

В.Б. МЫЧКА,
И.В. КУЗНЕЦОВА,
Н.А. ВОЙЧЕНКО,
И.Е. ЧАЗОВА

Отдел системных
гипертензий НИИ
клинической кардиологии
им. А.Л. Мясникова;
Российский
Кардиологический
научно-производственный
комплекс
Росмедтехнологий; ИЦАГиП
им. акад. В.И. Кулакова;
ММА им. И.М. Сеченова;
РМАПО, Москва

Основные принципы ведения женщин в перименопаузе

В настоящее время большинство женщин и врачей – терапевтов и гинекологов – не осознают в достаточной степени того, что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются самой частой причиной смерти женщин во всем мире, и показатели ССЗ и смертности продолжают неуклонно расти.

Повышение риска развития ССЗ у женщин наблюдается с наступлением менопаузы. Нарастающий дефицит женских половых гормонов приводит к развитию артериальной гипертензии (АГ), инсулинорезистентности, висцерального ожирения, дисфункции эндотелия и метаболических нарушений. Следствием этих изменений является быстрое формирование атеросклероза и его тяжелых последствий. У женщин в постменопаузе высока вероятность развития метаболического синдрома (МС), что усугубляет на-

рушения в сердечно-сосудистой системе. Многие из факторов риска ССЗ у женщин могут быть изменены с помощью модификации образа жизни, активного лечения АГ и метаболических нарушений. Учитывая высокие риски ССЗ у женщин, врачи должны вести пациентов с менопаузальными симптомами таким образом, что терапия была максимально эффективной для купирования этих проявлений и в то же время минимизировала высокие риски, связанные с ССЗ.

Образ жизни оказывает большое влияние на индивидуальный риск ССЗ и простое его изменение может значительно снизить риски. Воздействие сахарного диабета, курения и гипертриглицеридемии на риск ССЗ выше у женщин, чем у мужчин. Повышение с возрастом артериального давления (АД) отмечается чаще у женщин старших возрастных групп, а у женщин старше 60 лет гипертензия выявляется уже в 80% случаев. Даже высокое нор-

мальное АД связано с увеличением риска ССЗ, и результаты целого ряда исследований показали, что незначительное снижение уровня АД способствует значительному сокращению риска ССЗ. Подсчитано, что снижение систолического артериального давления (САД) на 10 мм рт. ст. приводит к сокращению сердечно-сосудистых событий в последующем на 25%.

В феврале 2009 г. в Италии состоялся 8-й Семинар Международного общества по менопаузе с участием целевой группы по изучению половых различий Европейского общества кардиологов, посвященный вопросам ССЗ у женщин в постменопаузе. По его итогам было опубликовано заявление (1).

Заключения Консенсусного заявления Международного общества по менопаузе сводились к следующему:

- Сердечно-сосудистые заболевания – «убийца №1» женщин в западных странах.
- Женщины и их врачи должны знать больше об уникальных факторах, которые характерны для женщин и увеличивают у них риск развития ССЗ.
- Имеющиеся факторы риска нужно лечить, используя методологии, разработанные на основе доказательных данных, принимая во внимание различия между мужчинами и женщинами.
- Измерение АД и оценку других факторов риска ССЗ рекомендуется проводить в рамках рутинной практики ведения всех менопаузальных женщин.
- Эффективное ведение жен-

В многочисленных клинических исследованиях, проводимых в авторитетных НИИ России, были продемонстрированы позитивные эффекты Милдроната на сердечно-сосудистую систему. Применение Милдроната в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях у больных с ХСН, ИБС, перенесших ОНМК, показали, что Милдронат, несомненно, является эффективным и перспективным средством цитопротекции при заболеваниях, в этиологии которых важное патогенетическое звено составляет ишемия тканей. Среди них самое важное место занимают, безусловно, ССЗ, особенно те из них, которые связаны с облитерацией сосудов, атеросклерозом и другими нарушениями кровообращения.

Таблица. Основные принципы ведения женщин после 35 лет

Принципы	Профилактика		
	Первичная	Вторичная	После развития заболевания
Цель	Улучшение здоровья	Профилактика болезни	Медикаментозная терапия
Годы жизни	15-35	36-60	Старше 60
Воздействия общего характера	Образ жизни: правильное питание, физическая активность, отказ от вредных привычек	Образ жизни: правильное питание (добавки), физические упражнения (откорректированные)	Образ жизни: правильное питание (добавки), физические упражнения (модифицированные)
Фармакологическая терапия	–	Гормональная терапия: замещение–пополнение–поддержание. Медикаментозная профилактика – корректоры метаболизма. АГ – антигипертензивная терапия, атеросклероз – гиполипидемическая терапия, НТГ, СД – сахароснижающая терапия	

щин даже с высоким нормальным АД уменьшит риск сердечно-сосудистых заболеваний.

