

¹Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii Akademii Medycznej w Gdańsku

²Urząd Miasta w Sopocie

³Urząd Miasta w Gdyni

Współwystępowanie zaburzeń lipidowych i nadciśnienia tętniczego w populacji osób w wieku 50 lat

Coexistence of lipid disorders and arterial hypertension in the population of 50 year old subjects

Summary

Background Lipid disorders and arterial hypertension are main risk factors of coronary heart disease. Their coexistence accelerates progression of atherosclerosis considerably. The aim of the study was to evaluate coexistence of lipid disorders and hypertension in 50 year old participants of screening program.

Material and methods The study was carried out as a part of the Myocardial Infarction and Stroke Prevention Program SOPKARD and GDYNIAKARD. 4156 persons were examined in the study, 1649 men and 2507 women. In all subjects total blood cholesterol level was assessed, and in 1004 of them a full lipid profile was performed. Moreover, all the participants had 3 blood pressure measurements during the visit.

Results Only 6,2% of the examined population had lipid profile and blood pressure within normal values. Hypercholesterolemia (total cholesterol \geq 200 mg/dl) was the most prevalent disorder and was found in 81% of subjects. Elevated LDL cholesterol level was revealed in 72% and hypertriglyceridemia in 31% of cases. Low level of HDL cholesterol was found in 13% of the examined. Hypertension was present in 39% of cases and was observed

significantly more frequently in men than in women. Higher mean levels of total cholesterol and triglycerides and lower mean levels of HDL cholesterol were observed in the population of hypertensives in comparison to subjects without hypertension.

Conclusion Lipid disorders and arterial hypertension are very common in the population of 50-year-old people. Only 6 of 100 examined people have lipid and blood pressure values within a normal range. Lipid disorders are more prevalent in the group of people with hypertension than in the group with normal values of blood pressure.

key words: arterial hypertension, lipid disorders, hypercholesterolemia

Arterial Hypertension 2004, vol. 8, no 2, pages 97–102.

Wstęp

Głównymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej są zaburzenia lipidowe i nadciśnienie tętnicze, a współistnienie tych schorzeń znacznie przyspiesza powstanie miażdżycy [1]. Wiele międzynarodowych zaleceń podkreśla znaczenie prewencji choroby wieńcowej oraz globalnej oceny ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego [2–5]. Rozpowszechnienie nadciśnienia tętniczego oraz jego związek z nadwagą i otyłością są stosunkowo dobrze poznane [6, 7]. Celem niniej-

Adres do korespondencji: dr med. Tomasz Zdrojewski
Katedra Nadciśnienia Tętniczego i Diabetologii
Akademia Medyczna w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk,
tel./faks: (058) 349–25–38
e-mail: tzdroj@amg.gda.pl

 Copyright © 2004 Via Medica, ISSN 1428–5851

szej pracy była ocena zależności między zaburzeniami lipidowymi a nadciśnieniem tętniczym w jednorodnej pod względem wieku grupie osób, które wzięły udział w przesiewowych programach profilaktycznych prowadzonych w Sopocie i Gdyni. Dane statystyczne potwierdzają potrzebę prowadzenia takich programów w Polsce. W Europie Zachodniej w ciągu ostatnich 25 lat zaobserwowano spadek umieralności z powodu chorób układu krążenia, natomiast w Polsce wzrastało ono stale, aż do początku lat 90. ubiegłego stulecia. W dalszym ciągu połowa zgonów w Polsce spowodowana jest tymi chorobami. W 1996 roku standaryzowany współczynnik zgonów z powodu chorób układu krążenia w Polsce był 2-krotnie wyższy niż na przykład w Holandii, Luksemburgu, Szwecji [8].

