АРТЕРИАЛНАТА ХИПЕРТОНИЯ И КОСТНОТО ЗДРАВЕ – ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР

Радина Димитрова[1,2], Георги Тодоров[3]

[1]Втора катедра по вътрешни болести, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
[2]Клиника по ендокринология и болести на обмяната, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна
[3]Катедра по образна диагностика, интервенционална рентгенология и лъчелечение, Медицински университет – Варна

ARTERIAL HYPERTENSION AND BONE HEALTH— A LITERATURE REVIEW

Radina Dimitrova[1,2], Georgi Todorov[3]

[1]Second Department of Internal Diseases, Medical University of Varna
[2]Clinic of Endocrinology, St. Marina University Hospital, Varna
[3]Department of Diagnostic Imaging, Interventional Radiology and Radiotherapy, Medical University of Varna

РЕЗЮМЕ

Разпространението на артериалната хипертония (АХ) и остеопорозата се увеличава в световен мащаб, което се свързва преди всичко с увеличаване на дела на хората на възраст над 50 години. Редица изследователи предполагат, че двете заболявания споделят обща етиопатогенеза, свързана с нисък прием и съответно ниско серумно ниво на калций, дефицит на витамин D и витамин K, отклонения в нивата на азотен окис. Освен това са налици и допълнителни предпоставки за неблагоприятно въздействие на АХ върху костната тъкан. Известно е например, че по-високите стойности на артериалното налягане (АН) обуславят по-голяма загуба на калций с урината. От друга страна АХ се свързва и с повишен симпатикусов тонус, съдови смущения, абнормни цитокинови нива и повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) на системно и локално ниво. Допълнително броят на падванията, които са водещ фактор за настъпване на фрактури, при пациенти с АХ може да бъде увеличен. Предпоставка за това са наличието на синкопи, свързани с намалена барорефлексна чувствителност или ортостатична хипотония, причинена от антихипертензивните медикаменти. За потенциалните връзки между АХ и костното здраве се говори отдавна, но резултатите от многобройните клинични проучвания остават неоднозначни. Наличието на известни противоречия в литературните данни могат да се свържат с различията в стадия и тежестта на АХ сред изследваните популации,

ABSTRACT

The prevalence of hypertension (AH) and osteoporosis is increasing worldwide, which is associated primarily with an increase in the proportion of people over the age of 50. A number of researchers have suggested that the two diseases share a common etiopathogenesis associated with low intake and correspondingly low serum calcium levels, vitamin D and vitamin K deficiency, and deviations in nitric oxide levels. In addition, there are additional prerequisites for the adverse effects of AH on bone tissue. It is known, for example, that higher blood pressure (BP) levels cause greater loss of calcium in the urine. On the other hand, AH is also associated with increased sympathetic tone, vascular disorders, abnormal cytokine levels, and increased activity of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) at the systemic and local levels. In addition, the number of falls, which are a leading factor in the occurrence of fractures, in patients with AH may be increased. A prerequisite for this is the presence of syncope associated with decreased baroreflex sensitivity or orthostatic hypotension caused by antihypertensive drugs. The potential link between AH and bone health has long been discussed, but the results of numerous clinical trials remain mixed. The presence of some inconsistencies in the literature may be related to differences in the stage and severity of AH among the studied populations, as well as to the control of AH. On the other hand, antihypertensive drugs, which have specific effects on different target organs, may further modulate bone homeostasis. However, not all studies clarify whether patients receive therapy for elevated AH.

както и с контрола на АН. От друга страна антихипертензивни медикаменти, които имат специфични ефекти върху различните прицелни органи, могат допълнително да модулират костната хомеостаза Не всички проучвания обаче пояснявят дали пациентите приемат терапия за повишено АН.

Ключови думи: *кост, остеопороза, фрактури, хипертония*

Keywords*: bone, osteoporosis, fractures, hypertension*

ВЪВЕДЕНИЕ

Както артериалната хипертония (АХ), така и остеопорозата са резултат от взаимодействие между генетични фактори и фактори на околната среда, а разпространението им нараства с напредване на възрастта. Редица изследователи предполагат, че двете заболявания споделят обща етиопатогенеза, свързана с нисък прием и съответно ниско серумно ниво на калций, дефицит на витамин D и витамин K, ниско или много високо ниво на азотен окис (NO) (1). От друга страна по-високите стойности на артериалното налягане (АН) се свързват с по-голяма загуба на калций с урината. За да се поддържа серумният калций в нормални граници, нивата на паратхормона (ПТХ) се повишават, а индуцираният вторичен хиперпаратиреоидизъм е предпоставка за увеличен костен обмен, който намалява костната маса и влошава качеството на костта. Освен това е известно, че АХ се свързва с повишен симпатикусов тонус, съдови смущения, абнормни цитокинови нива и повишена активност на ренин-ангиотензин-алдостероновата система (РААС) на системно и локално ниво (2). Тези фактори също биха могли да обяснят връзката между остеопорозата и АХ. Допълнително броят на паданията, които са водеща причина за настъпване на фрактури, при пациенти с АХ може да бъде увеличен. Предпоставка за това са наличието на синкопи, свързани с намалена барорефлексна чувствителност или ортостатична хипотония, причинена от антихипертензивните медикаменти (3,4).

Връзка между артериалната хипертония и костното здраве

Независимо от наличието на редица доказателства за връзката между костното здраве и АХ, резултатите от клиничните наблюдения остават противоречиви. Няколко проучвания показват, че високите стойности АН отрицателно корелира с костната минерална плътност (КМП) (1, 5). Тези данни предполагат, че АХ може да бъде фактор, който причинява намаляване на костната плътност. Cappuccio и съавт. (1999) например правят проспективно проучване и откриват, че високото систолно АН при възрастни жени от бялата раса е свързано с повишена костна загуба на ниво бедрена шийка (5). Tsuda и съавт. (2001) аналогично намират обратна връзка между систолното АН и КМП на ниво лумбални прешлени при жени с нелекувана АХ на средна възраст 62 години (6). В проучване на Afghani и съавт. (2006) допълнително се установява значима обратна връзка между систолното и диастолното АН и костното минерално съдържание при жени в пременопаузална възраст с наднормено тегло и затлъстяване (7). Yazici и съавт. (2011) аналогично установяват в ретроспективно проучване, че АХ е независим предиктор за ниска КМП на ниво прешлени при жени след настъпване на менопаузата (8). Yang и съавт. публикуват през 2014 г. резултати от лонгитудинално проучване, в което участват 1032 мъже и 1701 жени на възраст ≥50 години. Техният анализ показва, че жените с АХ имат по-ниска КМП в областта на бедрената шийка, в сравнение с тези без АХ. Освен това след коригиран анализ АХ остава независим рисков фактор за фрактури. При мъжете обаче АХ се свързва с по-висока КМП на ниво бедрена шийка и не се установява статистически значима връзка с фрактурния риск (1).

