

# Hipoestrogenemia pomenopauzalna a rozwój nadciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie

Postmenopausal hypoestrogenemia and the development of arterial hypertension in women after menopause

Karolina Dąbrowska, Dominik Rachoń

Zakład Endokrynologii Klinicznej i Doświadczalnej Instytutu Medycyny Morskiej i Tropikalnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

## STRESZCZENIE

Występowanie nadciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie wzrasta 2-krotnie niezależnie od innych czynników, takich jak wiek czy wskaźnik masy ciała, za co odpowiada zmniejszenie jajnikowej produkcji estrogenów. Hipotensyjne działanie  $17\beta$ -estradiolu wynika z jego zdolności do blokowania napływu jonów wapnia do miocytów oraz pobudzania syntezy endogenego tlenku azotu i prostacykliny przez śródbłonek. Ponadto estrogeny wpływają hamująco na układ renina–angiotensyna–aldosteron oraz zmniejszają aktywność układu adrenergicznego. Niedobór estrogenów u kobiet po menopauzie prowadzi więc do wzrostu wartości ciśnienia tętniczego. Dodatkowo hypoestrogenemia pomenopauzalna prowadzi do rozwoju otyłości typu centralnego (brzusznego), która poprzez rozwój insulinooporności i hiperinsulinemii także bierze udział w patogenezie rozwoju nadciśnienia. Mimo różnic w epidemiologii chorób układu sercowo-naczyniowego, fizjologii układu krążenia oraz farmakokinetyce poszczególnych grup leków u kobiet w porównaniu z mężczyznami wciąż brakuje jednoznacznych wyników randomizowanych badań klinicznych, które uzasadniłyby stosowanie konkretnej grupy leków hipotensyjnych u kobiet po menopauzie. Niemniej jednak przy wyborze danego leku zawsze należy się kierować współistnieniem innych chorób, w których preferowany jest dany lek hipotensyjny, oraz obecnością ewentualnych przeciwwskazań w odniesieniu

do danej grupy. Przyszłością leczenia nadciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie wydają się agoniści tak zwanych błonowych receptorów estrogenowych związanych z białkiem G, których pobudzenie prowadzi do rozszerzenia mięśniówki gładkiej naczyń, prowadząc do zmniejszenia oporu obwodowego, a przez to działania hipotensyjnego.

*Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (1), 17–24*

**Słowa kluczowe:** menopauza, estrogeny, nadciśnienie tętnicze, receptory estrogenowe, leczenie nadciśnienia, hormonalna terapia zastępcza

## ABSTRACT

The prevalence of hypertension in postmenopausal woman doubles independently of other factors such as age or body mass index. It is the cessation of secretory ovarian function that is responsible for the higher risk of hypertension in women after menopause. The hypotensive effects of  $17\beta$ -estradiol are due to its ability to block the calcium ions inflow to myocytes and to stimulate the endothelial synthesis of endogenous nitric oxide and prostacycline. Moreover, estrogens suppress the renin–angiotensin–aldosterone system and lower the activity of the sympathetic nervous system. Therefore the estrogen deficiency in postmenopausal woman elevates blood pressure. Additionally, postmenopausal hypoestrogenemia leads to the development of central obesity, which results

### Adres do korespondencji:

dr hab. n. med. Dominik Rachoń  
Zakład Endokrynologii Klinicznej i Doświadczalnej  
Instytut Medycyny Morskiej i Tropikalnej GUMed  
ul. Powstania Styczniowego 9B, 81–519 Gdynia  
tel. 58 349 19 47  
e-mail: drachon@gumed.edu.pl

in insulin resistance and hiperinsulinemia. Therefore, central obesity also participates in the pathogenesis of hypertension. Despite the differences in the cardiovascular disease epidemiology, cardiovascular system physiology and pharmacokinetics of particular types of drugs between women and men, the data from the randomized clinical trials which would justify the use of particular antihypertensive drugs in postmenopausal woman are still lacking. Nevertheless, when choosing the particular antihypertensive drug it is crucial to take into the consideration the

coexistence of other illnesses, in which certain drugs are indicated, and possible contraindications. The G protein-coupled estrogen receptor agonists due to their vasodilating effects might become the future pharmacotherapy of hypertension in postmenopausal woman.

*Choroby Serca i Naczyń 2013, 10 (1), 17–24*

**Key words:** *menopause, estrogens, arterial hypertension, estrogen receptors, treatment of hypertension, hormonal replacement therapy*

## WPROWADZENIE

Ponad 25% światowej populacji dorosłych kobiet choruje na nadciśnienie tętnicze [1]. W większości społeczeństw krajów wysoko uprzemysłowionych ciśnienie tętnicze zwiększa się z wiekiem zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Wyniki badań *Framingham* wykazały, że u osób od 30. do 65. roku życia skurczowe ciśnienie tętnicze (SBP, *systolic blood pressure*) zwiększa się 20 mm Hg, a rozkurczowe (DBP, *diastolic blood pressure*) o 10 mm Hg [2]. Kobiety różnią się od mężczyzn wpływem wieku na wysokość ciśnienia. Młodzi mężczyźni, w porównaniu z młodymi kobietami, cechują się wyższym ciśnieniem tętniczym zarówno skurczowym, jak i rozkurczowym. Konsekwencją tego jest częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego u mężczyzn w tej grupie wiekowej. W badaniach *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III nadciśnienie rozpoznano u 12% mężczyzn i 5% kobiet w wieku 18–49 lat [3]. W 6. dekadzie życia wartości ciśnienia u kobiet są podobne, a nawet wyższe niż u mężczyzn. Nie dziwi zatem fakt, że wśród osób starszych nadciśnienie tętnicze częściej występuje u kobiet.

Na rozwój nadciśnienia są narażone zwłaszcza kobiety po menopau-

zie. W Stanach Zjednoczonych około 75% tych kobiet choruje na nadciśnienie tętnicze [4]. Występowanie nadciśnienia u kobiet w wieku pomenopauzalnym wzrasta 2-krotnie niezależnie od innych czynników, takich jak wiek czy wskaźnik masy ciała (BMI, *body mass index*) [5]. Ponadto kobiety po menopauzie są także znacznie bardziej narażone na występowanie powikłań nadciśnienia tętniczego. Przede wszystkim dotyczy to rozwoju choroby niedokrwiennej serca (IHD, *ischemic heart disease*), która jest główną przyczyną zgonów kobiet po menopauzie [6].

