valsartan, anche se non riduceva la mortalità totale rispetto alla terapia convenzionale, ha portato ad una significativa riduzione dell'endpoint combinato di mortalità e morbilità cardiovascolare e dell'ospedalizzazione per insufficienza cardiaca. Altri studi che prevedono l'associazione tra ACE-inibitori e AT₁ antagonisti, tra i quali lo studio ONTARGET (Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial)¹⁰⁰, sono attualmente in corso.

Quindi anche se gli ACE-inibitori rimangono il trattamento più indicato per i pazienti con insufficienza cardiaca o con infarto miocardico, perché con questa

classe di farmaci è stato possibile dimostrare una riduzione della mortalità cardiovascolare, gli AT₁ antagonisti in alcune condizioni sembrano poter rappresentare una ragionevole alternativa nei pazienti intolleranti agli ACE-inibitori¹.

Dagli studi clinici al laboratorio

I risultati ottenuti negli studi clinici, ed in particolare la dimostrazione dell'esistenza di un vantaggio aggiuntivo rispetto a quello offerto dalla riduzione della pressione arteriosa, costituiscono una solida base a sostegno delle ipotesi di un'azione degli ACE-inibitori che vada oltre la riduzione del tono vascolare¹⁰¹ e consentono di dare maggiore valore ad alcuni meccanismi fisiopatologici.

Alcuni studi clinici hanno dimostrato la capacità degli ACE-inibitori di potenziare la fibrinolisi attraverso la riduzione dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1, come lo studio HEART (Healing and Early Afterload Reduction Therapy) condotto su pazienti in postinfarto miocardico acuto¹⁰², o di migliorare la funzione endoteliale, come è emerso dagli studi TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction)¹⁰³ e BANFF (Brachial Artery Normalization of Forearm Function)¹⁰⁴. Ma alcuni studi sperimentali hanno mostrato che gli ACE-inibitori possono agire non solo sui vasi di calibro maggiore (fino alle arteriole di resistenza) ma anche a livello del microcircolo, inducendo modificazioni non solo del tono vascolare ma anche della struttura anatomica e della densità dei microvasi (arteriole di resistenza e capillari). In particolare il trattamento con ACE-inibitori riduce il rapporto media-lume dei vasi di resistenza nei ratti spontaneamente ipertesi^{105,106}. Questo effetto è stato dimostrato anche nei pazienti con ipertensione essenziale precedentemente non trattati dove gli ACE-inibitori hanno mostrato una capacità di ridurre il rapporto media-lume maggiore rispetto ad altri farmaci antipertensivi (beta-bloccanti)¹⁰⁷. Più complessi sono gli effetti degli ACE-inibitori sulla densità del microcircolo (densità capillare). L'angiotensina di per sé ha effetti angiogenetici ed un suo blocco si potrebbe tradurre in una riduzione della densità di capillari come è stato dimostrato nel muscolo scheletrico di ratti spontaneamente ipertesi¹⁰⁸. Ma a livello miocardico il trattamento con ACE-inibitori è seguito da un aumento della densità capillare^{109,110} che è indipendente dalla riduzione della pressione arteriosa^{106,109,110} e sembra legato ad un aumento della generazione locale di bradichinine¹⁰⁹. L'inibizione dell'Ang II può giocare un ruolo in altre condizioni, come l'angina instabile, dove l'Ang II sembra partecipare direttamente all'attivazione infiammatoria del microcircolo¹¹¹.

Accanto a questi effetti favorevoli sul microcircolo che possono contribuire a spiegare gli effetti degli ACE-inibitori dimostrati negli studi clinici, altri me-