Данните от два метаанализа допълнително потвърждават отрицателната връзка между костното здраве и АХ. Метаанализ на Li и съавт. от 2017 г. с включени над 1,4 милиона лица показва, че честотата на остеопоротичните фрактури е с 33% по-висока сред индивидите с АХ спрямо тези без АХ. Уточнява се, че връзката между хипертонията и риска от фрактури е малко по-силна при жените, отколкото при мъжете. Авторите подчертават, че резултатите от проучванията, проведени в Азия, съответстват на тези от Европа (9). В друг метаанализ на Ye **и съавт**. (2017)

се оценява връзка между АХ и КМП при 39 492 пациенти, от които 13 375 с АХ и 26 116 без АХ. Резултатите показват, че АХ може значително да намали КМП на ниво лумбални прешлени, бедрена шийка, в областта на триъгълника на Уорд, във феморалната интертрохантерна област, на ниво калканеус и дистална част на предмишницата, но не и на феморалния ротор (10). Изводът от този метаанализ е, че АХ има различни ефекти върху КМП на различните скелетни области. Механизмът може да бъде свързан с това, че отделните части на тялото се различават по силата на скелетните мускули и се излагат на тяхната непостоянна активност, което води до различни ефекти върху КМП на отделните скелетни региони (11). Триъгълникът на Уорд е съставен предимно от трабекуларна кост. В тази зона се наблюдава недобро локално кръвоснабдяване, което предразполага към фрактури. Следователно, тази зона е чувствителна област за оценка на КМП (10). Основната функция на лумбалната част на гръбнака е да издържа тежестта на тялото. Поради това локалното разпределение на калция и фосфора е добро, а костната плътност е по-малко засегната от високото АН (10). Феморалният ротор играе важна роля при заемане на изправен стоеж и при ходене, така че местното кръвоснабдяване е добро, което е благоприятно за насърчаване на активността на остеобластите и редуциране активността на остеокластите (10).

От друга страна в канадско проучване, проведено сред голяма група мъже и жени, се установява, че АХ се асоциира с увеличаване на костната маса и с намаляване на броя на гръбначните деформации. Ефектът се запазва и след съобразяване на фактори като възраст, тегло, употреба на естрогени и тиазиди (12). Резултатите от други изследвания предполагат, че не съществува корелация между АХ и костната плътност. Javed и съавт. (2012) например провеждат ретроспективно проучване, в което са включени 965 участници. Анализът на резултатите показва, че делът на пациентите както с остеопения, така и с остеопороза е сходен в групите с и без АХ (13). Hijazi и съавт. (2020) също не установяват връзка между остеопорозата и АХ при възрастни жени в постменопаузална възраст (14).

Наличието на известни противоречия в литературните данни за връзката на костното здраве и АХ могат да се свържат с различията в стадия и тежестта на АХ сред изследваните популации, както и с контрола на АН. Антихипертензивни медикаменти, които имат специфични ефекти върху различните прицелни органи, могат допълнително да модулират костната хомеостаза. Не всички проучвания обаче докладват ясно дали пациентите приемат терапия за повишено АН.

ВЛИЯНИЕ НА АНТИХИПЕРТЕНЗИВНИТЕ МЕДИКАМЕНТИ ВЪРХУ КОСТНОТО ЗДРАВЕ

Въпреки че някои антихипертензивни медикаменти се свързват с увеличаване броя на падания, метаанализ от 1999 г. не показва връзка с употребата на β-блокери, ACE инхибитори, централни антихипертензивни медикаменти, нитрати и блокери на калциевите канали (15).

Тиазидни диуретици:

Тези медикаменти се използват рутинно за лечение на хипертония, но те могат да модулират и костната хомеостаза. Налице са редица доказателства за тяхното влияние върху костната маса и фрактурния риск. Тиазидните диуретици действат директно върху остеобластите и остеокластите, които участват в метаболизма на костите. Хидрохлоротиазидът по дозо-зависим начин инхибира костната резорбция от остеокластите при опитни животни чрез инхибиране на карбоанхидразата (16). Той също действа върху Na/Cl ко-транспортер на остеокластната клетъчна линия (17) и инхибира производството на остеокалцин от остеобластната клетъчна линия (18). Отчита се обаче и индиректно въздействие на тиазидите върху костния метаболизъм чрез намаляване на уринната екскреция на калций. В бъбрека този клас медикаменти блокира свързаната резорбция на Na и Cl през тиазид-чувствителния Na/Cl ко-транспортер. Този ефект задейства Na/Ca обмен, насърчаващ реабсорбцията на калций и екскрецията на натрий (19). В резултат на това намалява калциурията, леко се увеличава калцемията, понижава се ПТХ и намалява костният обмен. Въпреки че според някои автори рискът от фрактури при прием на тиазиди е повишен поради повишена честота на паданията, клиничните наблюдения при хора показват положителен ефект на този клас медикаменти върху костната маса (20). Wasnich и съавт. (1990) например откриват при петгодишно проследяване по-ниска загуба на костна маса на ниво дистален радиус и калканеус при възрастни мъже, които използват тиазиди (21). Подобен резултат се наблюдава при жени в постменопаузална възраст (22). Cauley и съавт. (1993) също отчитат положителен ефект върху костната маса при жени на възраст над 65 години, които са използвали тиазидни диуретици повече от 10 годи-

ни (23). Reid и съавт. (2000) проследяват в рамките на 2 години 185 жени в постменопаузална възраст, които са получавали тиазиден диуретик или плацебо. При лекуваните пациенти се отчита намаляване на калциурията и на маркерите на костната обмяна. Отбелязва се и увеличаване на кортикалната костна маса, но липсва ефект върху трабекуларна кост (24). La Croix и съавт. (2000) провеждат тригодишно проучване с ниски дози хидрохлоротиазид при лица над 60 години, които не са били с хипертония. Авторите отчитат увеличение на костната маса с 1% след 36 месеца и отбелязват, че при жените ефектът е зависим от дозата. При мъжете ефектът не зависи от дозата и вероятно се дължи на неспазването на лечението (25). Sigurdsson и съавт. (2001) установяват при наблюдение на 248 възрастни жени, че средната КМП е по-висока в лумбалния отдел на гръбначния стълб с 9.6%, а на цяло тяло с 5.4% сред лицата, използващи тиазиден диуретик, спрямо контролите (26). Hijazi и съавт. (2020) също отчитат положителен ефект на тиазидните диуретици върху КМП на ниво лумбални прешлени при постменопаузални жени с АХ и остеопороза (14). Различни други проучвания установяват допълнително намаляване на фрактурния риск, особено когато този клас медикаменти е използван дългосрочно като единствено антихипертензивно средство. Метаанализ от 1995 г., включващ 30 000 пациенти, потвърждава намаляването на честотата на бедрените фрактури при употреба на тиазиди (27). Schoofs и съавт. (2003) допълнително отбелязват, че използването на тиазиди за повече от 365 дни се свързва с намален риск от бедрени фрактура (28). Рискът се увеличава, когато приемът на лекарството се преустанови. В обзор от 2011 г., с включени близо 400 000 участници, аналогично е отчетено намаляване на риска от бедрени фрактури с 24% сред лицата, използващи тиазидни диуретици в дългосрочен план (29). В обобщение, тиазидните диуретици увеличават (или предотвратяват намаляването) на КМП както при мъже, така и при жени. Те се свързват и с намаляване на фрактурния риск. Следователно тези медикаменти трябва да бъдат част от терапевтичния режим на пациенти с хипертония и остеопороза и вероятно на всички жени в постменопаузална възраст с хипертония.