## MENOPAUA

Terminem „menopauza” określa się ostatnie krwawienie miesięczne w życiu kobiety, które jest spowodowane wygaśnięciem czynności hormonalnej jajników. W Polsce średnia wieku wystąpienia menopauzy wynosi 49 lat. Biorąc pod uwagę, że średni czas życia kobiet w Polsce ciągle się wydłuża i wynosi obecnie 80 lat [7], to okazuje się, że ponad 1/3 ich życia przypada na okres pomenopauzalny. Wpływ na czas wystąpienia menopauzy mają takie czynniki, jak rasa (wcześniejsza menopauza u kobiet rasy czarnej), aktywność fizyczna (większa aktywność fizyczna

wiąże się z wcześniejszym wystąpieniem menopauzy) [8] czy palenie tytoniu (u kobiet palących menopauza występuje średnio 1–2 lata wcześniej) [9]. Wykazano, że wcześniejsze wystąpienie menopauzy wiąże się również z niższym wykształceniem [10], niestosowaniem doustnych środków antykoncepcyjnych [11], urodzeniem mniejszej liczby dzieci [12] oraz stosowaniem diet odchudzających [9]. Na czas wystąpienia menopauzy wpływa również sposób odżywiania się. Dowiedziono na przykład istotną odwrotną zależność między spożyciem zielonych i żółtych warzyw a wystąpieniem menopauzy [13]. Ponadto większe spożycie cholesterolu, tłuszczów zwierzęcych i kawy wpływało na szybsze wystąpienie menopauzy po uwzględnieniu wieku, masy ciała, zapotrzebowania energetycznego i wieku wystąpienia pierwszej miesiączki [14]. Natomiast większe spożycie owoców, białka, węglowodanów i błonnika było skorelowane z późniejszym wystąpieniem menopauzy, z kolei spożycie warzyw i soi nie miało istotnego wpływu na wiek wystąpienia menopauzy [15]. Po menopauzie, poza spadkiem produkcji  $17\beta$ -estradiolu (E2) oraz progesteronu (PRG), zmniejszają się również stężenia testosteronu (T)

i androstendionu [16, 17]. Stężenie siarczanu dehydroepiandrosteronu (DHEA-S, *dehydroepiandrosterone sulfate*) obniża się proporcjonalnie do wieku i nie zależy od menopauzy [16].

## MOLEKULARNE MECHANIZMY DZIAŁANIA ESTROGENÓW

Swoją biologię estrogenu wywierają poprzez swoiste receptory estrogenu (ER, *estrogen receptor*). Znane są dwa typy ER: alfa ( $ER\alpha$ ) i beta ( $ER\beta$ ). Receptory estrogenu należą do nadrodziny receptorów jądrowych i mogą oddziaływać ze sobą, tworząc homo- i heterodimery. Po połączeniu liganda z receptorem dochodzi do wielu zmian konformacyjnych i dimeryzacji receptorów oraz ich aktywacji. Dimery ER działają jako czynniki transkrypcyjne i w jądrze komórkowym wiążą się z określonymi sekwencjami DNA zwanymi elementem odpowiedzi na estrogenu (ERE, *estrogen response element*), które są zlokalizowane w promotorach genów docelowych. Co ciekawe wykazano, że około 1/3 genów człowieka, których aktywność jest regulowana przez estrogenu, nie zawiera sekwencji ERE [18]. Dlatego przypuszcza się, że ER po związaniu z ligandem, aktywacji i utworzeniu dimeru nie zawsze wiążą się z ERE, lecz mogą oddziaływać z innymi czynnikami transkrypcyjnymi aktywującymi ekspresję genów docelowych. Na przykład, „interakcja typu białko–białko” ER z białkami c-Jun i c-Fos prowadzi do ich związania z czynnikiem transkrypcyjnym AP 1 (ang. *activator protein 1*) i transkrypcji określonych genów [19]. Prawdopodobnie ER mogą również wpływać na transkrypcję wybranych genów bez konieczności wiązania swoistych ligandów. Aktywowane czynniki

wzrostowymi kinazy białkowe prowadzą do fosforylacji ER, co powoduje ich aktywację i połączenie z ERE [20]. Klasycznie uważa się, że ER, pełniąc funkcję czynników transkrypcyjnych lub wiążąc się z czynnikami transkrypcyjnymi, bezpośrednio wpływają na transkrypcję genów docelowych. Gdy zostanie utworzony transkrypt mRNA, na jego matrycy następuje synteza białka w rybosomach komórki. Istnieją jednak doniesienia o natychmiastowych efektach działania estrogenu, które nie mogą być poprzedzone aktywacją syntezy RNA i białek [20, 21]. W 1967 roku po raz pierwszy zaobserwowano wzrost stężenia wolnych jonów wapnia w komórkach macicy szczura po podaniu E2, który pojawił się już po kilku sekundach od podania hormonu [22]. Tak szybki efekt nie mógł być odpowiedzią na estrogenu związaną z aktywacją klasycznych jądrowych ER. Uważa się, że za szybką odpowiedź komórki na działanie E2 są odpowiedzialne ER związane z błoną komórkową, które stanowią 5–10% wszystkich ER komórki [23]. Zakotwiczone w błonie komórkowej  $ER\alpha$  i  $ER\beta$  występują w postaci homo- i heterodimerów. Prawdopodobnie heterodimer  $ER\alpha$ - $ER\beta$  uczestniczy w szybkiej odpowiedzi na estrogenu skutkującej aktywacją kinaz ERK (ang. *extracellular signal regulated kinase*) i PI3K (ang. *phosphatidylinositol 3 kinase*) oraz skurczem naczyń krwionośnych [24]. Błonowe ER i klasyczne jądrowe ER mają bardzo podobną strukturę molekularną, jednak struktura klasycznych ER nie zawiera domen transbłonowych występujących w ER błonowych [23]. Dlatego uważa się, że błonowe ER muszą ulegać modyfikacjom potranslacyjnym i są jedynie zakotwiczone w błonie komórkowej lub związane

