

МЕНОПАУЗА И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК

Д.А. Аничков, Н.А. Шостак

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова
Российского государственного медицинского университета

А.Д. Журавлева

Гинекологическое отделение,
Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова, Москва

Менопауза и сердечно-сосудистый риск

Д.А. Аничков, Н.А. Шостак, А.Д. Журавлева.

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова, Российский государственный медицинский университет, Москва.

Гинекологическое отделение, Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова, Москва.

В обзоре рассмотрена роль менопаузы как фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний. Влияние менопаузы на сердечно-сосудистую систему может быть опосредовано перераспределением жировой ткани, метаболическими, гемодинамическими и провоспалительными изменениями, а также прямыми эффектами дефицита эстрогенов на артериальную стенку. Коррекция факторов риска у женщин в постменопаузе должна проводиться с помощью изменения образа жизни, липидснижающей и антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: менопауза, сердечно-сосудистые факторы риска, модификация образа жизни, фармакологическое лечение.

РФК 2005;1:37-42

Menopause and cardiovascular risk

Anichkov D.A., Shostak N.A., Zhuravleva A.D. Therapy Department named after Nesterov, Russian State Medical University, Moscow. Gynecology department, Hospital N1 named after Pirogov, Moscow.

A role of menopause as a cardiovascular risk factor is reviewed. Menopause influence on the cardiovascular system may be mediated by body fat re-allocation, metabolic, hemodynamic and pro-inflammatory changes. Besides, estrogen deprivation has a direct effect on the arterial wall. Lifestyle modification, lipid-lowering and antihypertensive treatment should be considered for cardiovascular risk reduction in postmenopausal women.

Key words: Menopause, cardiovascular risk factors, lifestyle modification, pharmacological treatment.

Rational Pharmacother. Cardiol. 2005;1:37-42

Введение

Наступление менопаузы четко ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых заболеваний. По данным Framingham Study, частота острых коронарных событий увеличивается в 12 раз у женщин в постменопаузе по сравнению с женщинами репродуктивного возраста [1]. Ранняя естественная менопауза повышает риск ишемической болезни сердца (ИБС) в 3 раза, в то время как хирургическая менопауза – в 7 раз [2]. В связи с этим своевременная идентификация факторов риска и их коррекция являются первоочередными задачами сердечно-сосудистой профилактики у женщин в постменопаузе [3].

Цель настоящего обзора – суммировать данные о влиянии менопаузы на сердечно-сосудистый риск и рассмотреть возможности профилактики сердечно-сосудистых осложнений у женщин в постменопаузе.

Определение менопаузы. Менопауза определяется как отсутствие менструаций в течение 12 последовательных месяцев, связанное с прекращением функции яичников; средний возраст ее наступления – 51 год [4]. Анамнестические сведения являются наиболее достоверным критерием менопаузы, так как

концентрация эстриола и фолликуло-стимулирующего гормона широко варьирует в период перименопаузы. В свою очередь, перименопауза – период нерегулярных менструаций и гормональной нестабильности, продолжающийся в среднем 4 года и заканчивающийся через год после последней менструации [5]. От термина «климактерический синдром», традиционно используемого для описания симптомов, ассоциированных с менопаузой, настоятельно рекомендуется воздерживаться, так как он может включать в себя пременопаузу, момент наступления менопаузы и значительную часть постменопаузы [5]. Наиболее характерными для перименопаузы симптомами являются приливы, которые обычно начинаются за 1-2 года до менопаузы и сохраняются от 6 мес до 5 лет. Причиной приливов считается дисфункция центров терморегуляции, связанная с колебанием уровня эстрогенов в крови [6].

Рост сердечно-сосудистого риска может быть опосредован перераспределением жировой ткани, метаболическими, гемодинамическими и провоспалительными изменениями, ассоциированными с менопаузой. Кроме того, дефицит эстрогенов оказывает прямое влияние на сосудистую стенку.

Перераспределение жировой ткани в период менопаузы

Висцеральное, или абдоминальное, ожирение рассматривается сегодня как основа метаболических нарушений, ассоциированных с наступлением менопаузы [7]. Дефицит эстрогенов приводит к изменению типа распределения жировой ткани с периферического (глютеофemorального), характерного для женщин в пременопаузе, на центральный (абдоминально-висцеральный), более характерный для мужчин. Накопление абдоминальной жировой ткани, в свою очередь, приводит к инсулинорезистентности с компенсаторной гиперинсулинемией, повышению синтеза липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печени, повышению уровня триглицеридов (ТГ) и снижению уровня холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а также к повышению артериального давления (АД). В конечном итоге формируется клиническая картина менопаузального метаболического синдрома [7,8].

