

Osteoporozlu Hastalarda Antihipertansif İlaç Olarak Perindoprilin Kemik Mineral Yoğunluğuna Etkisi

THE EFFECT ON BONE-MINERAL DENSITY OF PERINDOPRIL AS AN ANTIHYPERTENSIVE DRUG IN OSTEOPOROSIS PATIENTS

Dr. Ferda ÖZDEMİR,^a Dr. Nurettin TAŞTEKİN,^a Dr. Coşkun ZATERİ^a

^aFiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, EDİRNE

Özet

Amaç: Bu çalışmada postmenopozal hipertansif kadınlarda antihipertansif olarak kullanılan perindopril (Coversyl, Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü) tedavisinin osteoporoz tedavisi ile birlikte kemik mineral yoğunluğu (KMY)'na etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Çalışma osteoporoz tanısı konularak tedavi verilen 70 hastanın takipleri değerlendirilerek düzenlenmiştir. Postmenopozal osteoporoz ile birlikte hafif-orta hipertansiyonu olan olgulara perindopril (4 mg/gün), alendronat (70 mg/hf) ve kalsiyum (1000 mg/gün) tedavisine başlandı (grup 1; n= 36 hasta). Hipertansiyonu olmayan postmenopozal osteoporoz tanılı hastalar için ise alendronat (70 mg/hf) ve kalsiyum (1000 mg/gün) tedavisi verildi (grup 2; n= 34 hasta). Bir yıllık dönemdeki tedavi programlarına göre tedavi öncesi ve sonrası KMY ölçümü sonuçları değerlendirildi.

Bulgular: Her iki grupta da 1 yıllık tedavi sonrasında KMY sonuçlarında L2-L4, L2 ve L4 vertebra skorlarında anlamlı olarak düzelme gözlemlendi. L3 vertebra skorunda ise grup 1'de anlamlı bir değişiklik görülmezken grup 2'de iyileşme görüldü. Trokanter bölgesindeki KMY skorlarında her iki grupta anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Femur boynu bölgesinde ise sadece grup 2'de anlamlı bir düzelme ile karşılaşıldı. Gruplar arası değerlendirmede ise bir fark gözlemlenmemiştir. (p> 0.05).

Sonuç: Postmenopozal osteoporoz tedavisi alan olgularda, eşlik eden hipertansiyona yönelik perindopril kullanımının 1 yıllık izlemlerinde genel olarak KMY ile ilgili belirgin bir olumsuz etki olmadığı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Postmenopozal osteoporoz, perindopril, kemik yoğunluğu

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:375-379

Abstract

Objective: The purpose of this study was to investigate the effect on bone-mineral density (BMD) of perindopril as an antihypertensive treatment in conjunction with osteoporosis treatment in hypertensive postmenopausal women.

Material and Methods: Seventy postmenopausal women treated with alendronate were enrolled in this study. Menopausal women with osteoporosis and mild or moderate hypertension were administered perindopril 4 mg/day, alendronate 70 mg/week and calcium 1000 mg/day (group 1; n= 36 patients). The other group consisted of postmenopausal women without hypertension treated by alendronate 70 mg/week and calcium 1000 mg/day (group 2; n= 34 patients). BMD of patients was evaluated before and after 1 year of treatment.

Results: BMD results suggested significant improvements in L2-L4, L2 and L4 scores in both groups after 1 year of treatment. For the L3 score, although there was no difference in group 1, improvement was detected in group 2. In the trochanter region, we did not observe a significant improvement in any group; however, significant improvement was detected in the femur neck only in group 2. There was no significant difference in BMD values between the two groups after treatment (p> 0.05).

Conclusion: In conclusion, according to the results of 1-year treatment, the use of perindopril for concurrent hypertension in patients using alendronate for postmenopausal osteoporosis does not have a clear negative effect on BMD values.