- Согласно Консенсусу, выработанному в ходе Семинара, заместительная гормональная терапия (ЗГТ) может быть назначена женщинам в возрасте, близком к возрасту естественной менопаузы, без увеличения риска ишемической болезни сердца (ИБС) и может даже снизить риск в этой возрастной группе.

- ЗГТ не противопоказана женщинам с гипертензией и в некоторых случаях может даже снизить уровень АД.

- Противопоказанием для назначения ЗГТ служат инфаркт миокарда, инсульт или легочная эмболия в анамнезе.

Международным Европейским обществом по менопаузе разработаны основные принципы ведения женщин после 35 лет, посвященные профилактике и лечению ССЗ и других осложнений дефицита эстрогенов в перименопаузе.

Краеугольным камнем профилактических и лечебных мероприятий является формирование здорового образа жизни, включающего правильное питание, повышение физической активности и отказ от вредных привычек. В ранние сроки постменопаузы при наличии показаний, отсутствии противопоказаний и желании женщины прием ЗГТ может снизить риск ССЗ. Медикаментозное воздействие включает антигипертензивные, гиполипидемические, сахароснижающие и другие препараты по показаниям (см. таблицу).

ОБРАЗ ЖИЗНИ

Избыточный вес непосредственно связан с сердечно-сосудистым

(СС) риском и повышением смертности и его снижение приводит к существенным благоприятным изменениям ключевых СС факторов риска, таких как абдоминальное ожирение, высокий уровень холестерина, инсулинорезистентность и повышенный уровень АД. Диета и физические упражнения очень эффективны для снижения риска МС и СД и должны быть рекомендованы всем женщинам в постменопаузе. Сбалансированная диета для женщин в перименопаузальный период должна быть богатой фруктами, овощами, клетчаткой и белками (включая рыбу дважды в неделю). Ежедневно необходимо потреблять менее 1 чайной ложки соли, а прием с пищей холестерина должен быть ограничен менее 300 мг. Рекомендуется ежедневно включать в диету 1 г кальция и 800 МЕ витамина Д.

Регулярные физические занятия снижают СС риск на 75% и этот показатель еще выше у женщин, имеющих один или более СС факторов риска. Оптимальная программа для здоровых женщин в ранней постменопаузе должна включать по крайней мере 30 мин. умеренных физических занятий 3 раза в неделю. Доказано, что адекватная физическая активность воспроизводит многие положительные эффекты ЗГТ.

Физическая активность значительно снижает риск ИБС, гипертензии, СД 2 типа, дислипидемии, остеопороза, рака молочных желез и колоректального рака, ожирения и связанной с ними смертности. Важно с юности заниматься физическими упражнениями.

С возрастом необходимо корректировать физические нагрузки.

Аэробные упражнения (на свежем воздухе – ходьба и плавание) улучшают углеводный обмен и липидный профиль, снижают АД и скорость потери костной массы (только ходьба).

Анаэробные упражнения (силовые – подъем тяжестей) способствуют сохранению и увеличению минеральной плотности костной ткани за счет формирования гибкости, прочности и силы. Рекомендуемые физические упражнения должны быть сбалансированы с учетом индивидуальных особенностей женщины, состояния сердечно-сосудистой системы и мышечной силы. Достаточное употребление кальция усиливает действие физических упражнений.

У курящих женщин выше риск развития ранней менопаузы, более выраженных вазомоторных симптомов, постменопаузального остеопороза и переломов, сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смертности. По сравнению с некурящими женщинами у курильщиц чаще определяются более низкие значения эстрогенов и усиление образования андрогенов. В многочисленных исследованиях доказана взаимосвязь курения в данный момент или ранее с продолжительностью и числом выкуриваемых сигарет в день (или пачек сигарет в год) с наличием и тяжестью климактерических симптомов в пери- и постменопаузе. Некурящие женщины, подвергаемые «пассивному» курению дома, также чаще испытывают вазомоторные проявления.