В пользу этой гипотезы свидетельствуют результаты нескольких исследований. Так, было показано, у женщин с артериальной гипертензией и ожирением в постменопаузе количество висцеральной жировой ткани (по данным ультразвукового исследования) и уровень среднесуточного систолического АД существенно больше, чем у пациенток в пременопаузе [9]. У клинически здоровых женщин в постменопаузе продемонстрирована четкая взаимосвязь объема висцеральной жировой ткани (по данным компьютерной томографии) с чувствительностью тканей к инсулину [10,11], уровнем ТГ [11,12], ХС ЛПВП и глюкозы крови натощак [12]. Гиперинсулинемия у здоровых женщин в постменопаузе четко коррелирует также с антропометрическими показателями центрального ожирения [13,14]. Таким образом, перераспределение жировой ткани, ассоциированное с наступлением менопаузы, значительно увеличивает риск развития метаболических нарушений и сердечно-сосудистых осложнений.

Метаболические нарушения, связанные с менопаузой

Нарушения липидного обмена. Наступление менопаузы ассоциируется с атерогенными сдвигами в липидном профиле сыворотки крови: увеличением общего ХС, ТГ и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижением уровня холестерина ЛПВП [7, 15]. Уровень холестерина ЛПНП у женщин в постменопаузе выше, чем у мужчин соответствующего возраста [16]. Являются ли эти изменения прямым следствием дефицита эстрогенов, окончательно не ясно. По данным рандомизированных исследований, терапия эстрогенами приводит к увеличению

уровня ХС ЛПВП и снижению – ХС ЛПНП [17,18]. Недавнее одномоментное исследование продемонстрировало, что у женщин в постменопаузе, применяющих заместительную гормональную терапию, уровни общего холестерина, ТГ и холестерина ЛПНП ниже, а холестерина ЛПВП выше, чем у не применяющих [19]. В то же время изменения липидного обмена могут быть вторичны по отношению к перераспределению жировой ткани и снижению чувствительности тканей к инсулину, наблюдающимся в постменопаузе [7,16].

Инсулинорезистентность и нарушения обмена глюкозы. Исследование с применением эугликемического клэмп-теста у больных артериальной гипертензией продемонстрировало, что женщины в постменопаузе более инсулинорезистентны, чем женщины в пременопаузе, в сравнении с мужчинами соответствующего возраста и с той же степенью ожирения [20]. Инсулинорезистентность у женщин в постменопаузе тесно связана с нарушениями липидного обмена – увеличением уровня ТГ, снижением холестерина ЛПВП натощак и с показателями постпрандиальной липемии (триглицеридами и ремнантными липопротеидами) [21]. Показано также, что у женщин в постменопаузе при наличии артериальной гипертензии уровни глюкозы и инсулина выше, чем у женщин с нормальным АД [22]. При этом наблюдается четкая корреляция показателей гиперинсулинемии и среднесуточного систолического АД [22]. Следовательно, инсулинорезистентность, ассоциированная с наступлением менопаузы, может иметь значение в развитии дислипидемии, артериальной гипертензии и гипергликемии натощак. В то же время есть данные об отсутствии различий в чувствительности к инсулину между женщинами в пре- и постменопаузе, при этом количество висцеральной жировой ткани было выше у женщин в постменопаузе [23].

Гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет (СД) 2 типа как проявления синдрома инсулинорезистентности часто наблюдаются у женщин в постменопаузе [7,24,25]. Вероятность СД 2 типа у женщин старше 45 лет в 2 раза выше, чем у мужчин того же возраста [25]. Риск заболеваемости ИБС у женщин с диабетом выше, чем у мужчин [26]; относительный риск смерти от ИБС при наличии диабета равен 1,9 у мужчин и 3,3 у женщин [27].

Нарушения углеводного обмена приводят к потере защитных свойств эстрогенов уже в пременопаузальном периоде [24]. Гипергликемия и формирование конечных продуктов гликозилирования снижают опосредованную эстрадиолом продукцию оксида азота и увеличивают оксидативный стресс [25].