z innymi białkami błonowymi. Sugeruje się, że istnieją warianty różnicowego składania pierwotnych transkryptów (ang. *alternative splicing*) ER, które sprawiają, że stają się one integralnymi białkami przezbłonowymi [25]. Ponadto ER nie wykazują aktywności kinaz, więc wiązanie ER z ligandem wywołuje określony efekt biologiczny, który jest przekazywany za pośrednictwem białka zwanego modulatorem niegenomowej aktywności receptorów estrogenu (MNAR, *modulator of nongenomic action of estrogen receptor*). Z kolei MNAR sprawia, że ER łączą się z białkami uczestniczącymi w transdukcji sygnału do wnętrza komórki [26]. Uważa się, że za szybką odpowiedź biologiczną komórki na działanie estrogenu, oprócz błonowych ER, odpowiadają także tak zwane ER związane z białkiem G (GPER, *G protein-coupled estrogen receptor*) [27]. Dużą ekspresję GPER obserwuje się w komórkach mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych [28]. Obecność transkryptu (mRNA) receptora GPER wykazano w wielu tkankach, między innymi w łożysku, płucach, wątrobie, gruczole krokowym, jajnikach [29–31]. W 2000 roku odkryto, że GPER wchodzi w interakcję zarówno z estrogenami, jak i ich antagonistami [32]. Na przykład E2 wykazuje duże powinowactwo do tych receptorów, a estron (E1) i estriol (E3) — małe. Progesteron, testosteron i kortyzol nie wiążą się wcale z GPER [33]. Po związaniu z agonistą GPER aktywuje heterotrimeryczne białko G, które z kolei aktywuje tak zwane białka efektorowe i dochodzi do wielu reakcji, w wyniku których następuje aktywacja białek regulujących czynniki transkrypcyjne odpowiedzialnych za aktywację genów docelowych [28].

## HIPOTENSYJNE DZIAŁANIE ESTROGENÓW

Okazuje się, że estrogeny, poza swoimi funkcjami rozrodczymi, odgrywają także istotną rolę w utrzymaniu prawidłowego ciśnienia tętniczego [3]. W trakcie cyklu miesięczkowego ciśnienie jest odwrotnie proporcjonalne do surowiczych stężeń E2 [16, 17]. U kobiet przed menopauzą ciśnienie tętnicze jest niższe niż u mężczyzn w tym samym wieku [34–37], natomiast u kobiet po menopauzie ciśnienie skurczowe jest znacząco wyższe niż u mężczyzn w tym samym wieku [38, 39]. Hipotensyjne działanie E2 wynika z jego zdolności do blokowania napływu jonów wapnia do miocytów oraz pobudzania syntezy endogennego tlenku azotu (NO, *nitric oxide*) i prostacykliny przez śródbłonek. Dodatkowo dowiedziono, że E2 wykazuje zdolność hamowania syntezy endoteliny 1 [39], którą cechuje działanie zwężające światło naczyń. Mechanizmy regulujące napięcie naczyń krwionośnych zależne od sygnalizacji przez ER obejmują: wzrost dostępności NO, rozszerzenie naczyń, hamowanie wzrostu i proliferacji komórek mięśniówki gładkiej naczyń krwionośnych, hamowanie układu RAA oraz układu współczulnego [40]. Liczne badania wskazują na związek między ekspresją ER $\alpha$  i ER $\beta$  a wartością ciśnienia tętniczego [41]. Delecja genu kodującego ER $\beta$  u myszy skutkowała rozwojem nadciśnienia, co było związane z zaburzoną biodostępnością NO, która fizjologicznie jest indukowana przez estrogeny [42]. Także w pracy Xue i wsp. [43] wykazano wyższe wartości ciśnienia tętniczego u myszy z delecją genu ER $\alpha$  w porównaniu z typem dzikim, którym podawano dożylnie angiotensynę II. Ze względu na swoją

budowę chemiczną i obecność aromatycznego pierścienia endogenne estrogeny są także silnymi przeciwutleniaczami chroniącymi organizm przed wolnymi rodnikami [21]. Stres oksydacyjny u kobiet po menopauzie także prowadzi do zaburzenia czynności komórek śródbłonna naczyń i rozwoju nadciśnienia tętniczego [44]. Udowodniono także, że E2 jest częściowo metabolizowany w hepatocytach do 2-hydroksyestradiolu i 2-metoksyestradiolu, które po przekształceniu przez cytochrom P450 i katecho-0-metylotransferazy wywołują ochronny efekt na układ sercowo-naczyniowy i nerki, co także skutkuje obniżeniem ciśnienia tętniczego [45]. Okazuje się bowiem, że 2-hydroksyestradiol i 2-metoksyestradiol stymulują produkcję prostacykliny rozszerzającej naczynia krwionośne, zmniejszają syntezę endoteliny 1 oraz hamują proliferację komórek mięśniówki gładkiej ścian naczyń tętnicznych i komórek mezangialnych kłębuszków nerkowych [45].

## AKTYWNOŚĆ UKŁADU RAA U Kobiet PO MENOPAUZIE

Estrogeny hamują aktywności układu RAA [46]. U kobiet po menopauzie obserwuje się wzrost aktywności reniny w surowicy [47], co w rezultacie prowadzi do zwiększonej aktywności układu RAA. Angiotensyna II wykazuje działanie wazopresyjne i pobudzające układ adrenergiczny. Ponadto, zarówno angiotensyna II, jak i aldosteron, działając na nerki, zwiększają reabsorpcję sodu i wody, zwiększając w konsekwencji objętość krwi krążącej [48, 49]. Aktywacja układu RAA nie jest prawdopodobnie jedyną przyczyną rozwoju nadciśnienia u kobiet po menopauzie, gdyż wykazano, że u szczuryc po

menopauzie z nadciśnieniem tętniczym podanie losartanu — antagonisty receptora dla angiotensyny 1 — spowodowało obniżenie ciśnienia tętniczego, lecz nie wywołało jego normalizacji [50].