Material i metody

Badania przeprowadzono w ramach Programów Profilaktyki Zawałów Serca i Udarów Mózgu **SOPKARD** i **GDYNIAKARD**. Celem programu było zidentyfikowanie głównych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego: nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych i cukrzycy. Minimalny okres realizacji programu przewidziano na 10 lat, a adresowany jest on do wszystkich mieszkańców Sopotu i Gdyni, którzy w latach 1999–2009 ukończą 30., 40., 50., 60. rok życia. Autorzy niniejszej pracy badali osoby, które w 2000 lub 2001 roku ukończyły 50. rok życia. Do programu zakwalifikowano grupę 50-latków ze względu na ich najliczniejsze uczestnictwo. Zgłaszalność wynosiła 45%. Łącznie badaniami objęto 4156 osób w wieku 50 lat (1649 mężczyzn i 2507 kobiet). U wszystkich osób oznaczono na czczo stężenie cholesterolu całkowitego, a w momencie, w którym uzyskano odpowiednie środki finansowe, u 1004 osób wykonano pełne badanie profilu lipidowego. Badania biochemiczne wykonywano w osoczu pobranym od osób będących na czczo. Cholesterol całkowity oznaczono metodą enzymatyczną, natomiast pomiar cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) wykonano metodą bezpośrednią. Stężenie cholesterolu frakcji LDL (*low-density lipoprotein*) obliczono za pomocą wzoru Friedewalda, a stężenie triglicerydów oznaczono metodą enzymatyczną. Za wartości pożądane przyjęto stężenia: cholesterolu całkowitego < 200 mg/dl; cholesterolu frakcji LDL < 130 mg/dl; cholesterolu frakcji HDL > 40 mg/dl; triglicerydów < 150 mg/dl. Ponadto u badanych podczas jednej wizyty 3-krotnie zmierzono ciśnienie tętnicze metodą Korotkowa przy użyciu sfigmomanometru rtęciowego, w pozycji siedzącej, na prawym ramieniu, po 5-minutowym odpoczynku. Analizowano średnią z 3 pomiarów. Naciś-

nienie tętnicze rozpoznano u osób z ciśnieniem skurczowym (SBP, *systolic blood pressure*) ≥ 140 mm Hg i/lub rozkurczowym (DBP, *diastolic blood pressure*) ≥ 90 mm Hg albo przyjmujących leki hipotensyjne.

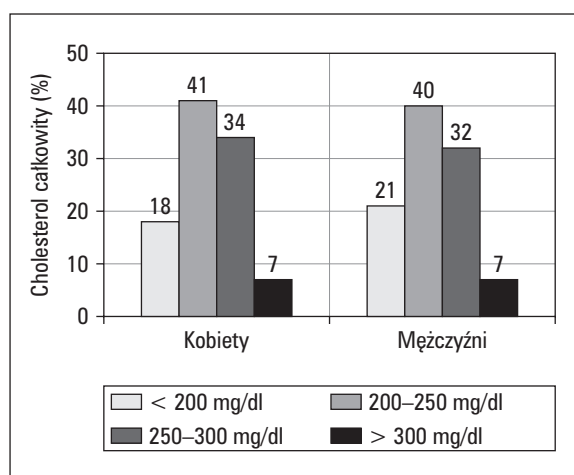
Wyniki

Najczęstszym zaburzeniem lipidowym była hipercholesterolemia.

Stężenie cholesterolu całkowitego ≥ 200 mg/dl stwierdzono u 81% badanych osób. Szczegółowy rozkład zaburzeń przedstawiono na rycinie 1. Podwyższone wartości cholesterolu całkowitego występowały trochę częściej u kobiet niż u mężczyzn ($p < 0,05$) (tab. I) oraz u chorych na nadciśnienie tętnicze niż u osób bez nadciśnienia ($p < 0,01$) (tab. II). Nie stwierdzono różnic zależnych od płci w średnim stężeniu cholesterolu całkowitego, natomiast średnie wartości cholesterolu całkowitego u osób z nadciśnieniem tętniczym były istotnie wyższe niż u osób zdrowych ($p < 0,05$) (tab. III, IV).