canismi d'azione riguardano le possibili conseguenze del blocco degli effetti dell'Ang II al di fuori dei confini del vaso, direttamente nel tessuto sia miocardico che renale o cerebrale. Se è infatti vero che i capillari fanno parte integrante del tessuto che perfondono, è anche vero che a livello miocardico l'angiotensina non esercita un'azione solo sui microvasi ma anche sui cardiomiociti²² e sui fibroblasti¹¹². Questi effetti possono accentuarsi nel rimodellamento cardiaco postinfartuale o nel diabete mellito, due condizioni che caratterizzano il paziente ad alto rischio. In particolare un aumento della concentrazione locale di glucosio, come si verifica nel paziente diabetico, è in grado di indurre la sintesi locale di Ang II che, favorita dall'aumentato stress ossidativo, attiva alcune vie di trasmissione del segnale intracellulare responsabili sia di un danno miocitario diretto^{92,113} che di un aumento della sintesi di collagene¹¹⁴. Questa azione del glucosio è stata dimostrata anche a livello renale dove un aumento della sua concentrazione locale è in grado di indurre nelle cellule mesangiali un aumento della generazione locale di Ang II e di radicali liberi dell'ossigeno con conseguente attivazione delle vie che portano alla deposizione locale di collagene¹¹⁵. Come emerge dagli studi clinici l'effetto protettivo degli ACE-inibitori a livello renale è in larga parte condiviso anche dagli inibitori del recettore AT₁, confermando il ruolo centrale dell'Ang II in questo distretto. Queste linee di studi, che vedono un'azione dell'Ang II prevalentemente a livello extravascolare, appaiono di estremo interesse per spiegare gli effetti degli ACE-inibitori nel malato ad alto rischio ed in particolare nel paziente diabetico.

Conclusioni

La ridotta funzione ventricolare sinistra⁵⁸ e il postinfarto miocardico^{64,65} sono le prime due indicazioni per le quali è stato consigliato l'impiego degli ACE-inibitori sulla base dei risultati di numerosi studi clinici di prevenzione della mortalità. Nell'ipertensione arteriosa gli ACE-inibitori riducono la mortalità cardiovascolare con un'efficacia pari ai classici farmaci di prima linea (diuretici e betabloccanti) ma mostrano dei vantaggi importanti in tutte le condizioni di comorbidità previste dalle linee guida internazionali come il diabete mellito, nefropatia cronica, pregresso stroke, o nei pazienti con coronaropatia o a rischio di malattia coronarica^{1,78}.

La dimostrazione in grandi studi clinici di una maggiore riduzione della mortalità rispetto ad altri agenti, nonostante i pari effetti sui valori pressori, fornisce solide basi cliniche alle ipotesi fisiopatologiche ricavate da dati sperimentali che indicano in azioni aggiuntive rispetto alla semplice riduzione delle resistenze periferiche il meccanismo principale del vantaggio clinico del trattamento con ACE-inibitori.

Riassunto

Dopo la dimostrazione della capacità degli inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) di ridurre la morbilità e la mortalità nei pazienti con insufficienza cardiaca e nel postinfarto miocardico gli studi clinici più recenti sono stati rivolti verso lo studio dell'efficacia di questi farmaci nella prevenzione delle complicanze nel paziente iperteso e nel paziente ad alto rischio cardiovascolare. I recenti risultati di questi studi hanno mostrato che differenze tra le classi di farmaci sono difficilmente dimostrabili nel paziente con elevati valori pressori basali, dove la riduzione del rischio cardiovascolare è legata soprattutto alla riduzione della pressione arteriosa, ma un vantaggio degli ACE-inibitori è invece evidente negli studi a lungo termine condotti su pazienti con comorbidità. In questi pazienti, ed in particolare nei pazienti diabetici, la terapia di associazione con ACE-inibitori ha ridotto la morbilità e la mortalità permettendo di prospettare meccanismi che vanno oltre la semplice riduzione della pressione arteriosa.

Parole chiave: ACE-inibitori; Diabete mellito; Infarto miocardico; Insufficienza cardiaca; Ipertensione arteriosa; Trial clinici.