Хроническая гипергликемия приводит также к изменению конформационного состояния мембран эритроцитов [28]. Следствием длительной гипергликемии является ускоренный атерогенез [29].

Следует отметить, что сочетание нарушений углеводного обмена с другими сердечно-сосудистыми факторами риска, так же как и СД 2 типа *per se*, в большей степени влияет на прогноз у женщин, чем у мужчин. По данным Framingham Offspring Study, включавшего 2406 мужчин и 2569 женщин в возрасте от 18 до 74 лет, сочетание трех и более метаболических факторов риска (гипергликемии, снижения холестерина ЛПВП, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, ожирения и повышения систолического АД) ассоциировалось с увеличением риска ИБС в 2,39 раза у мужчин (95% доверительный интервал 1,56-3,36) и в 5,90 раз у женщин (95% доверительный интервал 2,54-13,73) [30]. При этом сумма факторов риска была прямо связана с возрастом только в группе женщин.

Влияние менопаузы на артериальное давление

По эпидемиологическим данным, распространенность артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе выше, чем у женщин в пременопаузе [31–33]. В наибольшей степени (на 4-5 мм рт.ст.) увеличивается систолическое АД, как офисное, так и среднесуточное [32]. Кроме того, сообщается о недостаточном снижении систолического и диастолического АД в ночное время (по данным суточного мониторинга) у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузе [34,35].

Влияние менопаузы на уровень АД может быть опосредовано несколькими механизмами. Эстрогены влияют на функцию ренин-ангиотензиновой системы, вызывая как повышение АД (увеличение уровня ангиотензиногена), так и снижение его за счет снижения уровня ренина [36,37]. В эксперименте на животных показано, что при овариоэктомии наблюдается повышенная экспрессия рецепторов к ангиотензину типа AT1 [38]. Важным механизмом влияния дефицита эстрогенов на АД является гиперактивация симпатической нервной системы. Показано, что плазменные уровни норадреналина после стимуляции выше у женщин с АГ в постменопаузальном периоде, чем в пременопаузе [39]. По данным исследования вариабельности сердечного ритма, хирургическая менопауза приводит к снижению параметров, отражающих парасимпатические влияния, и к повышению симпатической активации [40]. Трансдермальная терапия эстрогенами у женщин в постменопаузе приводит к снижению симпатической активации (по данным микронефрографии) [41]. Кро-

ме того, эстрогены могут прямо влиять на артериальную стенку резистивных сосудов, снижая АД [37].

Повышение АД в постменопаузальном периоде может быть также связано с накоплением висцеральной жировой ткани [9], гиперинсулинемией [22] и изменениями трансмембранного транспорта катионов [42].

Менопауза и состояние артериальной стенки

Эстрогены являются вазоактивными субстанциями, влияющими на все слои стенки артериальной стенки. С наступлением менопаузы снижается эндотелий-зависимая вазодилатация, что связано со снижением продукции оксида азота (NO) [37]. Кроме того, дефицит эстрогенов приводит к вазоконстрикции за счет снижения тока кальция в гладкомышечные клетки, увеличивает агрегацию тромбоцитов, адгезию клеток воспаления к артериальной стенке, способствует высвобождению факторов пролиферации гладкомышечных клеток [37,43]. Эффектами эстрогенов на сосудистую стенку можно частично объяснить низкую частоту ИБС у женщин фертильного возраста.

Маркеры воспаления и менопауза

Широко используемый маркер воспаления, С-реактивный белок, является независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости у женщин [44] и имеет большее прогностическое значение, чем уровень холестерина ЛПНП [45]. Недавно было показано, что у женщин в постменопаузе при уровне лейкоцитов более $6,7 \cdot 10^9/\text{л}$ риск нефатального инфаркта миокарда повышается на 40%, риск инсульта – на 46%, общая смертность – на 50% [46]. Наступление менопаузы, с одной стороны, ассоциируется с увеличением уровней провоспалительных цитокинов [47]. Как хирургическая, так и естественная менопауза приводят к увеличению уровня интерлейкина-6 [48,49]. С другой стороны, терапия оральными эстрогенами приводит к значимому повышению С-реактивного белка [50,51], в то время как трансдермальные эстрогены практически лишены подобных эффектов [51]. Таким образом, менопауза ассоциируется с субклиническим воспалением, влияющим на прогноз. Эффекты заместительной гормональной терапии на маркеры воспаления требуют дальнейшего изучения.

Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в постменопаузе

Наиболее логичным выбором для коррекции сердечно-сосудистых факторов риска, ассоциирован-

ных с менопаузой, представляется заместительная гормональная терапия. По данным различных исследований, заместительная гормональная терапия положительно влияет на промежуточные конечные точки (включая показатели липидного и углеводного обмена). Однако, по данным исследования Women's Health Initiative, заместительная гормональная терапия увеличивает риск сердечно-сосудистых событий у женщин в постменопаузе [52]. Имеющиеся доказательства не позволяют рекомендовать заместительную гормональную терапию для сердечно-сосудистой профилактики в период постменопаузы [53]. Таким образом, коррекция факторов риска должна проводиться с помощью модификации образа жизни и медикаментозной терапии.

Модификация образа жизни. Сочетание диеты и регулярных физических нагрузок приводит к улучшению или нормализации практически всех сердечно-сосудистых факторов риска, ассоциированных с менопаузой: снижению массы тела и АД, повышению чувствительности тканей к инсулину, нормализации показателей липидного и углеводного обмена и снижению маркеров воспаления [54,55]. К сожалению, во многих случаях модификация образа жизни невыполнима или дает временный эффект.

Липидснижающая терапия. Статины обладают доказанной эффективностью для профилактики сердечно-сосудистых событий как у мужчин, так и у женщин [56]. Продемонстрированные в последние годы плеiotропные эффекты статинов, в частности их противовоспалительные эффекты [57], являются дополнительным аргументом в пользу назначения этой группы препаратов. К сожалению, применение статинов ограничивает относительно высокая частота побочных эффектов у женщин в постменопаузе, особенно при увеличении дозы и в комбинации с другими препаратами [16].

Антигипертензивная терапия. С учетом рассмотренных патогенетических механизмов сердечно-сосудистого риска в постменопаузе наиболее обоснованным представляется назначение препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему (ин-

гибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов) и на симпатическую нервную систему (агонистов имидазолиновых рецепторов) [58].

Терапия агонистом имидазолиновых рецепторов рилменидином приводит к снижению симпатической активации [59], повышает чувствительность периферических тканей к инсулину [60], улучшает функцию эндотелия и снижает агрегацию тромбоцитов [61]. Применение рилменидина у женщин в постменопаузе может быть патогенетически обоснованным: наблюдается двукратное увеличение числа имидазолиновых рецепторов на тромбоцитах, периферических маркерах рецепторов ствола мозга по сравнению с женщинами фертильного возраста [62]. Нами было проведено сравнительное рандомизированное исследование эффектов рилменидина и ингибитора АПФ лизиноприла на показатели суточного мониторинга АД, уровни липидов и глюкозы плазмы у женщин с метаболическим синдромом, 67% из которых были в периоде постменопаузы [63]. Рилменидин, при сходном с лизиноприлом влиянии на среднесуточные показатели АД, снизил уровень глюкозы плазмы натощак и повысил уровень холестерина ЛПВП. Кроме того, рилменидин снизил среднесуточную ЧСС, что может быть обусловлено снижением как симпатической активности, так и резистентности артериальной стенки [63]. Таким образом, рилменидин продемонстрировал возможность коррекции нескольких сердечно-сосудистых факторов риска, ассоциированных с менопаузой; для подтверждения полученных нами данных необходимы дальнейшие исследования.

Заключение

Менопауза ассоциируется с неблагоприятными изменениями сердечно-сосудистой системы. В связи с этим у женщин в постменопаузе должна проводиться тщательная идентификация факторов риска. Их коррекция должна проводиться с помощью изменения образа жизни и, при необходимости, липидснижающей и антигипертензивной терапии.