Бримкови диуретици

Тези медикаменти увеличават значително екскрецията на калций с урината, което е предпоставка за повишаване нивата на ПТХ и 1,25-дихидроксивитамин D (1,25$(OH)_2$D) (30). Наблюденията показват, че дългосрочното лечението с фуроземид причинява хипокалциемия, водеща до повишаване на нивата на ПТХ и на костно-специфичната алкална фосфатаза (АФ), която е индикатор за ускорено костно ремоделиране (31). Проспективно проучване при жени на възраст ≥65 години със средна продължителност на проследяване от 4.4±0.6 години отчита например, че използването на тези диуретици води до по-голяма загуба на КМП на ниво бедро, спрямо контроли (32). Рискът от падания и рискът от фрактури обаче не са били по-големи при лицата, използващи такъв диуретик (32). Сходни наблюдения са налице и при по-възрастни мъже (33). В проучване с едногодишно лечение с буметанидът аналогично се наблюдава намаляване на КМП на фона на увеличаване на маркерите на костния обмен (34). В друго проучване се уточнява, че буметанидът по дозо-зависим начин увеличава бъбречната загуба на калций, а едновременно с това се повишават ПТХ и 1,25 $(OH)_2$ D (35). Тъй като е налице умерена, но постоянна загуба както на калций, така и на натрий при употребата на бримковите диуретици, се приема, че хипонатриемията допълнително повишава риска от остеопоротична фрактура (36). Освен това в голямо кохортно проучване се установява, че паданията са по-чести сред индивидите, употребяващи бримкови диуретици, отколкото при използващите други антихипертензивни медикаменти. Независимо от това, не е установена разлика във фрактурния риск (37). В обобщение, чрез директни (загуба на КМП) и индиректни (увеличени падания) механизми бримковите диуретици упражняват негативен ефект върху здравето на костите и са свързани с повишен риск от фрактури.

Спиронолактон

Това е калий-съхраняващ диуретик, който инхибира минералокортикоидния рецептор. При експериментални модели хипералдостеронизмът индуцира хиперкалциурия, хипермагнезиурия и вторичен хиперпаратиреоидизъм с повишена костна резорбция (38), която се предотвратява от спиронолактон в комбинация с тиазидни диуретици. При пациенти с първичен хипералдостеронизъм също е налице по-висока калциева уринна екскреция, което се свързва с повишени нива на ПТХ, намалена КМП и повишен риск от вертебрални фрактури (39). Ceccoli и съавт. (2013) обаче показват, че вторичният хиперпаратиреоидизъм при първичен хипералдостеронизъм е обратим след лечение със спиронолактон (40). Освен това се наблюдава значително подобрение в КМП на различни скелетни мес-

та при проследяване в продължение на 24 месеца (40). В ретроспективен анализ на пациенти със сърдечна недостатъчност, включващ 167 лица с фрактури и 668 контроли без счупвания, също се установява, че употребата на спиронолактон е свързана с намаляване на риска от големи фрактури (41). В обобщение, спиронолактонът има потенциал да запазва КМП при първичен или вторичен хипералдостеронизъм и може да бъде свързан с намаляване на риска от фрактури.

β-блокери

Връзката между симпатиковата нервна система и костния метаболизъм е позната отдавна, но привлича повишен интерес след откриването на лептина. Известно е, че в костите и костния мозък са налице симпатикови нервни влакна, а в остеобластите и остеокластите са открити адренергични рецептори, чиято активация оказва влияние върху пролиферацията на остеобластите, тяхното узряване и върху развитието на остеокластите (42). Това предполага наличието на анатомична структура, свързана с костта и симпатиковата нервна система. При опитни животни е идентифицирана невронна мрежа, свързана с лептина, която инхибира активността на остеобластите чрез хипоталамична симпатикова активация и повишава остеокластната функция чрез IL-6 (43,44). Крайният резултат е свързан с намалена костна маса. Това предполага, че употребата на адренергични блокери може да доведе до увеличаване на костната маса. В експериментални модели допълнително е наблюдавано, че инактивирането на симпатиковата сигнализация води до значително намаляване на броя и активността на остеокластите (45). В проучване с човешки остеобласти е установено, че β2-агонистът фенотерол почти удвоява експресията на RANKL. Този ефект обаче се инхибира от пропранолол, което показва, че в човешките костни клетки симпатиковата нервна система модулира костния обмен (46,47). Pasco и съавт. (2004) провеждат изследване при жени на възраст >50 години и установяват увеличение на КМП с 2,5% на ниво цяло бедро и с 3,6% на ниво дистална предмишница при пациенти, приемащи β-блокер. Допълнително е изчислено, че коефициентът на вероятност за настъпване на фрактури при употреба на β-блокери е 0.68. Тази стойност се отнася за всяка фрактура и се запазва след коригиране на анализа за възраст, телесно тегло, прием на медикаменти и начин на живот (48). Ретроспективно проучване (2004) сред мъже и жени на възраст от 30 до 79 години също установява, че β-блокерите намаляват фрактурния риск. В допълнение се отчита устойчив ефект, когато се добави тиазиден диуретик (49). Аналогично Yang и съавт. (2011) отчитат по-висока КМП на ниво бедрена шийка и лумбални прешлени, както и по-нисък риск от счупвания при мъже на възраст ≥50 години, които приемат β-блокер, спрямо контролна група без β-блокер. Данните са почти идентични при по-възрастните жени (50). Подобни са и наблюденията на Hijazi и съавт. (2020), които откриват, че употребата на β-блокери се свързва положително с КМП на ниво лумбални прешлени при постменопаузални жени с АХ и остеопороза (14). Освен това в ретроспективен анализ на Song и съавт. (2012), включващ кохорта от 501 924 лица на възраст ≥65 години, е установено, че β1-селективните блокери намаляват риска от счупвания в сравнение с други класове антихипертензивни средства (51). Yang и съавт. (2012) правят метаанализ на 13 обсервационни проучвания, включващ 907 000 мъже и жени на възраст 40-80 години. Авторите изчисляват, че употребата на β-блокери намалява с около 17% риска от всякакви фрактури. Връзката между употребата на β-блокер и риска от счупване е независима от възрастта, КМП и клиничните рискови фактори. Подгруповият анализ предполага, че асоциацията е главно за β1-селективните блокери, но не и за неселективните представители (52). Последващ метаанализ на Toulis и съавт. (2013), включващ 1 644 570 лица, потвърждава тези по-ранни открития и отбелязва, че относителният риск от фрактури е приблизително 15% по-нисък при пациенти, лекувани с β-блокер, в сравнение с контроли (53). В обобщение, наличните данни предполагат, че употребата на селективни β-блокери е свързана с по-висока КМП и може да бъде независим фактор за намален риск от фрактури.