## ROLA INSULINOOPORNOŚCI W ROZWOJU NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO U KOBIEC PO MENOPAUZIE

Niedobór estrogenów po menopauzie prowadzi także do rozwoju otyłości, szczególnie typu centralnego (brzuszej) [51]. Nawet jeśli masa ciała po menopauzie nie zmienia się, to następuje redystrybucja tkanki tłuszczowej w okolicę trzewną [52]. Wyniki badania NATPOL 2011 wykazały, że w Polsce otyłość centralna dotyczy 83,5% kobiet po 50. roku życia (dane nieopublikowane). Przyrost masy ciała u kobiet po menopauzie wiąże się przede wszystkim z zanikiem jajnikowej produkcji estrogenów, które zwiększają insulino-wrażliwość tkanek obwodowych. Doświadczenia przeprowadzone na zwierzętach wyraźnie pokazują, że usunięcie jajników u szczuryc powoduje przyrost masy ciała i zwiększenie ilości tłuszczu trzewnego, a także wzrost surowiczych stężeń leptyny i insuliny [53]. Natomiast podawanie kastrowanym szczurycom estrogenów lub substancji o działaniu estrogennym (np. fitoestrogenów) hamowało przybieranie na wadze i gromadzenie tłuszczu trzewnego [53–57]. Ponadto wykazano, że u myszy z delecją genu ER $\alpha$  lub z niedoborem aromatazy dochodzi do rozwoju otyłości i jej metabolicznych konsekwencji [54, 55]. Ponadto estrogeny wpływają istotnie na apetyt i pobór pokarmu. Buffenstein i wsp. [56] przeanalizowali 19 prac dotyczących związku między stężeniem żeńskich

hormonów płciowych a ilością spożywanego pokarmu, których wyniki wykazały, że w fazie owulacyjnej, gdy stężenie estrogenów jest najwyższe, energetyczna ilość spożytego pokarmu malała średnio o 250 kcal, przy czym w niektórych badaniach spadek ten wynosił nawet 600 kcal. Nie dziwi zatem, że stosowanie hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) u kobiet po menopauzie może zapobiegać przyrostowi masy ciała [58, 59]. Otyłość jest czynnikiem zwiększającym ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego. MacMahon i wsp. [60] uważają, że otyłość zwiększa ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego 3–4 krotnie i że ponad 1/3 wszystkich przypadków nadciśnienia może być jej wynikiem. Patomechanizm nadciśnienia tętniczego wywołanego otyłością nie jest jeszcze dokładnie poznany. Pod uwagę bierze się zaburzenia hemodynamiczne (wzrost pojemności minutowej), zwiększenie insulinooporności oraz aktywności układów adrenergicznego i RAA. Insulinooporność i towarzysząca jej hiperinsulinemia występuje u 50% wszystkich kobiet i mężczyzn z nadciśnieniem tętniczym [61]. Wyniki wielu badań wskazują, że kobiety po menopauzie charakteryzują się większymi wartościami glikemii i insulinemii na czczo niż kobiety w wieku rozrodczym [62]. To właśnie zwiększająca się masa trzewnej tkanki tłuszczowej u kobiet po menopauzie powoduje rozwój insulinooporności i w konsekwencji hiperinsulinemii [63, 64]. Ponieważ adipocyty trzewnej tkanki tłuszczowej są bardzo wrażliwe na czynniki lipolityczne, prowadzi to do zwiększonej lipolizy i wzrostu ilości wolnych kwasów tłuszczowych (FFA, *free fatty acids*), które poprzez żyłę wrotną trafiają do wątroby, powodując jej insulino-

oporność, co w rezultacie prowadzi do wzrostu glukoneogenezy [65]. Za generowanie insulinooporności tkanek przez FFA może odpowiadać kilka mechanizmów. Pierwsza koncepcja zakłada, że wzrost ilości FFA powoduje wzrost stężeń wewnątrzkomórkowego acetylokoenzymu A (acyl-CoA) i ceramidów, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia insulinooporności hepatocytów oraz mięśni szkieletowych [66]. Kolejne hipotezy wskazują, że za rozwój insulinooporności mogą być odpowiedzialne cytokiny prozapalne produkowane przez komórki tkanki tłuszczowej lub wolne rodniki powstające w odpowiedzi na dużą ilość FFA, co powoduje stres oksydacyjny komórek [67]. Wynikająca z insulinooporności hiperinsulinemia pobudza dodatkowo aktywność układu współczulnego, co poprzez obkurczenie mięśniówki gładkiej naczyń i przyspieszenie rytmu serca prowadzi także do wzrostu ciśnienia tętniczego [63, 64]. Dodatkowo wzrost aktywności układu adrenergicznego poprzez pobudzenie wydzielania reniny zwiększa aktywność układu RAA [68]. Ponadto u osób otyłych obserwuje się wyższe stężenie leptyny w surowicy [64]. Wykazano, że wysokie stężenie leptyny powoduje wzrost ciśnienia tętniczego u zwierząt laboratoryjnych [69]. Uważa się, że leptyna powoduje także aktywację układu współczulnego poprzez aktywację receptora dla melanokortyny 4 w neuronach proopiomelanokortyny w podwzgórzu [70, 71]. W doświadczeniach na zwierzętach wykazano, że blokada tych receptorów wywołuje obniżenie ciśnienia tętniczego u otyłych szczurów. Sugeruje to, że występowanie otyłości i związane z nią wysokiego stężenia leptyny może także powodować wzrost ciś-

nienia tętniczego w wyniku aktywacji układu współczulnego.

## **NADCIŚNIENIE TĘTNICZE I STOSOWANIE HTZ**

W większości prac, w których badano wpływ HTZ na ciśnienie tętnicze u kobiet po menopauzie, dowiedziono, że stosowanie naturalnego E2 nie podwyższa dobowych wartości ciśnienia, a nawet powoduje ich obniżenie [72, 73]. W ostatnim czasie przeprowadzono 19 badań w celu oceny wpływu stosowania HTZ na wartości ciśnienia tętniczego. W 5 z nich nie wykazano wzrostu ciśnienia tętniczego u kobiet stosujących złożone preparaty estrogenowo-progestagenowe, a w 14 badaniach stwierdzono jego obniżenie [74]. Znaczące obniżenie ciśnienia tętniczego w ciągu dnia u kobiet po menopauzie obserwowano po 2-miesięcznym stosowaniu HTZ zarówno doustnie, jak i przezskórnie. Efekt hipotensyjny HTZ był obserwowany jeszcze przez 6 miesięcy po jej zakończeniu [75, 76]. Stosowanie HTZ nie jest przeciwwskazane u kobiet po menopauzie chorujących na nadciśnienie tętnicze [77].