Bibliografia

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 Report. *JAMA* 2003; 289: 2560-71.
2. Brunner HR, Laragh JH, Gavras H, Keenan R. Exposure of the renin and sodium components using angiotensin II blockade. *Circ Res* 1974; 34 (Suppl 1): I35-I46.
3. Gavras H, Faxon DP, Berkoben J, Brunner HR, Ryan TJ. Angiotensin converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1978; 58: 770-6.
4. Curtiss C, Cohn JN, Vrobel T, Franciosa JA. Role of the renin-angiotensin system in the systemic vasoconstriction of chronic congestive heart failure. *Circulation* 1978; 58: 763-70.
5. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-45.
6. Wright JM. Choosing a first-line drug in the management of elevated blood pressure: what is the evidence? 3: Angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *CMAJ* 2000; 163: 293-6.
7. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-35.
8. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
9. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-77.
10. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. The Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-6.
11. The Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) Study Investigators. Effect of ramipril on mortality and morbidity of survivors of acute myocardial infarction with clinical evidence of heart failure. *Lancet* 1993; 342: 821-8.
12. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273: 1450-6.
13. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-3: effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 1115-22.
14. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58 050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85.
15. Oral captopril versus placebo among 13 634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet* 1995; 345: 686-7.
16. Borghi C, Ambrosioni E, Magnani B. Effects of the early administration of zofenopril on onset and progression of congestive heart failure in patients with anterior wall acute myocardial infarction. The SMILE Study Investigators. *Survival of Myocardial Infarction Long-term Evaluation*. *Am J Cardiol* 1996; 78: 317-22.
17. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100: 2312-8.
18. Backer KM, Booz GW, Dostal DE. Cardiac actions of angiotensin II: role of an intracardiac renin-angiotensin system. *Annu Rev Physiol* 1992; 54: 227-41.
19. Zisman LS, Abraham WT, Meixell GE, et al. Angiotensin II formation in the intact human heart. Predominance of the angiotensin-converting enzyme pathway. *J Clin Invest* 1995; 96: 1490-8.
20. Neri Serneri GG, Boddi M, Coppo M, et al. Evidence for the existence of a functional cardiac renin-angiotensin system in humans. *Circulation* 1996; 94: 1886-93.
21. Neri Serneri GG, Boddi M, Cecioni I, et al. Cardiac angiotensin II formation in the clinical course of heart failure and its relationship with left ventricular function. *Circ Res* 2001; 88: 961-8.
22. Kajstura J, Cigola E, Malhotra A, et al. Angiotensin II induces apoptosis of adult ventricular myocytes in vitro. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29: 859-70.
23. Leri A, Claudio PP, Li Q, et al. Stretch-mediated release of angiotensin II induces myocyte apoptosis by activating p53 that enhances the local renin-angiotensin system and decreases the Bcl-2-to-Bax protein ratio in the cell. *J Clin Invest* 1998; 101: 1326-42.
24. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A meta-analysis of 109 treatment studies. *Am J Hypertens* 1992; 5: 95-110.
25. Schmieder RE, Martus P, Klingbeil A. Reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension. A meta-analysis of randomized double-blind studies. *JAMA* 1996; 275: 1507-13.