Блокери на калциевите канали

Дихидропиридиновите калциеви антагонисти са вазодилататори, които блокират калциевите канали на съдово ниво и се използват широко за лечение на АХ. Не-дихидропиридиновите калциеви антагонисти от своя страна упражняват отрицателни инотропни и хронотропни ефекти. Инхибирането на волтаж-зависимия приток на калций от извънклетъчната среда, както и вътреклетъчното освобождаване на калций може обаче да повлияе на калциевия метаболизъм в костните клетки. Известно е, че остеокластите реагират на локалните промени в концентрацията на $Ca2^{+}$, а по време на костната резорбция настъпва увеличаването на цитозолния им $Ca2^{+}$ чрез увеличен приток от екстрацелуларното пространство и чрез повишено освобождаване от вътре-

клетъчните структури. Така промяната в цитозолния $Ca2^{+}$ се превръща в регулатор на костната резорбция. Проучвания с амлодипин предполагат, че медикаментът упражнява ефекта си чрез директно инхибиране на функцията на остеокластите и/или чрез потискане на секрецията на ПТХ с последващо инхибиране на остеокластната активност (54,55). Допълнително е установено, че дихидропиридиновите калциеви антагонисти могат да регулират растежа и диференциацията на остеобластите и да стимулират функцията на тези клетки (56). Експериментален модел със зайци на Duriez и съавт. (1999) обаче показва, че нифедипинът може да причини загуба на трабекуларна костна тъкан, спад в образуването на епифизарната кост и намалено минерално отлагане в костните пластинки (57). От друга страна Halici и съавт. (2008) установяват, че амлодипин в дози 1 и 3 mg/kg значително повишава концентрациите на калций и фосфор в бедрените кости на оваректомирани плъхове, в сравнение с контроли (58). Наблюденията при хора също показват неоднозначни резултати. В проучване на Albers и съавт. (1991) при 11 мъже се установява, че приемът на нифедипин не води до промяна в нивата на костните маркери (59). Zofkova и съавт. (1995) установяват при 11 постменопаузални жени с остеопороза, че нифедипинът инхибира секрецията на ПТХ, но не отчитат промяна в нивата на остеокалцина (60). При пациенти, лекувани с нифедипин и низолдипин допълнително, е наблюдавано намаление на плазмените нива на калцитонин (60). В 8-седмично проучване с амлодипин на Zacharieva и съавт. (2003) също не се установява съществена промяна в маркерите за костното ремоделиране (61). В друго 12-седмично проучване е установено, че амлодипинът повишава значително нивото на витамин D при пациенти с новодиагностицирана хипертония в сравнение с валсартан (62). От друга страна, при пациенти с хипертония, лекувани с верапамил 480 mg/ден, се установява статистически значимо повишаване на нивата на серумния калций (63). Наблюденията на Perezcastrillon и съавт. (2005) и Matta и съавт. (2015) показват обаче, че КМП (на ниво лумбален отдел, бедро, радиус), метаболитните костни маркери (включително АФ, съотношение калций/креатин, оксопролиназа/креатин в урина) и регулиращите хормони (тестостерон, ПТХ, витамин D, калцитонин) не показват значима разлика между нифедипиновата група и контролната група (64,65). В обобщение, данните за блокерите на калциевите канали и костното здраве са ограничени и неубедителни, но изглежда малко вероятно тези медикаменти да имат някакъв клинично значим ефект върху костите.

Нитрати

Медикаментите от тази група са донор на NO, който е мощен вазодилататор. Те често се използват при ангина пекторис, сърдечна недостатъчност и като потенциално допълнително средство към антихиртензивната терапия. Наблюденията сочат, че този клас медикаменти може да има и потенциален ефект върху костното здраве. Известно е, че проинфламаторните цитокини индуцират производството на NO в остеобластоподобните клетки, което има отношение към регулацията на клетъчния растеж (66). Освен това индуцираното производство на NO в остеобластоподобните клетки и в костите на миши фетуси се свързва с потискане на остеокластната костна резорбция (67). В животински модели нитроглицеринов (NTG) мехлем, донор на NO, предотвратява загубата на кост при овариектомирани плъхове в сравнение с контролна група животни. При сравнение с изходното състояние, лечението с NTG значително увеличава КМП при овариектомираните плъхове с около 20% (68). В проспективно проучване (1998) при 6201 възрастни жени (317 приемат ежедневно нитрати, а 74 – интермитентно) се установява, че ежедневният и интермитентният прием на нитрат се свързва с по-висока КМП на ниво бедро, спрямо контролна група лица, които не приемат нитрат (69). Кохортно проучване от Великобритания (2006) съпоставя 124 655 лица с фрактури и 373 962 съответстващи по възраст и пол контроли (70). При анализа на данните се установява, че използването на нитрати намалява риска от всякакви фрактури с 11% при жени и мъже. Рискът от бедрени фрактури намалява с 15% при жените, но не и при мъжете (70). Използването на нитрати с кратка продължителност на действие е свързано с по-голямо намаляване на фрактурния риск, спрямо използването на препарати с бавно освобождаване, което може да бъде обяснено с потенциала за тахифилаксия. Рандомизирано контролирано проучване (2004) сравнява ефекта на изосорбид мононитрат (ISMO) 5 или 20 mg/ден с плацебо за период от 12 седмици при 144 здрави постменопаузални жени с Т-скор на бедро между 0 и -2,5SD (71). В сравнение с плацебо групата, жените, приемащи 20 mg ISMO, имат намаляване на нивото на N-телопептида с 45% и увеличение на нивото на серумната кост-специфична АФ с 23%. Жените, приемащи 5 mg ISMO, показват 36% намаление на N-телопептида и 16% увеличение на серумната кост-специфична АФ.

Този модел предполага, че ISMO намалява костната резорбция и увеличава костното образуване по дозозависим начин. В обобщение, нитратите като донор на NO са склонни да запазят или дори да увеличават КМП. Обсервационните изследвания предполагат, че тези медикаменти са свързани с намаляване на фрактурите. Интермитентният прием на нитрати изглежда има по-голям ефект върху костта, спрямо непрекъсната употреба.

Инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACEI)

Компоненти на РААС, като ангиотензин-конвертиращ ензим (ACE) и ангиотензин II (ATII), се експресират в остеобластите и остеокластите (72,73). Това предполага съществуването на локална РААС в костната тъкан, която повлиява директно костния метаболизъм. Въпреки твърденията, че ATII има стимулиращо действие върху остеобластите (74,75), той вероятно увреждa костната структура като активира костната резорбция (73), а крайният резултат е свързан с намалена костна маса. В остеобластните прекурсори ATII стимулира синтеза на ДНК и колаген. В същото време потиска диференциацията на остеобластните клетки, намалява активността на АФ, образуването на кост и минерализацията, насърчена от зрелите остеобласти (76). Освен това чрез рецепторите си, разположени в остеобластите, ATII стимулира освобождаването на медиатори, които от своя страна могат да активират остеокластите (74). Смята се, че ATII може да действа на клетките, участващи в костния метаболизъм и косвено, чрез регулиране на капилярния кръвоток в костния мозък (73) и чрез намаляване постъпването на калций в костта. От друга страна, ATII може да повлияе калциевия метаболизъм чрез ендокринни механизми. Здрави доброволци, приемащи този пептид, показват понижение на серумния $Ca2^{+}$ и повишаване на ПТХ. Това предполага активиране на костния обмен с последващо намаляване на костната маса и влошаване на качеството на костта (77). В съответствие с тези данни са и наблюденията при жени с мутация в гена за ACE, водеща до високи нива на ATII. При засегнатите лица се отчитат повишени нива ПТХ, увеличена калциурия и тенденция към по-ниска костна маса (78). От друга страна, проучвания при животински модели показват, че инхибирането на ATII сигналния път може да предотврати остеопорозата (79), да увеличи костна маса и сила (80) и да ускори костното заздравяване и ремоделиране (81). Взети заедно, доказателствата подсказват, че инхибирането на РААС може да помогне за намаляване на фрактурния риск чрез подобряване на костния състав и структура. Въпреки тези данни, клиничните проучвания за оценка въздействието на ACEI върху калциево-фосфорния метаболизъм и костната маса са противоречиви. Townsend и съавт. (1990) например не откриват промени в параметрите на калциевия метаболизъм при включване на каптоприл (82). В 12-седмично проучване с квинаприл Puig и съавт. (1994) отчитат обаче намаляване на калциурия с 15% (83), но в анализа липсва оценка на костната маса или други параметри на калциево-фосфорния метаболизъм. От друга страна, Perez-Castrillón и съавт. (2003) оценяват въздействието на два ACEI (квинаприл и еналаприл) в продължение на 52 седмици при мъже и жени с АХ. Авторите не наблюдават промени в костната маса, спрямо общата популация, но отчетени благоприятни метаболитни ефекти. След една година лечение нивата на калция в кръвта са по-високи, а калциурията намалява (78). При добавяне на тиазиден диуретик се установява засилване на ефекта. В друго проспективно кохортно проучване (2006), включващо 50 жени в постменопаузална възраст с хипертония, е установено обаче, че ACEI фозиноприл предотвратява загубата на КМП на ниво лумбални прешлени и бедрена шийка в сравнение с нелекувани контроли (84). Проучване от Китай (2006) с 3887 лица (1929 жени и 1958 мъже) показа аналогично, че използването на ACEI е независимо свързано с по-висока КМП на ниво бедро при жените и по-висока КМП на всички скелетни места при мъжете. Връзката се запазва и след коригиран анализ, включващ други антихипертензивни медикаменти, остеопороза, сърдечно-съдови рискови фактори и начина на живот (85). Някои автори отчитат и благоприятен ефект по отношение на фрактурите при използване на ACEI за дълъг период от време. Проучване (2006), включващо 124 655 лица с фрактури и 373 962 съответни по възраст контроли, показва, че относителният риск от всякакви фрактури намалява със 7% при употреба на ACEI (86). Метаанализът на 54 проучвания (2006), от които само едно обаче е с ACEI (134 пациенти), също показва значително намаление на фрактурите при употреба на този клас медикаменти (87). От друга страна, проспективно кохортно проучване (2012) при 3494 мъже не потвърждава тези констатации (88). Друг обобщен анализ на Cheng и съавт. (2017) отчита дори повишен риск от фрактури при употреба на

ACEI, като връзката е по-силна при лица >65 години (89).

Блокери на ангиотензиновия рецептор (ARB)

Тези медикаменти могат да имат благоприятно въздействие върху костната маса чрез подобен на ACEI механизъм на действие, свързан с предотвратяване на вредното въздействие на ATII върху костите. Изследване при опитни животни (2001) с лосартан не установява обаче значителни промени в КМП, костното минерално съдържание или морфометричните костни параметри спрямо контролите (90). От друга страна Izu и съавт. (2009) демонстрират при опитни животни значително увеличение на костната маса при прилагане на тип 2 ARB, докато тип 1 ARB не подобряват костната маса (72).

ACEI спрямо ARB

В преобладаващата част от клиничните проучвания се прави директна съпоставка между ACEI и ARB. Експериментално проучване на Bayar и съавт. (2015) показва, че ACEI имат благоприятно въздействие върху зарастването на фрактурите, докато ARB не успяват да демонстрират полезни ефекти (91). От друга страна Kunutsor и съавт. (2017) в популационно проучване, включващо мъже и жени на възраст 53–74 години, не откриват връзка между употребата на ACEI или ARB и риска от фрактури (92). Анализите на други две големи проучвания показват обаче, че употребата на ACEI и ARB е свързана с намален риск от бедрени фрактури (37,93). Едновременно с това са констатирани повишен риск от вертебрални фрактури и намален риск от фрактури на китка при употреба на ACEI (37,94), докато при употреба на ARB се наблюдава намален риск от фрактури на китка и таз (37). Въпреки разнопосочните данни се смята, че ACEI и ARB могат да бъдат полезни за пациенти с хипертония и остеопороза. Безпорно обаче са необходими допълнителни проучвания с по-голям брой пациенти и с по-дълги периоди на проследяване за цялостна оценка на ефектите на ACEI и ARB върху костното здраве.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Независимо от наличието на известни противоречия в литературата за връзката между костното здраве и АХ, се приема, че високите стойности на АН упражняват пагубно въздействие върху костната физиология. Следователно пациентите с хипертония и особено възрастните мъже и жените в постменопаузална възраст следва да бъдат изследвани за остеопороза (1). От друга страна при компрометирано костно здраве следва съпътстващите антихипертензивни медикаменти да бъдат модифицирани, така че да се превантират допълнителната загуба на костна маса. Става ясно, че правилно подбраната антихипертензивна терапия може да бъде полезна и за предотвратяване на евентуални фрактури. Тиазидините диуретици например модулират калциевата хомеостаза и обезпечават пониска уринна екскреция на калций. Следователно този клас медикаменти може да намали риска от счупвания чрез ефекта си върху костната маса. Доказателствата също предполагат, че тиазидните диуретици оказват пряк ефект върху костта, като насърчават костното образуване. От друга страна β-блокерите могат да упражнят своето благоприятно въздействие върху костите, като блокират неблагоприятните ефекти на симпатиковата нервна система върху костната тъкан. Употребата на нитрати се асоциира с намаляване на честотата на фрактурите, тъй като този клас медикаменти имат потенциал да намалят костната резорбция и да увеличат костното образуване по дозозависим начин. Спиронолактонът също има потенциал да запазва КМП и може да бъде свързан с намаляване на фрактурния риск. ACEI и ARB могат да бъдат полезни за пациенти с хипертония и влошено костно здраве, макар че съществуват разнопосочни литературни данни за ефектите им върху калциево-фосфорния метаболизъм и костната маса. Блокерите на калциевите канали изглежда нямат клинично значим ефект върху костите. Бримковите диуретици обаче упражняват негативен ефект върху здравето на костите и са свързани с повишен риск от фрактури.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yang S, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Association between hypertension and fragility fracture: a longitudinal study. Osteoporos Int. 2014; 25: 97–103
2. Do Carmo L, Harrison D.G. Hypertension and osteoporosis: Common pathophysiological mechanisms Medicine in Novel Technology and Devices. 2020; 8: 1000472
3. Harrington F, Murray A, Ford GA. Relationship of baroreflex sensitivity and blood pressure in an older population. J Hypertens. 2000; 18: 1629-23
4. Sarasin FP, Louis-Simonet M, Carballo D, Slema S, Junod AP, Unger FP. Prevalence of orthostatic hypotension among patients presenting with syncope in the ED. Am J Emerg Med. 2002; 20: 497-50