## **LECZENIE NADCIŚNIENIA TĘTNICZEGO U KOBIECI PO MENOPAUIE**

Jeśli przyczyną rozwoju nadciśnienia tętniczego u kobiety po menopauzie jest spadek jajnikowej produkcji estrogenów, to uzasadnione wydaje się ich uzupełnianie w postaci HTZ. Niemniej jednak, żadne z towarzystw naukowych, zarówno ginekologicznych, jak i kardiologicznych, nie zaleca stosowania HTZ w celu pierwotnej prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego [78, 79]. Obecnie jedynym wskazaniem do stosowania HTZ u kobiet po menopauzie są średnio lub silnie wy-

rażone objawy naczynioruchowe będące konsekwencją hipoestrogenemii (objawy wypadowe), takie jak uderzenia gorąca, nadmierna potliwość oraz zaburzenia snu, które w znacznym stopniu utrudniają codzienne funkcjonowanie i tym samym obniżają jakość życia [79]. Mimo różnic w zakresie epidemiologii chorób układu sercowo-naczyniowego, fizjologii układu krążenia oraz farmakokinetyki poszczególnych grup leków u kobiet w porównaniu z mężczyznami [80], wciąż brakuje jednoznacznych wyników randomizowanych badań klinicznych, które uzasadniłyby stosowanie konkretnej grupy leków hipotensyjnych u kobiet po menopauzie. Według wytycznych wszystkich europejskich towarzystw (nadcisnieniowych i kardiologicznych) cele leczenia oraz metody (zarówno nefarmakologiczne, jak i farmakologiczne) są takie same u kobiet i mężczyzn. Wyjątek stanowią jedynie kobiety w wieku rozrodczym lub będące w ciąży [81]. Zgodnie z tymi wytycznymi lekiem pierwszego rzutu u kobiet po menopauzie może być każdy z leków pochodzący z 5 podstawowych grup leków hipotensyjnych. Tym niemniej, przy wyborze danego leku zawsze należy się kierować współistnieniem innych chorób, w których jest preferowany dany lek hipotensyjny oraz obecnością ewentualnych przeciwwskazań dla danej grupy leków. W przypadku nieskuteczności monoterapii obecnie preferuje się dodanie leku z innej grupy o działaniu synergistycznym lub nawet rozpoczęcie terapii od 2 leków jednocześnie w postaci preparatu złożonego [82]. Wyniki badań epidemiologicznych wskazują, że grupą leków preferowanych u kobiet w starszym wieku są diuretyki tiazydowe [83]. W przypadku kobiet w wieku pome-

nopauzalnym wydaje się to uzasadnione, ponieważ często skarżą się one na uczucie zatrzymywania płynów [84]. Dodatkowo tiazydy zmniejszają wydalanie wapnia z moczem, co u kobiet szczupłych i palących tytoń może obniżyć ryzyko rozwoju osteoporozy [85] i złamań osteoporotycznych [86]. Należy jednak pamiętać, że diuretyki tiazydowe mogą wywierać niekorzystny wpływ metaboliczny, zwiększając ryzyko rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej i lipidowej [79, 87–89]. Dlatego stosowanie tiazydów u kobiet otyłych lub z rozpoznaniem zespołem metabolicznym powinno być ograniczone do minimalnych dawek lub zastąpione lekami moczopędnymi pozbawionymi niekorzystnych działań metabolicznych. Przykładem takiego leku jest indapamid, który jest pochodną sulfonamidową i zaliczany to tak zwanych diuretyków tiazydopodobnych [90, 91]. W tych sytuacjach optymalnym rozwiązaniem wydaje się także dołączenie leku z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*), które są metabolicznie obojętne, zmniejszają ryzyko wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego i nerek, znamienne wzrastające po menopauzie, oraz zapobiegają związanemu z wiekiem sztywnieniu aorty i dużych naczyń tętniczych [79]. Inhibitory ACE można z powodzeniem stosować także w monoterapii. W przypadku wystąpienia działań niepożądanych (suchy kaszel) lub przeciwwskazań (astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, obrzęk Quinckiego w wywiadzie) alternatywą stają się antagoniści receptorów dla angiotensyny II (sartany), także w formie monoterapii lub w połączeniu z diuretykiem [92]. Antagoniści wapnia, którzy także nie powodują

żadnych niekorzystnych skutków metabolicznych, są kolejną grupą leków hipotensyjnych chętnie stosowanych u kobiet po menopauzie z towarzyszącą otyłością centralną lub zespołem metabolicznym. Niemniej jednak, należy pamiętać, że kobiety w porównaniu z mężczyznami cechuje większe ryzyko wystąpienia udaru mózgu niż skurczowej niewydolności serca, dlatego grupą leków preferowanych wydają się diuretyki, inhibitory ACE lub sartany [93, 94]. W przypadku niezadowolających efektów takiego połączenia rozwiązaniem wydaje się zastosowanie preparatu złożonego zawierającego inhibitory ACE lub sartan z antagonistą wapnia oraz dołączenie metabolicznie obojętnej diuretyki [86].

Opublikowane ostatnio wyniki badania HYVET wskazują na korzyści z kontynuacji leczenia hipotensyjnego także po przekroczeniu przez kobietę 80. roku życia. W badaniu tym duża skuteczność w redukcji częstości udarów mózgu (spadek o 30%), niewydolności serca (spadek o 64%) oraz spadku śmiertelności z jakichkolwiek przyczyn (spadek o 21%) wykazał indapamid o przedłużonym uwalnianiu (SR, *slow release*) w monoterapii lub w połączeniu z inhibitorem ACE — perindoprilem [95]. Antagoniści receptorów adrenergicznych beta (beta-adrenolityki) ze względu na swoje niekorzystne działania metaboliczne mają ograniczone zastosowanie u kobiet po menopauzie. Jeśli jednak istnieją wskazania do ich stosowania, (choroba niedokrwien na serca, tachyarytmie) preferowane są tak zwane beta-adrenolityki hybrydowe, takie jak karwedilol oraz nebiwolol, które są pozbawione niekorzystnych działań metabolicznych oraz dodatkowo działają wazodylatoryjnie. Przyszłością lecze-

nia nadciśnienia tętniczego u kobiet po menopauzie wydają się agoniści GPER, których pobudzenie prowadzi do rozszerzenia mięśniówki gładkiej naczyń prowadzące do spadku oporu obwodowego, a przez to — do działania hipotensyjnego. Zagadnienie to jednak wymaga wielu badań i prawdopodobnie będzie musiało upłynąć jeszcze wiele czasu, zanim leki te wejdą do codziennej praktyki.

## KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

## ŹRÓDŁA FINANSOWANIA

Praca nie była finansowana z żadnych źródeł.

## PIŚMIENNICTWO

- Kearney P.M., Whelton M., Reynolds K. i wsp. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217–223.
- Dannenberg A.L., Garrison R.J., Kannel W.B. Incidence of hypertension in the Framingham Study. *Am. J. Public Health* 1988; 78: 676–679.
- Burt V.L., Whelton P., Roccella E.J. i wsp. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1991. *Hypertension* 1995; 25: 305–313.
- Ong K.L., Cheung B.M., Man Y.B., Lau C.P., Lam K.S. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension among United States adults 1999–2004. *Hypertension* 2007; 49: 69–75.
- Amigoni S., Morelli P., Parazzini F., Chatenoud L. Determinants of elevated blood pressure in women around menopause: results from a cross-sectional study in Italy. *Maturitas* 2000; 34: 25–32.
- Rosamond W., Flegal K., Friday G. i wsp. Heart disease and stroke statistics — 2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: e69–e171.
- Rutkowska L. Trwanie życia w 2010 r. Informacje i opracowania statystyczne 2011. GUS, Warszawa 2011.
- Nagata C., Wada K., Nakamura K. i wsp. Associations of physical activity and diet with the onset of menopause in Japanese women. *Menopause* 2012; 19: 75–81.
- Bromberger J.T., Matthews K.A., Kuller L.H. i wsp. Prospective study of the determinants of age at menopause. *Am. J. Epidemiol.* 1997; 145: 124–133.
- Luoto R., Kaprio J., Uutela A. Age at natural menopause and socio-demographic status in Finland. *Am. J. Epidemiol.* 1994; 139: 64–76.
- Garrido-Latorre F., Lazcano-Ponce E.C., Lopez-Carrillo L., Hernandez-Avila M. Age of natural menopause among women in Mexico City. *Int. J. Obstet. Gynaecol.* 1996; 53: 159–166.
- Hardy R., Kuh D. Reproductive characteristics and the age at inception of the perimenopause in a British National Cohort. *Am. J. Epidemiol.* 1999; 149: 612–620.
- Nagata C., Takatsuka N., Kawakami N., Shimizu H. Association of diet with the onset of menopause in Japanese women. *Am. J. Epidemiol.* 2000; 152: 863–867.
- Nagata C., Takatsuka N., Inaba S., Kawakami N., Shimizu H. Association of diet and other lifestyle with onset of menopause in Japanese women. *Maturitas* 1998; 29: 105–113.
- Dorjgochoo T., Kallianpur A., Gao Y.T. i wsp. Dietary and lifestyle predictors of age at natural menopause and reproductive span in the Shanghai Women's Health Study. *Menopause* 2008; 15: 924–933.
- Longcope C., Jaffee W., Griffing G. Production rates of androgens and oestrogens in postmenopausal women. *Maturitas* 1981; 3: 215–223.
- Hughes C.L. Jr., Wall L.L., Creasman W.T. Reproductive hormone levels in gynecologic oncology patients undergoing surgical castration after spontaneous menopause. *Gynecol. Oncol.* 1991; 40: 42–45.
- Ishii H., Shoda Y., Yomogida K., Hamada T., Sakuma Y. Identification of C-terminally and N-terminally truncated estrogen receptor alpha variants in the mouse. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2011; 124: 38–46.
- Matthews J., Wihlen B., Tujague M. i wsp. Estrogen receptor (ER) beta modulates ERalpha-mediated transcriptional activation by altering the recruitment of c-Fos and c-Jun to estrogen-responsive promoters. *Mol. Endocrinol.* 2006; 20: 534–543.
- Bjornstrom L., Sjoberg M. Mechanisms of estrogen receptor signaling: convergence of genomic and nongenomic actions on target genes. *Mol. Endocrinol.* 2005; 19: 833–842.
- Meyer M.R., Haas E., Barton M. Gender differences of cardiovascular disease: new perspectives for estrogen receptor signaling. *Hypertension* 2006; 47: 1019–1026.
- Szego C.M., Davis J.S. Adenosine 3',5'-monophosphate in rat uterus: acute elevation by estrogen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1967; 58: 1711–1718.
- Levin E.R. Membrane oestrogen receptor alpha signalling to cell functions. *J. Physiol.* 2009; 587 (Pt 21): 5019–5023.
- Guo X., Razandi M., Pedram A., Kassab G., Levin E.R. Estrogen induces vascular wall dilation: mediation through kinase signaling to nitric oxide and estrogen receptors alpha and beta. *J. Biol. Chem.* 2005; 280: 19 704–19 710.
- Kim H.P., Lee J.Y., Jeong J.K. i wsp. Nongenomic stimulation of nitric oxide release by estrogen is mediated by estrogen receptor alpha localized in caveolae. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1999; 263: 257–262.