Key Words: Osteoporosis, postmenopausal, perindopril, bone density

Düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulmasına bağlı olarak kemik kırılma oranının artması ile karakter-

ize sistemik bir iskelet hastalığı olan osteoporoz, uzayan yaşam süresi nedeniyle önemli bir halk sağlığı problemi olarak görülmektedir.^{1,2} İlerleyen yaşla birlikte postmenopozal dönemdeki kadınlarda sistemik rahatsızlıklar ön plana çıkmaya başlar ve bununla birlikte ilaç kullanımı artar. Postmenopozal hipertansif hastalarda ortaya çıkan hipertansiyona bağlı olarak ilaç kullanımı sıklığı artar. Hipertansif kadın hastalarda hipertansiyonun kontrolünde kalsiyum kanal blokerleri (%16),

Geliş Tarihi/Received: 10.06.2005

Kabul Tarihi/Accepted: 10.04.2006

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ferda ÖZDEMİR
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon AD, EDİRNE
ferdadr@yahoo.com

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

anjyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (%14), beta blokerler (%9) ve diüretik (%14) kullanımları bildirilmiştir.³

Hipertansiyon ve osteoporoz klinik olarak sessiz seyreden hastalıklardır. Finansal ve sosyal maliyetleri değerlendirildiğinde hipertansiyonda vasküler rahatsızlıklar, osteoporozda ise kırıklar açısından önemli sorunlar ortaya çıkarmaktadır. Her iki rahatsızlık arasında bir ilişki araştırılacak olduğunda net olarak bir şey söylenememekle birlikte hücre-dışı kalsiyum metabolizmasıyla ilişkili oldukları bilinmektedir.⁴ Her iki hastalığa da yönelik birçok tedavi seçeneği bulunmakta ve çoğu zamanda birlikte kullanımı gerekmektedir.

Bu çalışmada, postmenopozal osteoporoz hastalarında osteoporoz tedavisinin yanında antihipertansif olarak kullanılan perindopril (Coversyl, Anjyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü) tedavisinin KMY üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışmaya Haziran 2001-Aralık 2003 tarihleri arasında Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Osteoporoz Polikliniğine başvuran ve postmenopozal osteoporoz tanısı alan 80 hasta ile başlandı. Çalışmaya menopoz süresi en az 5 yıl olan 48-65 yaş arası postmenopozal dönemde, Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre lomber veya femoral bölgede osteoporozu olan, dorsal ve lomber direkt grafilerinde makrofraktür gözlenmeyen kadınlar dahil edildi.⁵ Çalışmaya alınan hastalar hipertansiyon tanısına göre 2 gruba ayrıldı. Hipertansiyon tanısı alan hastalardan sadece perindopril tedavisi önerilenler çalışmaya katıldı. Grup 1'de postmenopozal osteoporoz ve hafif-orta hipertansiyon tedavisi için perindopril (4 mg/gün), alendronat (70 mg/hf) ve kalsiyum (1000 mg/gün) başlanan 40 hasta, grup 2'de ise postmenopozal osteoporoz için alendronat (70 mg/hf) ve kalsiyum (1000 mg/gün) tedavisi başlanan 40 hasta mevcuttu. Grup 1'deki hastalardan 3'ü antihipertansif ilaç dozu artırıldığı ve 1 tanesi takiplerini sonlandıramadığı için, grup 2'de takip edilen hastalardan 4'ü ilaca bağlı gastrointestinal sistem yakınmaları ne-

deniyle ve 2'si takiplerine devam edemediği için çalışma dışı bırakılmıştır.

Karaciğer ve böbrek hastalığı olmayan, kalsiyum ve kemik metabolizması bozukluğu yapacak ilaç kullanmayan ve başka sistemik bir hastalığı (inflamatuar romatizmal hastalık, endokrin, KOAH, malignite vb.) olmayan postmenopozal osteoporozlu hastalar çalışmaya alındı. Hastaların osteoporoz ve hipertansiyon ilacı dışında düzenli olarak kullandıkları bir tedavi programları mevcut değildi.