Podwyższenie stężenia cholesterolu frakcji LDL wykazano u 72% badanych osób, jednak nie stwierdzono istotnych różnic w zależności od płci i wartości ciśnienia tętniczego (tab. I–IV).

Według ekspertów *Adult Treatment Panel III* (ATP III) za niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL uznano wartości < 40 mg/dl, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn [9]. Przyjmując to kryterium, zaobserwowano obniżone stężenia cholesterolu frakcji HDL u 13% badanych, 3-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet ($p < 0,001$) oraz 1,5-krotnie częściej u osób z nadciśnieniem tętniczym niż u zdrowych ($p < 0,01$) (tab. I, II). Średnie wartości chole-



Rycina 1. Częstość hipercholesterolemii u kobiet i mężczyzn
Figure 1. Prevalence of hypercholesterolemia in men and women

Tabela I. Częstość zaburzeń lipidowych u kobiet i mężczyzn

Table I. Prevalence of lipid disorders in men and women

	Kobiety (%)	Mężczyźni (%)
Cholesterol całkowity > 200 mg/dl	82	79*
Cholesterol frakcji LDL > 130 mg/dl	71	73
Cholesterol frakcji HDL < 40 mg/dl	7	21**
Triglicerydy > 150 mg/dl	25	37**

*p < 0,05; **p < 0,001

Tabela II. Częstość zaburzeń lipidowych u osób z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia tętniczego

Table II. Prevalence of lipid disorders in hypertensive and normotensive patients

	Chorzy z nadciśnieniem tętniczym (%)	Osoby bez nadciśnienia tętniczego (%)
Cholesterol całkowity > 200 mg/dl	83	80*
Cholesterol frakcji LDL > 130 mg/dl	73	72
Cholesterol frakcji HDL < 40 mg/dl	15	10*
Triglicerydy > 150 mg/dl	38	23**

*p < 0,01; **p < 0,001

Tabela III. Zawartość lipidów w surowicy krwi (średnia ± SE) u kobiet i mężczyzn

Table III. Serum lipids in men and women (mean values ± SE)

	Kobiety	Mężczyźni
Średni cholesterol całkowity	236 ± 0,84	234 ± 1,05
Średni cholesterol frakcji LDL	152 ± 2,26	153 ± 2,47
Średni cholesterol frakcji HDL	62 ± 0,74	53 ± 1,13*
Średnie triglicerydy	122 ± 2,71	152 ± 4,7*

*p < 0,0001

Tabela IV. Zawartość lipidów w surowicy krwi (średnia ± SE) u osób z nadciśnieniem tętniczym i bez nadciśnienia tętniczego

Table IV. Serum lipids in hypertensive and normotensive patients (mean values ± SE)

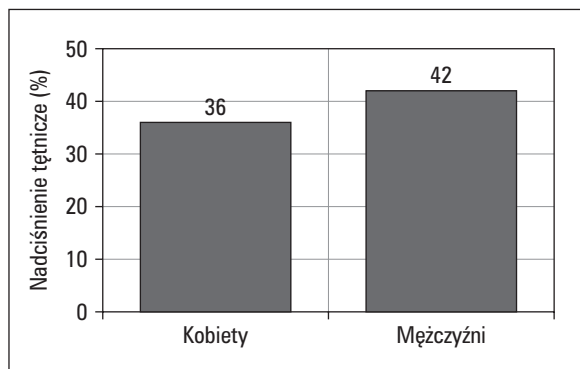
	Chorzy z nadciśnieniem tętniczym	Osoby bez nadciśnienia tętniczego
Średni cholesterol całkowity	237 ± 1,04	234 ± 0,85*
Średni cholesterol frakcji LDL	150 ± 0,97	155 ± 1,26
Średni cholesterol frakcji HDL	57 ± 0,47	60 ± 0,39**
Średnie triglicerydy	148 ± 2,09	122 ± 1,48***