- Fox E.M., Andrade J., Shupnik M.A. Novel actions of estrogen to promote proliferation: integration of cytoplasmic and nuclear pathways. *Steroids* 2009; 74: 622–627.
- Qin C., Samudio I., Ngwenya S., Safe S. Estrogen-dependent regulation of ornithine decarboxylase in breast cancer cells through activation of nongenomic cAMP-dependent pathways. *Mol. Carcinog.* 2004; 40: 160–170.
- Prossnitz E.R., Arterburn J.B., Smith H.O. i wsp. Estrogen signaling through the transmembrane G protein-coupled receptor GPR30. *An. Rev. Physiol.* 2008; 70: 165–190.
- Carmeci C., Thompson D.A., Ring H.Z., Francke U., Weigel R.J. Identification of a gene (GPR30) with homology to the G-protein-coupled receptor superfamily associated with estrogen receptor expression in breast cancer. *Genomics* 1997; 45: 607–617.
- Owman C., Blay P., Nilsson C., Lolait S.J. Cloning of human cDNA encoding a novel heptahelix receptor expressed in Burkitt's lymphoma and widely distributed in brain and peripheral tissues. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1996; 228: 285–292.
- Takada Y., Kato C., Kondo S., Korenaga R., Ando J. Cloning of cDNAs encoding G protein-coupled receptor expressed in human endothelial cells exposed to fluid shear stress. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 240: 737–741.
- Filardo E.J., Quinn J.A., Bland K.I., Frackelton A.R. Jr. Estrogen-induced activation of Erk-1 and Erk-2 requires the G protein-coupled receptor homolog, GPR30, and occurs via transactivation of the epidermal growth factor receptor through release of HB-EGF. *Mol. Endocrinol.* 2000; 14: 1649–1660.
- Thomas P., Pang Y., Filardo E.J., Dong J. Identity of an estrogen membrane receptor coupled to a G protein in human breast cancer cells. *Endocrinology* 2005; 146: 624–632.
- Teyssier C., Belguise K., Galtier F., Chalbos D. Characterization of the physical interaction between estrogen receptor alpha and JUN proteins. *J. Biol. Chem.* 2001; 276: 36 361–36 369.
- Razandi M., Pedram A., Merchenthaler I., Greene G.L., Levin E.R. Plasma membrane estrogen receptors exist and functions as dimers. *Mol. Endocrinol.* 2004; 18: 2854–2865.
- Grohe C., Kahlert S., Lobbert K. i wsp. Cardiac myocytes and fibroblasts contain functional estrogen receptors. *FEBS Lett.* 1997; 416: 107–112.
- Karas R.H., Baur W.E., van Eickles M., Mendelsohn M.E. Human vascular smooth muscle cells express an estrogen receptor isoform. *FEBS Lett.* 1995; 377: 103–108.
- Harvey P.J., Wing L.M., Savage J., Molloy D. The effects of different types and doses of oestrogen replacement therapy on clinic and ambulatory blood pressure and the renin-angiotensin system in normotensive postmenopausal women. *J. Hypertens.* 1999; 17: 405–411.
- Mueck A.O., Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 49: 189–203.
- Cacciatore B., Paakkari I., Hasselblatt R. i wsp. Randomized comparison between orally and transdermally administered hormone replacement therapy regimens of long-term effects on 24-hour ambulatory blood pressure in postmenopausal women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2001; 184: 904–909.
- Arias-Loza P.A., Jazbutyte V., Pelzer T. Genetic and pharmacologic strategies to determine the function of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta in cardiovascular system. *Gen. Med.* 2008; 5 (supl. A): S34–45.
- Zhu Y., Bian Z., Lu P. i wsp. Abnormal vascular function and hypertension in mice deficient in estrogen receptor beta. *Science* 2002; 295: 505–508.
- Xue B., Pamidimukkala J., Lubahn D.B., Hay M. Estrogen receptor-alpha mediates estrogen protection from angiotensin II-induced hypertension in conscious female mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2007; 292: H1770–H1776.
- Reckelhoff J.F. Sex steroids, cardiovascular disease, and hypertension: unanswered questions and some speculations. *Hypertension* 2005; 45: 170–174.
- Dubey R.K., Tofovic S.P., Jackson E.K. Cardiovascular pharmacology of estradiol metabolites. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004; 308: 403–409.
- Pérez-Torres I., Guarner V., El Hafidi M., Baños G. Sex hormones, metabolic syndrome and kidney. *Curr. Top. Med. Chem.* 2011; 11: 1694–1705.
- Fernandez-Vega F., Abellan J., Vegazo O. i wsp. Angiotensin II type 1 receptor blockade to control blood pressure in postmenopausal women: influence of hormone replacement therapy. *Kidney Int. Suppl.* 2002; 82: S36–S41.