Злоупотребление алкоголем повышает риск рака молочных желез (≈ на 9% при каждом дополнительном приеме «сверх нормы» в сут-



Рисунок 1. Схема действия препарата Милдронат

ки). Приемлемым считается потребление 45-50 мл крепких напитков (10-15 г алкоголя) в сутки 150 мл в сутки сухого вина (белое или красное).

МЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ССЗ: МИЛДРОНАТ

Уже в пременопаузе дефицит эстрогенов вызывает нарушение функции эндотелия сосудов и снижение секреции им оксида азота (NO), поскольку эстрогены непосредственно регулируют эти процессы. Оксид азота наряду с мощным вазодилататорным обладает выраженным антиатеросклеротическим и антиагрегантным свойствами. Эндотелиальную дисфункцию и снижение выработки эндотелием NO у женщин в перименопаузе усугубляет инсулино-

резистентность (ИР), являющаяся следствием как дефицита эстрогенов, так и МС. Повышенное количество свободных жирных кислот (СЖК) при висцеральном ожирении приводит к дислипидемии, прогрессированию ИР и гипергликемии. Гипергликемия в свою очередь вызывает повышенное образование свободных радикалов, т.е. окислительный стресс. При этом свободные радикалы связываются с липидами и молекулами NO, что приводит к образованию субстрата атеросклеротической бляшки и потере защитных антиатеросклеротических свойств NO.

Для воздействия на эти процессы и, таким образом, профилактики развития атеросклероза показано применение Милдроната.

Милдронат обладает двойным действием: с одной стороны, инду-

цирует повышение секреции NO, с другой – уменьшает окислительный стресс и окисление липидов.

Милдронат – структурный аналог гамма-бутиробетаина (ГББ) – был разработан в 1975 г. С 1987 г. ведутся исследования, связанные с противоишемическим действием этого препарата, ингибирующим KAT-1, KAT-2 или непосредственно бета-окисление. Милдронат прежде всего ингибирует биосинтез карнитина (превращение гамма-бутиробетаина в карнитин). Вторичный эффект Милдроната состоит в снижении уровня транспорта свободных жирных кислот и образования в митохондриях ацил-КоА с длинной углеродной цепью и ацилкарнитина. Именно карнитин является тем транспортным средством, с помощью которого длинноцепочечные жирные кислоты поставляются в митохондрии (рисунок 1).

При понижении концентрации карнитина в цитозоле снижается и скорость транспорта жирных кислот в митохондрии, что в свою очередь способствует восстановлению транспорта всего уже произведенного АТФ в цитозоль. Повышение концентрации жирных кислот в цитозоле является своеобразным сигналом клетке о том, что окисление жирных кислот по каким-то причинам невозможно. На такой сигнал организм отвечает включением механизмов окисления глюкозы.

Таким образом, Милдронат оказывает влияние на энергетический метаболизм, связанное с переключением клеток миокарда с окисления жирных кислот на кислородосберегающее окисление глюкозы. Японскими исследователями было установлено, что Милдронат активирует оба наиболее важных фермента цикла аэробного окисления глюкозы: гексокиназу, вовлекающую в процесс окисления не только глюкозу, но и другие гексозы, и пируватдегидрогеназу, которая вовлекает образовавшийся из сахаров пируват в цикл Кребса, тем самым предотвращая образование лактата (ацидоз).

Конкурируя за рецепторы гамма-бутиробета-ингидроксилазы, Мил-

Милдронат не является средством скорой помощи, но его, несомненно, следует включать в схемы лечения больных с ишемизацией тканей, в том числе и при неотложной терапии, так как препарат обеспечивает более экономное использование клетками кислорода, улучшает реологию крови и насыщенность ее кислородом. Милдронат безопасен в применении и отличается очень низкой токсичностью, что позволяет его рекомендовать и практически здоровым людям в периоды повышенных физических и умственных нагрузок.