5. Cappuccio FP, Meilahn E, Zmuda JM, Cauley JA. High blood pressure and bone-mineral loss in elderly white women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Lancet. 1999; 354: 971
6. Tsuda K, Nistui I, Masuyama Y. Bone mineral density in women with essential hypertension. Am J Hypertens 2001; 14: 704-707
7. Afghani A, Johnson CA. Resting blood pressure and bone mineral content are inversely related in overweight and obese Hispanic women. Am J Hypertens. 2006; 19: 286–92
8. Yazici S, Yazici M, Korkmaz U, et al. Relationship between blood pressure levels and bone mineral density in postmenopausal Turkish women. *Arch Med Sci*. 2011; 7(2): 264-270
9. Li C, Zeng Y, Tao L, Liu S, Ni Z, Huang Q, Wang Q. Meta-analysis of hypertension and osteoporotic fracture risk in women and men. Osteoporos Int. 2017; 28: 2309–18
10. Ye Z., Lu H., Liu P. Association between essential hypertension and bone mineral density: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017; 8: 68916-68927
11. Maeda S, Miyaki A, Sasai H, Tsujimoto T, So R, Tanaka K. Lifestyle Modification Decreases Arterial Stiffness in Overweight and Obese Men: Dietary Modification vs. Exercise Training. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2015; 25: 69–77
12. Hanley DA, Brown JP, Tenenhouse A, et al. Associations among disease conditions, bone mineral density and prevalent vertebral deformities in men and women 50 years of age and older: Crosssectional results from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 2003; 18: 784-780
13. Javed F, Khan SA, Ayers EW, Aziz EF, Akram MS, Nadkarni GN, et al. Association of hypertension and bone mineral density in an elderly African American female population. J Natl Med Assoc. 2012; 104: 172–8
14. Hijazi N, Alourfi Z. Association between Hypertension, Antihypertensive Drugs, and Osteoporosis in Postmenopausal Syrian Women: A Cross-Sectional Study. Adv Med. 2020; 2020:7014212
15. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs. J Am Geriatr Soc 1999; 47: 40-50
16. Hall TJ, Schaueblin M. Hydrochlorothiazide inhibits osteoclastic bone resorption in vitro. Calcif Tissue Int 1994; 55: 266-268
17. Barry EL, Gesek FA, Kaplan MR, Hebert SC, Friedman PA. Expression of the sodium-chloride cotransporter in osteoblast-like cells: effect of thiazide diuretics. Am J Physiol 1997; 272: C109- C116
18. Lajneusse D, Delalandre A, Guggino SE. Thieazide diuretics affect osteocalcin production in human osteoblasts at the transcription level without afecting vitamin D3 receptors. J Bone Miner Res 2000; 15: 894-901
19. Kurokawa K. The kidney and calcium homeostasis. Kidney Int 1994; 45 (Suppl 4): S97-S105
20. Heidrich FE, Stergachis A, Gross KM. Diuretic drug use and the risk for hip fracture. Ann Intern Med 1991; 115: 1-6
21. Wasnich R, Davis J, Ross P, Vogel J. Effect of thiazide on rates of bone mineral loss: a longitudinal study. BMJ 1990; 301: 1303-1305
22. Wasnich R.D, Davis J.W, He Y.F, Petrovich H, Ross P.D. A randomized, double-masked, placebo-controlled trial of chlorthalidone and bone loss in elderly women. Osteoporos. Int. 1995; 5: 247–251
23. Cauley JA, Cummings SR, Seeley DG et al. Effects of thiazide diuretic therapy on bone mass, fractures and falls. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Ann Intern Med 1993; 118: 666-673
24. Reid IR, Ames RW, Orr-Walker B et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: a randomised controlled trial. Am J Med 2000; 109: 362-370
25. La Croix AZ, Ott S, Ichikawa L, et al. Low-dose HCTZ and preservation of bone mineral density in older adults. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med 2000; 133: 516-526
26. Sigurdsson G, Franzson L. Increased bone mineral density in a population-based group of 70-year-old women on thiazide diuretics, independent of parathyroid hormone levels. J. Intern. Med. 2001; 250: 51–56
27. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Eisman JA. Thiazide diuretics and fractures: Can meta-analysis help ?. J Bone Miner Res 1995; 10: 106-111
28. Schoofs M, Van der Klift M, Hofman A et al. Thiazide diuretic and the risk for hip fracture. Ann Intern Med 2003; 139: 476-482
29. Aung K, Htay T. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. Cochrane Database Syst. Rev. 2011; 10: CD005185
30. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Effects of long-term treatment with loop diuretics on bone mineral density, calcitropic hormones and bone turnover. J. Intern. Med. 2005; 257: 176–184
31. Elmgreen J, Tougaard L, Leth A, Christensen. M.S. Elevated serum parathyroid hormone concentration during treatment with high ceiling diuretics. Eur. J. Clin. Pharmacol. 1980; 18: 363–364

32. Lim L.S, Fink H.A, Blackwell T, Taylor B.C, Ensrud K.E. Loop diuretic use and rates of hip bone loss and risk of falls and fractures in older women. J. Am. Geriatr. Soc. 2009; 57: 855–862

33. Lim L.S, Fink H.A, Kuskowski M.A, Taylor B.C, Schousboe J.T, Ensrud K.E. Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men: the osteoporotic fractures in men study. Arch. Intern. Med. 2008: 168: 735–740

34. Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Loop diuretics increase bone turnover and decrease BMD in osteopenic postmenopausal women: results from a randomized controlled study with bumetanide. J. Bone Miner. Res. 2006; 21: 163–170