48. Kokot F., Ficek R. [The kidneys — are they the culprit or/and the victim of elevated blood pressure?]. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1999; 101: 289–294.
49. Kokot F., Kokot J. [Renovascular hypertension — a persistently difficult diagnostic problem]. *Postepy Hig. Med. Dosw.* 1994; 48: 645–661.
50. Yanes L.L., Romero D.G., Iliescu R. i wsp. Postmenopausal hypertension: role of the renin-angiotensin system. *Hypertension* 2010; 56: 359–363.
51. Rachon D., Teede H. Ovarian function and obesity — interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2010; 316: 172–179.
52. Morani A., Barros R.P., Imamov O. i wsp. Lung dysfunction causes systemic hypoxia in estrogen receptor beta knockout (ERbeta-/-) mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006; 103: 7165–7169.
53. Rachon D., Vortherms T., Seidlova-Wuttke D., Wuttke W. Effects of dietary equol on body weight gain, intra-abdominal fat accumulation, plasma lipids, and glucose tolerance in ovariectomized Sprague-Dawley rats. *Menopause* 2007; 14: 925–932.
54. Heine PA., Taylor J.A., Iwamoto G.A., Lubahn D.B., Cooke P.S. Increased adipose tissue in male and female estrogen receptor-alpha knockout mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 12 729–12 734.
55. Jones M.E., Boon W.C., Proietto J., Simpson E.R. Of mice and men: the evolving phenotype of aromatase deficiency. *Trends Endocrinol. Metab.* 2006; 17: 55–64.
56. Buffenstein R., Poppitt S.D., McDevitt R.M., Prentice A.M. Food intake and the menstrual cycle: a retrospective analysis, with implications for appetite research. *Physiol. Behav.* 1995; 58: 1067–1077.
57. Tchernof A., Poehlman E.T., Despres J.P. Body fat distribution, the menopause transition, and hormone replacement therapy. *Diabetes Metab.* 2000; 26: 12–20.
58. Lynch N.A., Nicklas B.J., Berman D.M., Dennis K.E., Goldberg A.P. Reductions in visceral fat during weight loss and walking are associated with improvements in VO(2 max). *J. Appl. Physiol.* 2001; 90: 99–104.
59. Poehlman E.T., Toth M.J., Gardner A.W. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann. Intern. Med.* 1995; 123: 673–675.
60. MacMahon S., Cutler J., Brittain E., Higgins M. Obesity and hypertension: epidemiological and clinical issues. *Eur. Heart J.* 1987; 8 (supl. B): 57–70.
61. Olszanecka A., Posniak-Urbanska A., Kawecka-Jaszcz K., Czarnecka D., Fedak D. Adipocytokines and blood pressure, lipids and glucose metabolism in hypertensive perimenopausal women. *Kardiol. Pol.* 2010; 68: 753–760.
62. Anderson E.A., Hoffman R.P., Balon T.W., Sinsky C.A., Mark A.L. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J. Clin. Invest.* 1991; 87: 2246–2252.
63. Belin de Chantemele E.J., Mintz J.D., Rainey W.E., Stepp D.W. Impact of leptin-mediated sympatho-activation on cardiovascular function in obese mice. *Hypertension* 2011; 58: 271–279.
64. Haynes W.G., Morgan D.A., Djalali A., Sivitz W.I., Mark A.L. Interactions between the melanocortin system and leptin in control of sympathetic nerve traffic. *Hypertension* 1999; 33 (1 Pt 2): 542–547.
65. Hardy O.T., Czech M.P., Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2012; 19: 81–87.
66. Lee J.S., Pinnamaneni S.K., Eo S.J. i wsp. Saturated, but not n-6 polyunsaturated, fatty acids induce insulin resistance: role of intramuscular accumulation of lipid metabolites. *J. Appl. Physiol.* 2006; 100: 1467–1474.
67. Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2011; 18: 139–143.
68. Narkiewicz K., Winnicki M., Schroeder K. i wsp. Relationship between muscle sympathetic nerve activity and diurnal blood pressure profile. *Hypertension* 2002; 39: 168–172.
69. Hogarth A.J., Burns J., Mackintosh A.F., Mary D.A. Sympathetic nerve hyperactivity of essential hypertension is lower in postmenopausal women than men. *J. Hum. Hypertens.* 2008; 22: 544–549.
70. Lambert E., Dawood T., Straznicky N. i wsp. Association between the sympathetic firing pattern and anxiety level in patients with the metabolic syndrome and elevated blood pressure. *J. Hypertens.* 2010; 28: 543–550.
71. Garcia-Vera M.P., Sanz J., Espinosa R., Fortun M., Magan I. Differences in emotional personality traits and stress between sustained hypertension and normotension. *Hypertens. Res.* 2010; 33: 203–208.
72. Manhem K., Ahlm H., Milsom I., Svensson A. Transdermal oestrogen reduces daytime blood pressure in hypertensive women [see comment]. *J. Hum. Hypertens.* 1998; 12: 323–327.
73. Kaya C., Dincer Cengiz S., Cengiz B., Akgun G. The long-term effects of low-dose 17beta-estradiol and dydrogesterone hormone replacement therapy on 24-h ambulatory blood pressure in hypertensive postmenopausal women: a 1-year randomized, prospective study. *Climacteric* 2006; 9: 437–445.
74. Kornacewicz-Jach Z., Czarnecka D., Rynkiewicz A. i wsp. Joint position statement of the Polish Cardiologic Society, the Polish Gynaecological Society and the Polish Menopause and Andropause Society on the effect of postmenopausal hormone replacement therapy on the cardiovascular system. *Gynecol. Endocrinol.* 2008; 24: 261–266.
75. The 2012 hormone therapy position statement of: the North American Menopause Society. *Menopause* 2012; 19: 257–271.
76. Brown S. IMS updates its recommendations on HRT. *Menopause Int.* 2011; 17: 75.
77. Ueno K., Sato H. Sex-related differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-hypertensive drugs. *Hypertens. Res.* 2012; 35: 245–250.
78. Mancía G., De Backer G., Dominiczak A. i wsp. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1462–1536.
79. Widecka K., Grodzicki T., Narkiewicz K., Tykarski A., Dziwura J. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym — 2011 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze* 2011; 15: 55–81.
80. Klungel O.H., de Boer A., Paes A.H., Seidell J.C., Bakker A. Sex differences in the pharmacological treatment of hypertension: a review of population-based studies. *J. Hypertens.* 1997; 15: 591–600.
81. Perez-Lopez F.R. Clinical experiences with drospirenone: from reproductive to postmenopausal years. *Maturitas* 2008; 60: 78–91.
82. Bolland M.J., Ames R.W., Horne A.M. i wsp. The effect of treatment with a thiazide diuretic for 4 years on bone density in normal postmenopausal women. *Osteoporos. Int.* 2007; 18: 479–486.
83. Schoofs M.W., van der Klift M., Hofman A. i wsp. Thiazide diuretics and the risk for hip fracture. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 476–482.
84. Palmer B.F. Metabolic complications associated with use of diuretics. *Semin. Nephrol.* 2011; 31: 542–552.
85. Weidmann P., Gerber A. Effects of treatment with diuretics on serum lipoproteins. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1984; 6 (supl. 1): S260–S268.
86. Eleftheriadou I., Tsioufis C., Tsiachris D., Tentolouris N., Stefanadis C. Choice of antihypertensive treatment in subjects with pre-diabetes. Is there a dream after the navigator. *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2011; 9: 715–722.
87. Stimpel M., Koch B., Oparil S. Antihypertensive treatment in postmenopausal women: results from a prospective, randomized, double-blind, controlled study comparing an ACE inhibitor (moexipril) with a diuretic (hydrochlorothiazide). *Cardiology* 1998; 89: 271–276.
88. Stajszczyk M., Gminski J. [Treatment of hypertension in postmenopausal women]. *Przegl. Lek.* 1997; 54: 789–792.
89. Duarte J.D., Cooper-DeHoff R.M. Mechanisms for blood pressure lowering and metabolic effects of thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2010; 8: 793–802.
90. Russo C., Jin Z., Palmieri V. i wsp. Arterial stiffness and wave reflection: sex differences and relationship with left ventricular diastolic function. *Hypertension* 2012; 60: 362–368.
91. Muramatsu T., Matsushita K., Yamashita K. i wsp. Comparison between valsartan and amlodipine regarding cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with glucose intolerance: NAGOYA HEART Study. *Hypertension* 2012; 59: 580–586.
92. Beckett P.A. Lung cancer peer review survey. *Thorax* 2008; 63: 290–291.
93. Poirier L., Lacourcière Y. The evolving role of -adrenergic receptor blockers in managing hypertension. *Can. J. Cardiol.* 2012; 28: 334–340.
94. Lee P., Kengne A.P., Greenfield J.R. i wsp. Metabolic sequelae of beta-blocker therapy: weighing in on the obesity epidemic? *Int. J. Obes. (Lond.)* 2011; 35: 1395–1403.
95. Lindsey S.H., Cohen J.A., Brosnihan K.B., Gallagher P.E., Chappell M.C. Chronic treatment with the G protein-coupled receptor 30 agonist G-1 decreases blood pressure in ovariectomized mRen2.Lewis rats. *Endocrinology* 2009; 150: 3753–3758.