*p < 0,05; **p < 0,005; ***p < 0,0001

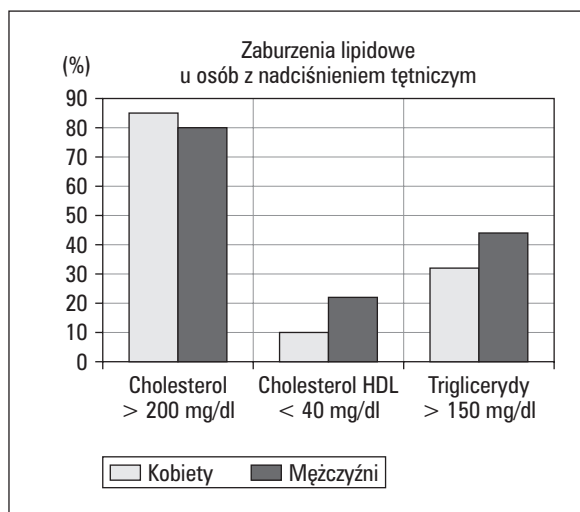
sterolu frakcji HDL u mężczyzn były niższe niż u kobiet ($p < 0,0001$) (tab. III). Również u chorych z nadciśnieniem tętniczym stwierdza się niższe średnie wartości cholesterolu HDL niż u osób z prawidłowym ciśnieniem ($p < 0,005$) (tab. IV).

Hipertriglicydemię stwierdzono u 31% badanych. Występowała ona 1,5-krotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet ($p < 0,001$). Poza tym ponad 1,5-krotnie częściej dotyczyła osób chorych na nadciśnienie tętnicze niż zdrowych ($p < 0,001$) (tab. I, II). Średnie wartości triglicerydów były istotnie wyższe u mężczyzn ($p < 0,0001$) i u osób z nadciśnieniem tętniczym ($p < 0,0001$) (tab. III, IV).

Nadciśnienie tętnicze występowało u 39% badanych, istotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet ($p < 0,001$) (ryc. 2). W populacji osób 50-letnich pacjenci o prawidłowym lipidogramie i wartościach ciśnienia tętniczego stanowili zaledwie 6,2% badanych.



Rycina 2. Częstość nadciśnienia tętniczego u kobiet i mężczyzn
Figure 2. Prevalence of hypertension in men and women



Rycina 3. Zaburzenia lipidowe u osób z nadciśnieniem tętniczym
Figure 3. Lipid disorders in the population of hypertensives

U chorych na nadciśnienie tętnicze różnice w zaburzeniach lipidowych są zależne od płci. U kobiet częściej stwierdza się hipercholesterolemię ($p < 0,025$), u mężczyzn natomiast częściej występują podwyższone wartości stężenia triglicerydów ($p < 0,01$) i obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL ($p < 0,001$) (ryc. 3).