35. Rejnmark L, Vestergaard P, Pedersen R.A, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Dose-effect relations of loop- and thiazide-diuretics on calcium homeostasis: a randomized, doubleblinded Latin-square multiple cross-over study in postmenopausa osteopenic women. Eur. J. Clin. Invest. 2003: 33: 41–50

36. Arampatzis S, Gaetcke L.M, Funk G.C, Schwarz C, Mohaupt M, Zimmermann H, et al. Diuretic-induced hyponatremia and osteoporotic fractures in patients admitted to the emergency department. Maturitas. 2013; 75: 81–86

37. Solomon DH, Mogun H, Garneau K, Fischer MA. Risk of fractures in older adults using antihypertensive medications. J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res. 2011; 26(7): 1561–7

38. Law P.H, Sun Y, Bhattacharya S., Chhokar V.S, Weber K.T. Diuretics and bone loss in rats with aldosteronism. J. Am. Coll. Cardiol. 2005; 46: 142–146

39. Salcuni A.S, Palmieri S, Carnevale V, Morelli V, Battista C, Guarnieri V, et al. Bone involvement in aldosteronism. J. Bone Miner Res. 2012; 27: 2217–2222

40. Ceccoli L, Ronconi V, Giovannini L, Marcheggiani M, Turchi M, Boscaro M, et al. Bone health and aldosterone excess. Osteoporos Int. 2013; 24(11): 2801–2807

41. Carbone L.D, Cross J.D, Raza S.H, Bush A.J, Sepanski R.J, Dhawan S, et al. Fracture risk in men with congestive heart failure risk reduction with spironolactone. J. Am. Coll. Cardiol. 2008; 52: 135–138

42. Togari A. Adrenergic regulation of bone metabolism: possible involvement of sympathetic innervation of osteoblastic and osteoclastic cells. Microsc Res Tech 2002; 58: 77-84

43. Takeda S, Elefteriou F Karsenty G et al. Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. Cell 2002; 111: 305- 317

44. Kondo A, Togari A. In vivo stimulation of sympathetic nervous system modulates osteoblastic activity in mouse calvaria. Am J Physiol Endocrinol Metab 2003; 285: E661-667

45. Hill E.L, Turner R, Elde R. Effects of neonatal sympathectomy and capsaicin treatment on bone remodeling in rats. Neuroscience 1991; 44: 747–755

46. Huang H.H, Brennan T.C, Muir M.M, Mason R.S. Functional alpha1- and beta2-adrenergic receptors in human osteoblasts. J. Cell. Physiol. 2009; 220: 267–275

47. Rodrigues W.F, Madeira M.F, da Silva T.A, Clemente-Napimoga J.T, Miguel C.B, Dias-da-Silva V.J, et al. Low dose of propranolol downmodulates bone resorption by inhibiting inflammation and osteoclast differentiation. Br. J. Pharmacol. 2012; 165: 2140–2151

48. Pasco JA, Henry MJ, Sanders KM, Kotowicz MA, Seeman E, Nicholson GC. b- adrenergic blockers reduce the risk of fracture partly by increasing bone mineral density: Geelong Osteoporosis Study. J Bone Miner Res 2004; 19: 19-24

49. Schlienger RG, Kraenzlin ME, Jick SS, Meier CR. Use of bblockers and risk of fractures. JAMA 2004; 292: 1326-1332

50. 55. S. Yang, N.D. Nguyen, J.R. Center, J.A. Eisman, T.V. Nguyen, Association between beta-blocker use and fracture risk: the Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study. Bone 48, 451–45 (2011)

51. 56. H.J. Song, J. Lee, Y.J. Kim, S.Y. Jung, H.J. Kim, N.K. Choi, B.J. Park, b1 selectivity of b-blockers and reduced risk of fractures in elderly hypertension patients. Bone 51, 1008–1015 (2012)

52. Yang S, Nguyen N.D, Eisman J.A, Nguyen T.V. Association between beta-blockers and fracture risk: a Bayesian meta-analysis. Bone 2012; 51: 969–974

53. Toulis K.A, Hemming K, Stergianos S, Nirantharakumar K, Bilezikian J.P. b-Adrenergic receptor antagonists and fracture risk: a meta-analysis of selectivity, gender, and site-specific effects. Osteoporos Int. (2013). doi:10.1007/s00198-013-2498-z

54. Gradosova I, Zivna H, Palicka V, Hubena S, Svejkovska K, Zivny P. Protective effect of amlodipine on rat bone tissue after orchidectomy. Pharmacology. 2012; 89: 37–43

55. Ushijima K, Liu Y, Maekawa T, Ishikawa E, Motosugi Y, Ando H, et al. Protective effect of amlodipine against osteoporosis in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Eur. J. Pharmacol. 2010; 635: 227–230

56. Kosaka N, Uchii M. Effect of benidipine hydrochloride, a dihydropyridine-type calcium antagonist, on the function of mouse osteoblastic cells. Calcif. Tissue Int. 1998; 62: 554–556

57. Duriez J, Flautre B, Blary MC, Hardouin P. Effects of the calcium channel blocker nifedipine on epiphyseal growth plate and bone turnover: A study in rabbit. Calcif Tissue Int. 1993; 52:120–4

58. Halici Z, Borekci B, Ozdemir Y, Cadirci E, Suleyman H. Protective effects of amlodipine and lacidipine on ovariectomyinduced bone loss in rats. Eur. J. Pharmacol. 2008; 579: 241–245

59. Albers M.M, Johnson W, Vivian V, Jackson R.D. Chronic use of the calcium channel blocker nifedipine has no significant effect on bone metabolism in men. Bone 1991; 12: 39–42

60. Zofkova´ I, Kancheva R.L, The effect of nifedipine on serum parathyroid hormone and calcitonin in postmenopausal women. Life Sci. 1995; 57: 1087–1096

61. Zacharieva S, Shigarminova R, Nachev E et al. Effect of amlodipine and hormone replacement therapy on blood pressure and bone markers in menopause. Methods Find Exp Clin Pharmacol 2003; 25: 209-213

62. Ay S.A., Karaman M.,Cakar M, Balta S, Arslan E, Bulucu F, et al. Amlodipine increases vitamin D levels more than valsartan in newly diagnosed hypertensive patients: pointing to an additional effect on bone metabolism or a novel marker of inflammation? Ren. Fail. 2013; 35: 691–696

63. Fagher B, Hennigsen N, Hulthen L, Katzman P, Thulin T. Antihypertensive and renal effects of enalapril and slow-release verapamil in essential hypertension. Eur J Clin Pharmacol 1990 (Suppl 12): 41S-43S

64. Perezcastrillon JL, Justo I, Sanzcantalapiedra A, Pueyo C, Hernandez G, Duenas A. Effect of the Antihypertensive Treatment on the Bone Mineral Density and Osteoporotic Fracture. Curr Hypertens Rev. 2005; 1:61–66

65. Matta C, Zákány R, Mobasheri A. Voltage-dependent calcium channels in chondrocytes: roles in health and disease. Curr Rheumatol Rep. 2015; 17:43