Hastaların Norland DPX DEXA cihazı ile çekilen lomber (L2-4, L2, L3, L4) ve femur (boyun, trokanter) KMY değerleri (t değeri ve g/cm²) belirlendi. Yapılan KMY ölçümlerinde Dünya Sağlık Örgütü'ne göre postmenopozal kadınlarda "kırık riski taşıyan osteoporoz" tanımı alan t değeri, -2.5 ve altında olanlar ve bir bölgede bu değere sahip olgular osteoporoz olarak belirlendi.⁶ Bu nedenle hastaların KMY değerlendirmesinde t değeri (kemik kütesinin genç erişkin referans popülasyonun ortalama doruk kemik kütesi ile kıyaslamasının standart sapma olarak tanımlanması) kullanıldı. Hastaların 1 yıllık tedavi programları sonucunda kontrol KMY değerleri alındı. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası yapılan laboratuvar değerlendirmesinde 24 saatlik idrar atılım, kan kalsiyum, fosfor, magnezyum ve alkalin fosfataz değerleri kontrol edildi. Altı aylık dönemde rutin kontrolleri yapıldı ve ilaç kullanımı ile ilgili problemleri olup olmadığı sorgulandı.

İstatistik yöntemi olarak SPSS 11.0 Windows programı kullanıldı. İstatistiksel verilerden normal dağılım göstermeyen "menapoz süresi" verileri bağımlı örnekler için Wilcoxon signed ranks test ile değerlendirildi. Diğer veriler normal dağılıma uygunluk gösterdiği için Student t testi ile değerlendirildi.

Bulgular

Hastaların yaş, menopoz yaşı, menopoz süresi ve vücut kitle indeksi (VKİ) değerlerinin ortalamaları Tablo 1'de gösterilmiştir (Tablo 1). Her iki gruba ait hastaların yaş, menopoz yaşı, menopoz süreleri ve VKİ değerleri arasında anlamlı bir fark mevcut değildi (p> 0.05).

Tablo 1. Yaş, menopoz süresi, menopoz yaşı ve VKİ değerleri.

	Grup 1 (n= 36)	Grup 2 (n= 34)	P
Yaş (yıl)	58.16 ± 2.43	56.44 ± 3.47	0.162
Menopoz süresi (yıl)	11.88 ± 5.69	9.14 ± 5.63	0.385
Menopoz yaşı (yıl)	46.75 ± 6.03	46.02 ± 5.90	0.887
VKI (boy/cm ²)	28.94 ± 4.10	26.84 ± 3.29	0.084

Grupların başlangıç “KMY t değerleri” arasında anlamlı bir fark gözlemlenmedi.

Lomber bölge incelendiğinde; “KMY t değerleri” grup 1’de L2-L4, L2, L4 vertebra değerlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlıydı (L2-4 için t= -2.40, p= 0.02; L2 için t= -2.85, p= 0.01; L4 için t= -2.35, p= 0.03). Grup 2’de L2-4, L2, L3 ve L4’te anlamlı değişim mevcuttu (L2-4 için t= -4.43, p= 0.01; L2 için t= -2.10 p= 0.04; L3 için t= -3.75, p= 0.01; L4 için t= -2.39, p= 0.02) (Tablo 2 ve Tablo 3).

Her iki gruptaki hastaların kalça “KMY t değerleri” incelendiğinde trokanter bölgesinde

KMY ölçümüne yansıyan anlamlı bir düzelmeye rastlanmadı (p> 0.05). Femur boynu “KMY t değerlerinde” antihipertansif kullanan osteoporozlu hastalarda anlamlı bir iyileşme tespit edilemezken (p> 0.05) hipertansiyonu olmayan osteoporozlu grupta anlamlı bir iyileşme ile karşılaştık (Femur boynu için t= -4.45, p= 0.01) (Tablo 4 ve Tablo 5).

Her iki grubun “KMY t değerleri” üzerinden tedaviye yanıtı birbirleriyle değerlendirildiğinde anlamlı bir fark bulunamadı (p> 0.05).

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası yapılan laboratuvar değerlendirmesi sonucunda 24 saatlik idrar atılım, kan kalsiyum, fosfor, magnezyum ve alkalin fosfataz değerlerinde anlamlı bir değişime rastlanmamıştır (p> 0.05) (Tablo 6).