Литература

- Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC. Menopause and coronary heart disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1978;89:157–61.
- Witteman JC, Grobbee DE, Kok FJ, et al. Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. *BMJ* 1989;298:642–4.
- Edmunds E, Lip GY. Cardiovascular risk in women: the cardiologist's perspective. *QJM*. 2000;93(3):135–45.
- Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet* 1999;353:571–80.
- Prior JC. Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocr Rev* 1998;19(4):397–428.
- Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA, Loprinzi CL. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc* 2002;77:1207–18.
- Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2404–11.
- Spencer CP, Godsland IF, Stevenson JC. Is there a menopausal metabolic syndrome? *Gynecol Endocrinol* 1997;11:341–55.
- Faria AN, Ribeiro Filho FF, Gouveia Ferreira SR, Zanella MT. Impact of visceral fat on blood pressure and insulin Sensitivity in hypertensive obese women. *Obes Res* 2002;10:1203–6.
- Brochu M, Starling RD, Tchernof A, et al. Visceral adipose tissue is an independent correlate of glucose disposal in older obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2378–84.
- Rendell M, Hulthen UL, Tornquist C, et al. Relationship between abdominal fat compartments and glucose and lipid metabolism in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:744–9.
- Hernandez-Ono A, Monter-Carreola G, Zamora-Gonzalez J, et al. Association of visceral fat with coronary risk factors in population-based sample of postmenopausal women. *Int J obes Relat Metab Disord* 2001;26:33–9.
- Van Pelt RE, Evans EM, Schechtman KB, et al. Waist circumference vs body mass index for prediction of disease risk in postmenopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1183–8.
- Lovergrove JA, Silva KDRR, Wright JW, Williams CM. Adiposity, insulin and lipid metabolism in post-menopausal women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:475–86.
- Kuh D, Langenberg C, Hardy R, et al. Cardiovascular risk at age 53 years in relation to the menopause transition and use of hormone replacement therapy: a prospective British birth cohort study. *BJOG* 2005;112(4):476–85.
- LaRosa JC. Evidence-based management of dyslipidemias in women. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5:379–85.
- Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart diseases risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995;273:199–208.
- Randomized comparison of oestrogen versus oestrogen plus progesterone hormone replacement therapy in women with hysterectomy. Medical Research Council's General Practice Research Framework. *BMJ* 1996;312:473–8.
- Shakir YA, Samsioe G, Nyberg P, et al. Cardiovascular risk factors in middle-aged women and the association with use of hormone therapy: results from a population-based study of Swedish women. The Women's Health in the Lund Area (WHILA) Study. *Climacteric* 2004;7(3):274–83.
- Nilsson PM, Lind L, Pollare T, et al. Differences in insulin sensitivity and risk marker due to gender and age in hypertensives. *J Hum Hypertens* 2000;14:51–6.
- Kim HS, Abbasi F, Lamendola C, et al. Effect of insulin resistance on postprandial elevations of remnant lipoprotein concentrations in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;74:592–5.
- Feldstein CA, Akopian M, Renaud A, et al. Insulin resistance and hypertension in postmenopausal women. *J Hum Hypertens* 2002;16(Suppl 1):S145–50.
- Toth MJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Poehlman ET. Effect of menopausal status on insulin-stimulated glucose disposal: comparison of middle-aged premenopausal and early postmenopausal women. *Diabetes Care* 2000;23:801–6.
- Sowers JR. Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women. *Arch Intern Med* 1998;158:617–21.
- Bolego C, Poli A, Paoletti R. Cardiovascular risk in diabetic women. *Curr Atheroscler Rep* 2003;5:79–81.
- Howard BV, Cowan LD, Go O, et al. Adverse effects of diabetes on multiple cardiovascular disease risk factors in women. *Diabetes Care* 1998;21:1258–65.
- Barrett-Connor EL, Cohn B, Wingard D, et al. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? *JAMA* 1991;265:627–31.
- Anichkov DA, Maksina AG, Shostak NA. Relationships between erythrocyte membrane properties and components of metabolic syndrome in women. *Med Sci Monit* 2005;11(4):CR203–210.
- Aronson D, Rayfield EJ. How hyperglycemia promotes atherosclerosis: molecular mechanisms. *Cardiovasc Diabetol* 2002;1:1.
- Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999;159:1104–9.
- Staessen J, Bulpit CJ, Fagard R, et al. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens* 1989;3:427–33.
- Staessen J, Ginocchio G, Thijs L, Fagard R. Conventional and ambulatory blood pressure and menopause in a prospective population study. *J Hum Hypertens* 1997;11:507–14.
- Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women: baseline data from Women's Health Initiative. *Hypertension* 2000;36:780–9.
- Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, et al. Early cardiac changes after menopause. *Hypertension* 1998;32:764–9.
- Sherwood A, Thurston R, Steffen P, et al. Blunted nighttime blood pressure dipping in postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2001;14:749–54.
- Rosental T, Oparil S. Hypertension in women. *J Hum Hypertens* 2000; 14: 691–704.
- Kotchen JM, Kotchen TA. Impact of female hormones on blood pressure: review of potential mechanisms and clinical studies. *Curr Hypertens Rep* 2003;5:505–12.