66. Ralston S.H, Todd D, Helfrich M, Benjamin N, Grabowski P.S. Human osteoblast-like cells produce nitric oxide and express inducible nitric oxide synthase. Endocrinology. 1994; 135: 330–336

67. Lo¨wik C.W, Nibbering P.H, van de Ruit M, Papapoulos S.E. Inducible production of nitric oxide in osteoblast-like cells and in fetal mouse bone explants is associated with suppression of osteoclastic bone resorption. J. Clin. Invest. 1994; 93: 1465–1472

68. Hukkanen M, Platts L.A, Lawes T, Girgis S.I, Konttinen Y.T, Goodship A.E, et al. Effect of nitric oxide donor nitroglycerin on bone mineral density in a rat model of estrogen deficiency-induced osteopenia. Bone. 2003; 32: 142–149

69. Jamal S.A, Browner W.S, Bauer D.C, Cummings S.R. Intermittent use of nitrates increases bone mineral density: the study of osteoporotic fractures. J. Bone Miner. Res. 1998; 13: 1755–1759

70. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Decreased fracture risk in users of organic nitrates: a nationwide case-control study. J. Bone Miner. Res. 2006; 21: 1811–1817

71. Jamal S.A, Cummings S.R, Hawker G.A. Isosorbide mononitrate increases bone formation and decreases bone resorption in postmenopausal women: a randomized trial. J. Bone Miner. Res. 2004; 19: 1512–1517

72. Izu Y, Mizoguchi F, Kawamata A, et al. Angiotensin II type 2 receptor blockade increases bone mass. J Biol Chem. 2009; 284(8):4857–64

73. Hatton R, Stimpel M, Chambers TJ. Angiotensin II is generated from angiotensin I by bone cells and stimulates osteoclastic bone resorption in vitro. J Endocrinol. 1997; 152(1): 5–10

74. Hiruma Y, Inoue A, Hirose S, Hagiwara H. Angiotensin II stimulates the proliferation of osteoblast-rich populations of cells from rat calvariae. Biochem Biophys Res Commun. 1997; 230(1): 176–8

75. Lamparter S, Kling L, Schrader M, Ziegler R, Pfeilschifter J. Effects of angiotensin II on bone cells in vitro. J Cell Physiol. 1998; 175(1): 89–98

76. Hagiwara H, Hiruma Y, Inoue A, Yamaguchi A, Hirose S. Deceleration by angiotensin II of the differentiation and bone formation of rat calvarial osteoblastic cells. J Endocrinol. 1998;156(3):543–50

77. Grant FD, Mandel SJ, Brown EM, Williams GH, Seely EW. Interrelationships between the renin-angiotensin-aldosterone and calcium homeostatic systems. J Clin Endocrinol Metab 1992; 75: 988-992

78. Perez-Castrillón JL, Justo I, Silva J, et al. Relationship between bone mineral density and angiotensin converting enzyme polymorphism in hypertensive postmenopausal women. Am J Hypertens 2003; 16: 233-235

79. Shimizu H, Nakagami H, Osako MK, et al. Angiotensin II accelerates osteoporosis by activating osteoclasts. FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol. 2008; 22(7): 2465–75

80. Donmez BO, Ozdemir S, Sarikanat M, et al. Effect of angiotensin II type 1 receptor blocker on osteoporotic rat femurs. Pharmacol Rep. 2012; 64(4): 878–88

81. Garcia P, Schwenzer S, Slotta JE, et al. Inhibition of angiotensinconverting enzyme stimulates fracture healing and periosteal callus formation—role of a local renin-angiotensin system. Br J Pharmacol. 2010; 159(8): 1672–80

82. Townsend R, DiPette DJ, Evans RR et al. Effects of calcium channel blockade on calcium homeostasis in mild to moderate essential hypertension. Am J Med Sci 1990; 300: 133-137

83. Puig JC, Mateos FA, Ramos TH, Lavilla MP, Capitan MC, Gil A. Albumin excretion rate and metabolic modifications in patients with essential hipertensión. Effects of two angiotensin

converting enzyme inhibitors. Am J Hypertens 1994; 7: 46-51

84. Garcı´a-Testal A, Monzo´ A, Rabanaque G, Gonza´lez A, Romeu A. Evolution of the bone mass of hypertense menopausal women in treatment with fosinopril. Med. Clin. (Barc). 2006; 127: 692–694

85. Lynn H, Kwok T, Wong S.Y, Woo J, Leung P.C. Angiotensin converting enzyme inhibitor use is associated with higher bone mineral density in elderly Chinese. Bone. 2006; 38: 584–588

86. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Treatment with betablockers, ACE inhibitors, and calcium-channel blockers is associated with a reduced fracture risk: a nationwide case-control study. J. Hypertens. 2006; 24: 581–589

87. Wiens M, Etminan M, Gill S.S, Takkouche B. Effects of antihypertensive drug treatments on fracture outcomes: a metaanalysis of observational studies. J. Intern. Med. 2006; 260: 350–362

88. Kwok T, Leung J, Zhang Y.F, Bauer D, Ensrud K.E, Barrett-Connor E, et al. Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group. Does the use of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers affect bone loss in older men? Osteoporos. Int. 2012; 23: 2159–2167

89. Cheng YZ, Huang ZZ, Shen ZF, et al. ACE inhibitors and the risk of fractures: a meta-analysis of observational studies. Endocrine. 2017;55(3):732–40

90. Broulik PD, Tesar V, Zima T, Jirsa M. Impact of antihypertensive therapy on the skeleton: Effects of enalapril and AT1 receptor antagonist Losartan in female rats. Physiol Res 2001; 50: 335-338

91. Bayar A, Turan A, Gulle K, Akpolat M, Turan I, Turhan E. The effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril and the angiotensin II type 1 receptor blocker Losartan on fracture healing in rats. Clin Invest Med. 2015; 38(4): E164–72

92. Kunutsor S, Blom A, Whitehouse M, Kehoe P, Laukkanen J. Renin-angiotensin system inhibitors and risk of fractures: a prospective cohort study and meta-analysis of published observational cohort studies Eur J Epidemiol. 2017; 32: 947–959

93. Ruths S, Bakken MS, Ranhoff AH, Hunskaar S, Engesaeter LB, Engeland A. Risk of hip fracture among older people using antihypertensive drugs: a nationwide cohort study. BMC Geriatr. 2015; 15: 153

94. Choi HJ, Park C, Lee YK, Ha YC, Jang S, Shin CS. Risk of fractures in subjects with antihypertensive medications: a nationwide claim study. Int J Cardiol. 2015; 184: 62–7

Адрес за кореспонденция:
Радина Димитрова
Клиника по ендокринология и болести на обмяната
УМБАЛ „Св. Марина" – Варна
Медицински университет – Варна
бул. „Хр. Смирненски" 1
Варна 9010
e-mail: dr.rsd1985@gmail.com