Tartışma

Uzayan yaşam süresi nedeniyle kişilerin yaş ile birlikte sistemik hastalıklarla karşılaşma olasılıkları artar. Karşılaştıkları bu hastalıklar da birçok ilacı birlikte kullanım zorunluluğunu beraberinde getirir. Postmenopozal osteoporozlu hastalar osteoporoz

Tablo 2. Hipertansif postmenopozal osteoporozlu hastalar ile postmenopozal osteoporozlu hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lomber vertebra KMY değerleri (t-değeri).

Gruplar	Tedavi Öncesi (t değeri)				Tedavi Sonrası (t değeri)				p (grup içi)
	L2-L4	L2	L3	L4	L2-L4	L2	L3	L4	
Grup I	-2.31 ± 1.29	-2.76 ± 1.38	-2.20 ± 1.26	-1.94 ± 1.39	-2.18 ± 1.37	-2.60 ± 1.40	-2.10 ± 1.41	-1.80 ± 1.44	0.022 ¹ -0.007 ² 0.163 ³ -0.025 ⁴
Grup II	-2.38 ± 1.52	-2.65 ± 1.42	-2.24 ± 1.55	-2.18 ± 1.60	-2.13 ± 1.40	-2.29 ± 1.61	-1.98 ± 1.44	-1.73 ± 1.68	0.001 ¹ -0.042 ² 0.001 ³ -0.023 ⁴
p (gruplararası)	0.836	0.746	0.899	0.492	0.875	0.391	0.737	0.866	

¹: L2-L4, ²: L2, ³: L3, ⁴: L4

Tablo 3. Hipertansif postmenopozal osteoporozlu hastalar ile postmenopozal osteoporozlu hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası lomber vertebra KMY değerleri (gr/cm²).

Gruplar	Tedavi Öncesi (gr/cm ²)				Tedavi Sonrası (gr/cm ²)				p (grup içi)
	L2-L4	L2	L3	L4	L2-L4	L2	L3	L4	
Grup I	0.84 ± 0.16	0.81 ± 0.16	0.84 ± 0.16	0.84 ± 0.16	0.85 ± 0.16	0.82 ± 0.17	0.85 ± 0.17	0.85 ± 0.17	0.060 ¹ -0.028 ² 0.109 ³ -0.069 ⁴
Grup II	0.80 ± 0.17	0.81 ± 0.15	0.83 ± 0.18	0.83 ± 0.18	0.85 ± 0.16	0.83 ± 0.14	0.85 ± 0.17	0.85 ± 0.17	0.001 ¹ -0.010 ² 0.001 ³ -0.098 ⁴
p (gruplararası)	0.440	0.924	0.982	0.615	0.986	0.817	0.931	0.685	

¹: L2-L4, ²: L2, ³: L3, ⁴: L4

Tablo 4. Hipertansif postmenopozal osteoporozlu hastalar ile postmenopozal osteoporozlu hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası femur KMY değerleri (t-skoru).

Gruplar	Tedavi öncesi (t değeri)		Tedavi sonrası (t değeri)		p (grup içi)
	Femur boyun	Trokanter	Femur boyun	Trokanter	
Grup I	-1.58 ± 0.93	-1.45 ± 1.18	-1.60 ± 0.92	-1.62 ± 0.91	0.713 ⁵ 0.411 ⁶ □
Grup II	-1.51 ± 0.74	-1.60 ± 0.59	-1.38 ± 0.73	-1.51 ± 0.45	0.001 ⁵ 0.222 ⁶ □
p (gruplararası)	0.724	0.502	0.273	0.526	

⁵: Femur boyun, ⁶: Trokanter

Tablo 5. Hipertansif postmenopozal osteoporozlu hastalar ile postmenopozal osteoporozlu hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası femur KMY değerleri (gr/cm²).