Dyskusja

Podwyższone stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi oraz nadciśnienie tętnicze są niezależnymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej [1, 9]. Umieralność z powodu choroby wieńcowej jest wprost proporcjonalna do stężenia cholesterolu we krwi i wartości ciśnienia tętniczego. Przy prawidłowych stężeniach cholesterolu umieralność w ciągu 10 lat wynosi 1,6%, ale aż 3,6% przy stężeniu cholesterolu 260–280 mg% i 9,1% przy stężeniu cholesterolu przekraczającym 300 mg% (*Seven Countries Study* — na podstawie [10]). Przy ciśnieniu tętniczym 140/90 mm Hg umieralność wynosi 5%, a przy 180/120 mm Hg 20% (MRFIT-Studie — na podstawie [10]). Cząsteczki lipidów o niskiej gęstości u chorych z nadciśnieniem tętniczym i podwyższonym stężeniem cholesterolu frakcji LDL łatwiej wnikają w ścianę naczynia, uszkadzając ją. Proliferacja mięśni gładkich naczyń utrwala nadciśnienie tętnicze [11]. Hipercholesterolemia i nadciśnienie tętnicze są przyczyną dysfunkcji śródbłonna naczyń, co niekorzystnie zmienia sekrecję substancji wazokonstrykcyjnych i wazodylatacyjnych [12, 13]. W badaniach przeprowadzonych na królikach, które poddawano diecie bogatej w cholesterol, wykazano, iż uszkadza on śródbłonek naczynia przez uwalnianie wolnych rodników tlenowych [14]. Współistnienie nadciśnienia tętniczego z zaburzeniami lipidowymi znacznie przyspiesza wystąpienie miażdżycy i jej powikłań. Badania epidemiologiczne wykazały, że nadciśnienie tętnicze, dyslipoproteinemia (podwyższone stężenie triglicerydów i obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL), nieprawidłowa tolerancja glukozy lub cukrzyca typu 2 czy otyłość brzuszna często występują razem [15]. Ich współistnienie określa się mianem zespołu metabolicznego. Badania autorów potwierdziły częstszą obecność zaburzeń lipidowych u osób z nadciśnieniem tętniczym. W badaniach Pol-MONICA BIS również wykazano częstsze występowanie zaburzeń lipidowych wśród osób z nadciśnieniem tętniczym niż w grupie pacjentów z prawidłowym ciśnieniem [16]. Częstość zespołu metabolicznego w ciągu ostatnich 15 lat w populacji polskiej znacznie wzrosła. W 2001 roku w grupie wiekowej 45–54 lat zespół metaboliczny stwierdzono u 20,4% mężczyzn i u 15,6% kobiet [17].

Wśród osób 50-letnich nadciśnienie tętnicze dotyczy częściej mężczyzn niż kobiet [18, 19]. W badaniach na szczurach SHR (*spontaneously hypertensive rat*) z genetycznie uwarunkowanym nadciśnieniem tętniczym wykazano, że istnieje związek między nadciśnieniem tętniczym a obecnością chromosomu Y [20]. Ostatnio taki związek opisano także u ludzi [19, 21, 22].

Badania genetyczne na szczurach SHR wykazały sprzężenie genów regulujących ciśnienie tętnicze i stężenie triglicerydów oraz cholesterolu frakcji HDL [23]. Jest to ważne w odniesieniu do wyników badań autorów niniejszej pracy, ponieważ właśnie u mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym stwierdzili częściej nieprawidłowe stężenie triglicerydów i cholesterolu frakcji HDL. U otyłych mężczyzn występuje wyższe stężenie triglicerydów niż u kobiet przy tym samym stopniu nadwagi [6]. U kobiet czynnikiem wpływającym na rozwój choroby wieńcowej jest stężenie estrogenów. Estrogeny w fizjologicznym stężeniu działają ochronnie na naczynia dzięki efektowi antyoksydacyjnemu [24], podnoszą one także stężenie cholesterolu frakcji HDL. Zatem obniżające się stężenie estrogenów u kobiet po menopauzie może przyczynić się do przyspieszonego rozwoju miażdżycy. Estrogeny zmniejszają też gęstość receptorów AT1 dla angiotensyny II [25].

Chorzy na nadciśnienie tętnicze, u których stwierdzono niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL, charakteryzowali się równocześnie wysokim poziomem aktywności układu renina-angiotensyna-aldosteron [26]. Potwierdza to bezpośredni związek między zaburzeniami lipidowymi a nadciśnieniem tętniczym. Angiotensyna II wywołuje nie tylko silne działanie kurczące naczynia, ale działa również długofalowo przez wpływ na przerost i proliferację mięśni gładkich naczyń krwionośnych, powodując jednocześnie ich zwężenie [25].