26. Fleischmann EH, Schmieder RE. Are all antihypertensive drug classes equal in reducing left ventricular hypertrophy? *Curr Cardiol Rep* 2002; 4: 474-8.
27. Swynghedauw B. Developmental and functional adaptation of contractile proteins in cardiac and skeletal muscles. *Physiol Rev* 1986; 66: 710-71.
28. Ehsani AA, Hagberg JM, Hickson RC. Rapid changes in left ventricular dimensions and mass in response to physical conditioning and deconditioning. *Am J Cardiol* 1978; 42: 52-6.
29. Chevalier B, Callens-EL Amrani F, Heymes C, Swynghedauw B. Molecular basis of regression of cardiac hypertrophy. *Am J Cardiol* 1994; 73: 10C-17C.
30. Monrad ES, Hess OM, Murakami T, Nonogi H, Corin WJ, Krayenbuehl HP. Time course of regression of left ventricular hypertrophy after aortic valve replacement. *Circulation* 1988; 77: 1345-55.
31. Dunn FG, Ventura HO, Messerli FH, Kobrin I, Frohlich ED. Time course of regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with atenolol. *Circulation* 1987; 76: 254-8.
32. Wollam GL, Hall WD, Porter VD, et al. Time course of regression of left ventricular hypertrophy in treated hypertensive patients. *Am J Med* 1983; 75: 100-10.
33. Phillips RA, Ardeljan M, Shimabukuro S, et al. Normalization of left ventricular mass and associated changes in neurohormones and atrial natriuretic peptide after 1 year of sustained nifedipine therapy for severe hypertension. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1595-602.
34. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849-65.
35. Brilla CG, Matsubara L, Weber KT. Advanced hypertensive heart disease in spontaneously hypertensive rats. Lisinopril-mediated regression of myocardial fibrosis. *Hypertension* 1996; 28: 269-75.
36. Wollert KC, Studer R, Doerfer K, et al. Differential effects of kinins on cardiomyocyte hypertrophy and interstitial collagen matrix in the surviving myocardium after myocardial infarction in the rat. *Circulation* 1997; 95: 1910-7.
37. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
38. The ACE inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001; 134: 370-9.
39. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 286-9.
40. Mosconi L, Ruggerenti P, Perna A, Mecca G, Remuzzi G. Nitrendipine and enalapril improve albuminuria and glomerular filtration rate in non-insulin dependent diabetes. *Kidney Int Suppl* 1996; 55: S91-S93.
41. Bakris GL, Weir M. ACE inhibitors and protection against kidney disease progression in patients with type 2 diabetes: what's the evidence. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4: 420-3.
42. Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, Keane WF, Mogensen CE, Parving HH. Diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1): S94-S98.
43. Maschio G, Alberti D, Janin G, et al. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 939-45.
44. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The GISEN Group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). *Lancet* 1997; 349: 1857-63.
45. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med* 2001; 135: 73-87.
46. Wright JT Jr, Bakris G, Greene T, et al, for the African American Study of Kidney Disease and Hypertension Study Group. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288: 2421-31.
47. Anderson S, Rennke HG, Brenner BM. Therapeutic advantage of converting enzyme inhibitors in arresting progressive renal disease associated with systemic hypertension in the rat. *J Clin Invest* 1986; 77: 1993-2000.
48. Remuzzi A, Puntorieri S, Battaglia C, Bertani T, Remuzzi G. Angiotensin converting enzyme inhibition ameliorates glomerular filtration of macromolecules and water and lessens glomerular injury in the rat. *J Clin Invest* 1990; 85: 541-9.
49. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 611-6.
50. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000; 18: 1671-5.
51. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. *Lancet* 2000; 355: 1955-64.
52. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981-97.
53. Appel LJ. The verdict from ALLHAT - thiazide diuretics are the preferred initial therapy for hypertension. *JAMA* 2002; 288: 3039-42.
54. Zanchetti A, Mancia G. The ALLHAT trial: a verdict or a challenge? *J Hypertens* 2003; 21: 223.
55. Julius S, Majahalme S, Palatini P. Antihypertensive treatment of patients with diabetes and hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14 (Part 2): 310S-316S.
56. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens* 2003; 21: 1055-76.
57. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583-92.
58. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the 1995

- Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 2101-13.
59. Tepper D. Frontiers in congestive heart failure. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Congest Heart Fail* 1999; 5: 184-5.
 60. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al, for the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-8.
 61. CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 1994; 90: 1765-73.
 62. Cohn JN, Tognoni G, for the Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
 63. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-17.
 64. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction - summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients with Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366-74.
 65. Ryan TJ, Antman EM, Brooks NH, et al. 1999 update: ACC/AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 890-911.
 66. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 1982; 247: 1707-14.
 67. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-90.
 68. Pitt B, Williams G, Remme W, et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15: 79-87.
 69. 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: 145-53.
 70. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 995-1003.
 71. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, et al, for the CONVINCE Research Group. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289: 2073-82.
 72. Arauz-Pacheco C, Parrott MA, Raskin P, for the American Diabetes Association. Treatment of hypertension in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 (Suppl 1): S80-S82.
 73. National Kidney Foundation K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl 2): S1-S246.
 74. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317: 713-20.
 75. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al, for the REENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
 76. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al, for the Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
 77. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358: 1033-41.
 78. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
 79. Collins R, Peto R, MacMahon S, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827-38.
 80. Arnold JM, Yusuf S, Young J, et al. Prevention of heart failure in patients in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. *Circulation* 2003; 107: 1284-90.
 81. Wienbergen H, Schiele R, Gitt AK, et al. Impact of ramipril versus other angiotensin-converting enzyme inhibitors on outcome of unselected patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1045-9.
 82. Oparil S. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT): practical implications. *Hypertension* 2003; 41: 1006-69.
 83. Moutsatsos GD. More hype than HOPE. (letter) *Hypertension* 2003; 41: E4.
 84. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-13.
 85. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
 86. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338: 645-52.
 87. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253-9.
 88. Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B, et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; 286: 1882-5.
 89. Ferrannini E, Seghieri E, Muscelli E. Insulin and the renin-angiotensin-aldosterone system: influence of ACE inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 24 (Suppl 3): S61-S69.
 90. Henriksen EJ, Jacob S, Kinnick TR, Youngblood EB, Schmit MB, Dietze GJ. ACE inhibition and glucose transport in insulin-resistant muscle: roles of bradykinin and nitric oxide. *Am J Physiol* 1999; 277 (Part 2): R332-R336.

91. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003; 91: 7A-11A.
92. Fiordaliso F, Leri A, Cesselli D, et al. Hyperglycemia activates p53 and p53-regulated genes leading to myocyte cell death. *Diabetes* 2001; 50: 2363-75.
93. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, for the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
94. Pitt B, Segal R, Martinez FA, et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE). *Lancet* 1997; 349: 747-52.
95. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial - the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-7.
96. Dickstein K, Kjekshus J, for the OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002; 360: 752-60.
97. Pfeffer MA, McMurray J, Leizerovicz A, et al. Valsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT): rationale and design. *Am Heart J* 2000; 140: 727-50.
98. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D, et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056-64.
99. Swedberg K, Pfeffer M, Granger C, et al. Candesartan in heart failure - assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM): rationale and design. CHARM-Programme Investigators. *J Card Fail* 1999; 5: 276-82.
100. Yusuf S. From the HOPE to the ONTARGET and the TRANSCEND studies: challenges in improving prognosis. *Am J Cardiol* 2002; 89: 18A-25A.
101. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR, Struijker-Boudier HA. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? *Circulation* 2001; 104: 735-40.
102. Vaughan DE, Rouleau JL, Ridker PM, Arnold JM, Mena-pace FJ, Pfeffer MA. Effects of ramipril on plasma fibrinolytic balance in patients with acute anterior myocardial infarction. HEART Study Investigators. *Circulation* 1997; 96: 442-7.
103. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing Endothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94: 258-65.
104. Anderson TJ, Elstein E, Haber H, Charbonneau F. Comparative study of ACE-inhibition, angiotensin II antagonism, and calcium channel blockade on flow-mediated vasodilation in patients with coronary disease (BANFF study). *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 60-6.
105. Li JS, Schiffrin EL. Effect of calcium channel blockade or angiotensin-converting enzyme inhibition on structure of coronary, renal, and other small arteries in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28: 68-74.
106. Rizzoni D, Castellano M, Porteri E, et al. Effects of low and high doses of fosinopril on the structure and function of resistance arteries. *Hypertension* 1995; 26: 118-23.
107. Thybo NK, Stephens N, Cooper A, Aalkjaer C, Heagerty AM, Mulvany MJ. Effect of antihypertensive treatment on small arteries of patients with previously untreated essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 474-81.
108. Scheidegger KJ, Wood JM, van Essen H, Struijker-Boudier HA. Effects of prolonged blockade of the renin angiotensin system on striated muscle microcirculation of spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278: 1276-81.
109. Gohlke P, Kuwer I, Schnell A, Amann K, Mall G, Unger T. Blockade of bradykinin B2 receptors prevents the increase in capillary density induced by chronic angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 29: 478-82.
110. Bock P. The arterial length-densities under preventive angiotensin-converting-enzyme inhibiting treatment in the myocardium of spontaneously hypertensive rats. *Basic Res Cardiol* 1998; 93: 18-22.
111. Neri Serneri GG, Boddi M, Modesti PA, et al. Immunomediated and ischemia-independent inflammation of coronary microvessels in unstable angina. *Circ Res* 2003; 92: 1359-66.
112. Kawano H, Do YS, Kawano Y, et al. Angiotensin II has multiple profibrotic effects in human cardiac fibroblasts. *Circulation* 2000; 101: 1130-7.
113. Kajstura J, Fiordaliso F, Andreoli AM, et al. IGF-1 overexpression inhibits the development of diabetic cardiomyopathy and angiotensin II-mediated oxidative stress. *Diabetes* 2001; 50: 1414-24.
114. Bandyopadhyay G, Sajan MP, Kanoh Y, et al. Glucose activates mitogen-activated protein kinase (extracellular signal-regulated kinase) through proline-rich tyrosine kinase-2 and the Glut1 glucose transporter. *J Biol Chem* 2000; 275: 40817-26.
115. Amiri F, Shaw S, Wang X, et al. Angiotensin II activation of the JAK/STAT pathway in mesangial cells is altered by high glucose. *Kidney Int* 2002; 61: 1605-16.