Gruplar	Tedavi Öncesi (gr/cm ²)		Tedavi Sonrası (gr/cm ²)		p (grup içi)
	Femur boyun	Trokanter	Femur boyun	Trokanter	
Grup I	0.71 ± 0.09	0.59 ± 0.10	0.71 ± 0.11	0.59 ± 0.09	0.767 ⁵ 0.552 ⁶
Grup II	0.72 ± 0.09	0.60 ± 0.07	0.74 ± 0.09	0.61 ± 0.06	0.001 ⁵ 0.222 ⁶
p (gruplararası)	0.578	0.540	0.209	0.456	

⁵: Femur boyun, ⁶: Trokanter

Tablo 6. Hipertansif postmenopozal osteoporozlu hastalar ile postmenopozal osteoporozlu hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrası laboratuvar değerleri.

Gruplar	Tedavi Öncesi (gr/cm ²)					Tedavi Sonrası (gr/cm ²)					p (Grup içi)
	İdrar Ca atılımı (mg/24sa)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Mg (mg/dL)	ALP (unit/l)	İdrar Ca atılımı (mg/24sa)	Ca (mg/dL)	P (mg/dL)	Mg (mg/dL)	ALP (unit/l)	
Grup I	171.65 ± 121.63	9.64 ± 0.60	3.12 ± 0.53	1.98 ± 0.17	57.78 ± 21.50	190.23 ± 120.15	9.69 ± 0.51	3.59 ± 0.60	2.01 ± 0.18	58.58 ± 21.54	0.094 ⁷ -0.353 ⁸ 0.056 ⁹ -0.264 ¹⁰ 0.467 ¹¹
Grup II	178.83 ± 134.81	9.67 ± 0.53	3.09 ± 0.48	1.98 ± 0.26	51.11 ± 15.54	161.64 ± 74.17	9.58 ± 0.43	3.40 ± 0.54	2.03 ± 0.22	51.44 ± 13.68	0.327 ⁷ -0.100 ⁸ 0.059 ⁹ -0.175 ¹⁰ 0.824 ¹¹
p (gruplararası)	0.215	0.832	0.745	0.930	0.141	0.233	0.314	0.166	0.639	0.101	

⁷: İdrar Ca atılımı ⁸: Ca ⁹: P ¹⁰: Mg ¹¹: ALP

tedavisini kullandıkları dönemde başka ilaç kombinasyonları da kullanma sorunu ile karşılaşmaktadır.

Hipertansif hasta gruplarındaki postmenopozal kadınlarda kullanılan tiazid grubu diüretik ilaçların kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı, fraktür riskini 1/3 oranında azalttığını gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu artış üriner kalsiyum atılımındaki azalma ve intrasellüler kalsiyum regülasyonu üzerindeki etkiye bağlanmaktadır.⁷⁻¹⁰ Bu çalışmada

antihipertansif olarak kullanılan perindopril tedavisinin de KMY üzerine etkisi olup olmadığı tedavi gören postmenopozal osteoporozlu kadınlarda araştırıldı.

Hipertansiyon varlığının tek başına bir osteopeni riski taşıması nedeniyle antihipertansif ilaç kullanımı bu riski azaltma açısından da olumlu etkide bulunabilir. Çalışmamızı oluşturan kadın grubunda başlangıç KMY değerleri arasında an-

lamalı bir fark gözlemlenmemiştir. Ancak bu durum birçok faktörün biraraya gelmesi ile menopoz sonrası belirginleşen osteoporoz olgularında, tek başına hipertansiyonun kadınlarda osteoporoz için risk faktörü olmadığı anlamına gelmemelidir.

Perez-Castrillon ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada hipertansif postmenopozal kadınlarda "Angiotensin Converting Enzyme (ACE)" polimorfizminin KMY ile ilişkili olabileceği iddia edilmiştir.¹¹ Aynı çalışma grubunun diğer çalışmalarında, hipertansiyon ile KMY arasında bir ilişki tespit edemediklerini belirtmişlerdir.¹² Bu çalışma grubunun bir başka çalışmasında ise quinapril, quinapril-hidroklortiazid ve enapril tedavileri alan hipertansif kişilerde kemik dokuya etki ve ACE polimorfizmi araştırılmıştır. Sonuç olarak, ACE inhibitörlerinin KMY ve kalsiyum metabolizmasına faydalı etkilerinin olabileceği gösterilmiştir.⁴ Çalışmamızda perindopril tedavisi ile osteoporoz tedavisinin birlikte kullanımında lomber bölgede sadece L3 vertebra skorunda, kalça bölgesinde ise femur boyun skorlarında olumsuz bir etki olduğu görülmüştür. Bu etkinin daha net bir şekilde ortaya konulması için daha çok olgu ve daha uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır.