Przedstawione przez autorów wyniki potwierdzają konieczność kompleksowego i przyczynowego leczenia pacjentów z chorobami układu krążenia. Jedynie u 6,8% osób w wieku 50 lat nie odnotowuje się zaburzeń lipidowych ani nadciśnienia tętniczego. Powszechność występowania opisywanych zaburzeń i niska świadomość społeczna w tej kwestii potwierdza istotność badań prewencyjnych.

Wnioski

1. U chorych na nadciśnienie tętnicze stężenie cholesterolu frakcji HDL jest znacznie częściej obniżone, a triglicerydów i cholesterolu całkowitego — podwyższone niż u osób z prawidłowym ciśnieniem.

2. Kobiety i mężczyźni z nadciśnieniem tętniczym różnią się pod względem charakteru zaburzeń lipidowych. U kobiet częściej występuje hipercholesterolemia, u mężczyzn hipertriglicerydemia i obniżenie cholesterolu frakcji HDL.
3. Zaledwie 6,2% osób 50-letnich charakteryzowało się prawidłowym lipidogramem i ciśnieniem tętniczym.

Streszczenie

Wstęp Głównymi czynnikami ryzyka choroby wieńcowej są zaburzenia lipidowe i nadciśnienie tętnicze, a ich współistnienie znacznie przyspiesza rozwój miażdżycy. Celem pracy była ocena współwystępowania zaburzeń lipidowych i nadciśnienia tętniczego u osób 50-letnich.

Materiał i metody Badania przeprowadzono w ramach Programu Profilaktyki Zawałów Serca i Udarów Mózgu SOPKARD i GDYNIAKARD, a objęto nimi łącznie 4156 osób w wieku 50 lat (1649 mężczyzn i 2507 kobiet). U wszystkich pacjentów oznaczono na czczo stężenie cholesterolu całkowitego, u 1004 osób wykonano pełne badanie profilu lipidowego. Ponadto podczas jednej wizyty 3-krotnie zmierzono badanyemu ciśnienie tętnicze.

Wyniki W całej populacji osoby o prawidłowym lipidogramie i wartościach ciśnienia tętniczego stanowiły zaledwie 6,2% badanych. Hipercholesterolemia (cholesterol całkowity ≥ 200 mg/dl) była najczęstszym zaburzeniem lipidowym a stwierdzono ją u 81% badanych osób. Podwyższenie stężenia cholesterolu frakcji LDL (≥ 130 mg/dl) zaobserwowano u 72%, a hipertriglicerydemię (≥ 150 mg/dl) u 31%, natomiast obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL (< 40 mg/dl) rozpoznano u 13% badanych. Nadciśnienie tętnicze występowało u 39%, istotnie częściej u mężczyzn niż u kobiet. U chorych z nadciśnieniem tętniczym odnotowano wyższe średnie wartości cholesterolu całkowitego i triglicerydów oraz niższe średnie wartości cholesterolu frakcji HDL.

Wnioski Zaburzenia lipidowe i nadciśnienie tętnicze są bardzo rozpowszechnione w populacji osób 50-letnich. Tylko u 6 na 100 badanych zaobserwowano prawidłowy lipidogram i wartości ciśnienia tętniczego. U chorych na nadciśnienie tętnicze znacznie częściej występują zaburzenia lipidowe niż u osób o prawidłowym ciśnieniu tętniczym.

słowa kluczowe: nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, hipercholesterolemia

Nadciśnienie Tętnicze 2004, tom 8, nr 2, strony 97–102.