38. Nickenig G, Baumer AT, Grohe C, et al. Estrogen modulates AT1 receptor gene expression in vitro and in vivo. *Circulation* 1998;97:2197–201.
39. Vilecco AS, de Aloyso D, Radi D, et al. Plasma catecholamines in pre- and postmenopausal women with mild to moderate essential hypertension. *J Hum Hypertens* 1997;11:152–62.
40. Mercurio G, Podda A, Pitzalis L, et al. Evidence of a role of endogenous estrogen in the modulation of autonomic nervous system. *Am J Cardiol* 2000;85(6):787–9.
41. Vongpatanasin W, Tuncel M, Mansour Y, et al. Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women. *Circulation* 2001;103:2903–8.
42. Barbagallo M, Dominguez LJ, Licata G, Resnick LM. Effects of aging on serum ionized and cytosolic free calcium: relation to hypertension and diabetes. *Hypertension* 1999;34:902–6.
43. Mercurio G, Zoncu S, Cherchi A, Rosano GM. Can menopause be considered an independent risk factor for cardiovascular disease? *Ital Heart J* 2001;2(10):719–27.
44. Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98(8):731–3.
45. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002;347:1557–65.
46. Margolis KL, Manson JE, Greenland P, et al. Leukocyte count as a predictor of cardiovascular events and mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2005;165(5):500–8.
47. Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev* 2002;23:90–119.
48. Cantatore F, Loverro G, Ingrosso A, et al. Effect of oestrogen replacement on bone metabolism and cytokines in surgical menopause. *Clin Rheumatol* 1995;14(2):157–60.
49. Cioffi M, Esposito K, Vietri M, et al. Cytokine pattern in postmenopause. *Maturitas* 2002;41(3):187–92.
50. Luyter MDP, Khosla S, Owen WG, Miller VM. Prospective randomized study of effects of unopposed estrogen replacement therapy on markers of coagulation and inflammation in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3629–34.
51. Davison S, Davis SR. New markers for cardiovascular disease risk in women: impact of endogenous estrogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(6):2470–8.
52. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33.
53. Gabriel SR, Carmona L, Roque M, et al. Hormone replacement therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD002229.
54. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, et al. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:1799–804.
55. Sciacqua A, Candigliota M, Ceravolo R, et al. Weight loss in combination with physical activity improves endothelial dysfunction in human obesity. *Diabetes Care* 2003;26:1673–8.
56. Mostaghel E, Waters D. Women do benefit from lipid lowering: latest clinical trial data. *Cardiol Rev* 2003;11:4–12.
57. McCarey DW, Sattar N, McInnes IB. Do the pleiotropic effects of statins in the vasculature predict a role in inflammatory diseases? *Arthritis Res Ther* 2005;7(2):55–61.
58. Fisman EZ, Tenenbaum A, Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach. *Curr Hypertens Rep* 2002;4:464–70.
59. Esler M, Lux A, Jennings G, et al. Rilmenidine sympatholytic activity preserves mental stress, orthostatic sympathetic responses and adrenaline secretion. *J Hypertens* 2004;22:1529–34.
60. Penicaud L, Berthault MF, Morin J, et al. Rilmenidine normalizes fructose-induced insulin resistance and hypertension in rats. *J Hypertens Suppl* 1998;16:S45–9.
61. Remkova A, Kratochvil'ova H. Effect of the new centrally acting antihypertensive agent rilmenidine on endothelial and platelet function in essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2002;16(8):549–55.
62. Piletz JE, Halbreich U. Imidazoline and alpha(2a)-adrenoceptor binding sites in postmenopausal women before and after estrogen replacement therapy. *Biol Psychiatry* 2000;48(9):932–9.
63. Anichkov DA, Shostak NA, Schastnaya OV. Comparison of rilmenidine and lisinopril on ambulatory blood pressure and plasma lipid and glucose levels in hypertensive women with metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin* 2005;21(1):113–9.