Zacharieva ve ark. amlodipine ve hormon replasman tedavisinin kan basıncı ve kemik biyokimyasal belirteçlerinin etkisini araştırmışlardır. Sekiz haftalık tek amlodipine ve hormon replasman tedavisi kombinasyonlu amlodipine tedavileri kıyaslanmış ve sonuçta tek başına kullanım ile kombinasyon kullanımının kemik metabolizmasında farklı bir etki oluşmadığı gösterilmiştir.¹³ Çalışmamızda kemik biyokimyasal belirteçleri değerlendirilememiştir. Bu da çalışmamızı sınırlandıran bir nokta olabilir.

Belli bir yaşa gelen hasta gruplarında birçok ilaç tedavisinin birlikte kullanımı ile tedavi programlarından beklenen yanıtlarda sapmaların olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle tedavi programları belirlenirken en uygun ve birbirine en az olumsuz etki eden ilaç gruplarını tespit etme zorunluluğumuz vardır. Çalışmamızın sonuçlarında her iki grubun KMY değerleri üzerine etkisinin anlamlı olmadığı gözlemlendi. Bu sonuç hipertansif postmenopozal osteoporozlu kadınlarda

osteoporoz tedavisini olumsuz yönde etkilemeyen bir seçenek olarak perindopril tedavisinin önerilebileceğini gösterebilir. Yine de postmenopozal osteoporozlu hipertansif hastalarda uygun tedavi seçenekleri açısından daha uzun süreli ve farklı kombinasyon tedavilerini değerlendirmek için birçok çalışma programına ihtiyacımız vardır.

KAYNAKLAR

1. Eryavuz Sarıdoğan M. Osteoporozun tanımı, sınıflandırması ve epidemiyolojik çalışmalar. *Türkiye Klinikleri J PMR & R* 2002;2:1-10.
2. Heaney RP. Nutrition and risk for osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. *Osteoporosis*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 2001. p.669-700.
3. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: Baseline data from the Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000;36:780-9.
4. Perez-Castrillon JL, Silva J, Justo I, et al. Effect of quinapril, quinapril-hydrochlorothiazide, and enalapril on the bone mass of hypertensive subjects: Relationship with angiotensin converting enzyme polymorphisms. *Am J Hypertens* 2003;16:453-9
5. Marcus R. The Nature of osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, eds. *Osteoporosis*. 2nd ed. San Diego: Academic Press; 1996. p.647-59.
6. Gökçe Kutsal Y. Osteoporozda görüntüleme yöntemleri ve histomorfometri. *Osteoporoz*. İstanbul: Sinangil Matbaası; 1998. s.81-103.
7. Adams JS, Song CF, Kantorovich V. Rapid recovery of bone mass in hypercalciuric, osteoporotic men treated with hydrochlorothiazide. *Ann Intern Med* 1999;130:658-60.
8. LaCroix AZ, Ott SM, Ichikawa L, Scholes D, Barlow WE. Low-dose hydrochlorothiazide and preservation of bone mineral density in older adults. *Ann Intern Med* 2000;133:516-26.
9. 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;272:109-16.
10. Reid IR, Ames RW, Orr-Walker BJ, et al. Hydrochlorothiazide reduces loss of cortical bone in normal postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Am J Med* 2000;109:362-70.
11. Perez-Castrillon 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;16:233-5.
12. Perez-Castrillon JL, Justo I, Silva J, et al. Bone mass and bone modelling markers in hypertensive postmenopausal women. *J Hum Hypertens* 2003;17:107-10.
13. 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;25:209-13.