Piśmiennictwo

1. Kaplan N., Weidmann P. Introduction: is hypertension a metabolic disease? *American Heart Journal* 1993; 125: 1485–1487.
2. Pearson T.A., Blair S.N., Daniels S.R. i wsp. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients without Coronary or other atherosclerotic vascular Disease. *Circulation* 2002; 106: 388–391.
3. Prevention of coronary heart disease in clinical practise. Recommendation of the Second Joint Task Force of the European and other societies on Coronary Prevention. Prepared by D. Wood, G. de Backer, O. Faergeman, I. Graham, G. Mancina, K. Pyörälä, *Eur. Heart. J.* 1998; 19: 1434–1509.
4. Zasady postępowania w naciśnieniu tętniczym. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Naciśnienia Tętniczego. *Naciśnienie Tętnicze* 2000; 4, supl B: B1–B34.
5. Prewencja, wykrywanie, diagnostyka i leczenie naciśnienia tętniczego. Siódmy raport Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). *Medycyna Praktyczna* 2003; 6: 23–64.
6. Krotkiewski M., Björntorp P., Sjöström L., Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J. Clin. Invest.* 1983; 72: 1150–1162.
7. Huang Z., Willet W., Manson J., Rosner B., Stampfer M. i wsp. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 81–88.
8. www.stat.gov.pl/publikacje/demogr/stanu_zdrowia_lu.htm
9. Wykrywanie, ocena i leczenie hipercholesterolemii u dorosłych. III Raport Ekspertów National Cholesterol Education Program (USA). *Medycyna praktyczna, wydanie specjalne* 2003; 4.
10. Hausmann D., Mügge A., Daniel W. *Koronare Herzkrankheit*; 1096–1100. M. Flasnoecker (red.). Thiemes Innere Medizin: TIM. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1999.
11. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801–809.
12. Creager M.A., Gallagher S.J., Girend X.J., Coleman S.M. i wsp. Arginine improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans. *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 1248–1253.
13. Libby P. Molecular basis of the acute coronary syndrome. *Circulation* 1995; 91: 2844–2850.
14. Prasa K., Kara J. Oxygen free radicals and hypercholesterolemic atherosclerosis effect of vitamin E. *American Heart Journal* 1993; 125: 858–973.
15. Kaplan N.M. Obesity in hypertension: effects on prognosis and treatment. *J. Hypertens* 1998; (supl. 1) 16: S35–S37.
16. Rywik S. Zaburzenia metaboliczne u chorych z naciśnieniem tętniczym — badanie populacyjne. *Czynniki Ryzyka* 2002; 2–3: 38–43.
17. Broda D., Szczeńiewska D., Rywik S. Częstość występowania zespołu metabolicznego w populacji osób dorosłych Warszawy. *Medycyna Metaboliczna* 2003; 7: 25–29.
18. Lorenzo C., Serrano-Rios M., Martinez-Larrad M. i wsp. Prevalence of hypertension in Hispanic and non-Hispanic white populations. *Hypertension* 2002; 39: 203–208.
19. Reckelhoff J. Gender differences in the regulation of blood pressure. *Hypertension* 2001; 37: 1199–1208.
20. Ely D., Turner M. Hypertension in the spontaneously hypertension rate is linked to the Y chromosome. *Hypertension* 1990; 16: 277–281.
21. Ellis J., Stebbing M., Harrap S. Association of the human Y chromosome with high blood pressure in the general population. *Hypertension* 2000; 36: 731–733.
22. Charchar F.J., Dominiczak A. i wsp. The Y chromosome effect on blood pressure in two European population. *Hypertension* 2002; 39: 353–356.
23. Kren V., Qi N., Krenova D., Zidek V., Sla M. Y-Chromosome transfer induces changes in blood pressure and blood lipids in SHR. *Hypertension* 2001; 37: 1147–1152.
24. Dantas Ana Paula V., Tostes Rita C.A., Fortes Zuleica B., Costa Sonia G., Nigro D., Corvallro Maria Helena C. In vivo evidence for antioxidant potential of estrogen in microvessels of female spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2002; 39: 405–411.
25. Unger. T. The role of renin-angiotensin system in the development of cardiovascular disease. *Am. J. Card.* 2002; 89, Nr 2A: 3A–10A.
26. Lind L., Lithell H., Wide L., Ljunghall S. Metabolic cardiovascular risk factors and the renin-aldosterone system in essential hypertension. *Journal Human Hypertension* 1992; 6: 27–29.