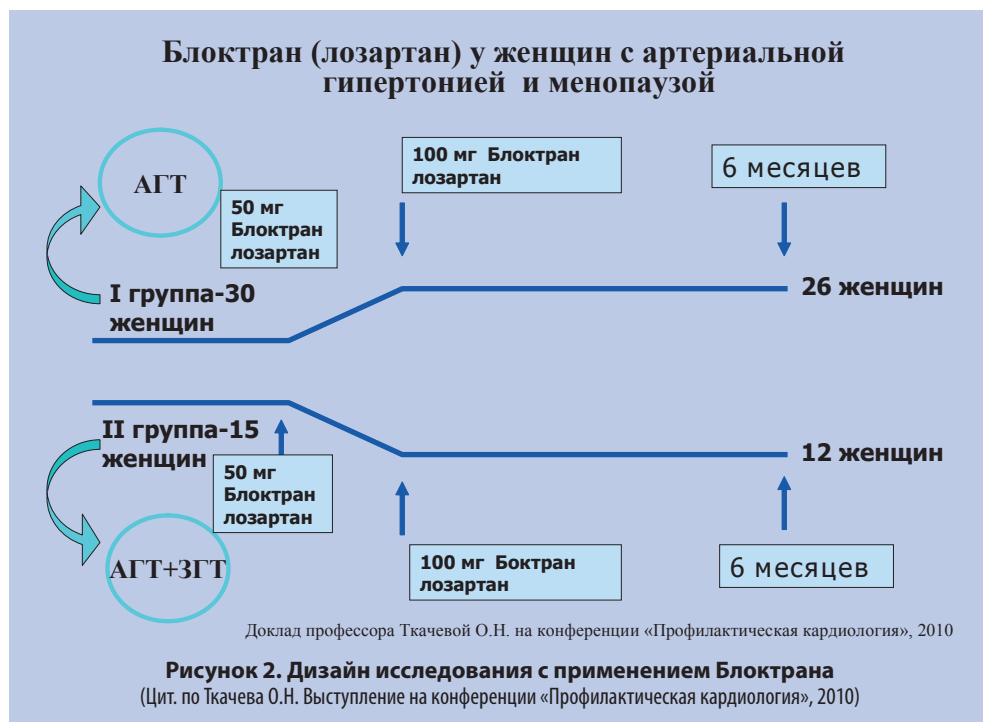
дронат на 40% снижает концентрацию карнитина, а уровень ГББ при этом возрастает в десятки раз. Как уже было отмечено, Милдронат обратимо ингибирует превращение ГББ в карнитин. Оказалось, что этот процесс играет не менее важную роль в механизме действия Милдроната, чем собственно торможение бета-окисления. Так как ГББ по своей геометрии напоминает ацетилхолин, то повышение концентрации ГББ в плазме крови влечет за собой активацию ацетилхолиновых рецепторов на эндотелии кровеносных сосудов. Это в свою очередь вызывает индукцию биосинтеза NO-радикала.

Поскольку одной из биологических функций NO в организме является контроль за тонусом сосудов, неудивительно, что Милдронат, увеличивая концентрацию ГББ, обладает способностью нормализовать тонус сосудов, если имеет место адренергический спазм последних. Именно этим объясняется, что Милдронат как в эксперименте, так и в клинике способствует снижению периферического сопротивления в конечностях также как и в головном мозге. Причем это происходит без эффекта обкрадывания, так как физиологические концентрации NO на нормотонические сосуды практически никакого влияния не оказывают.

Кроме того, известно, что NO препятствует агрегации тромбоцитов. Такой эффект на свертывающую систему, естественно, наблюдается и при применении Милдроната. И наконец – именно повышенной концентрацией NO объясняется наблюдаемое в клинике увеличение эластичности эритроцитов под воздействием курсового введения Милдроната больным ишемической болезнью сердца. В совокупности эти эффекты и обуславливают положительное влияние Милдроната на микроциркуляцию и при лечении больных с нарушениями кровообращения в мозге.

Милдронат активирует сексуальную активность при приеме на ночь.

В многочисленных клинических исследованиях, проводимых в авторитетных НИИ России, были



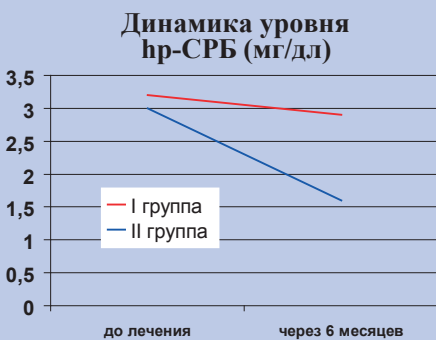
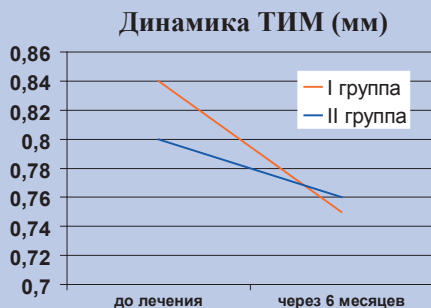
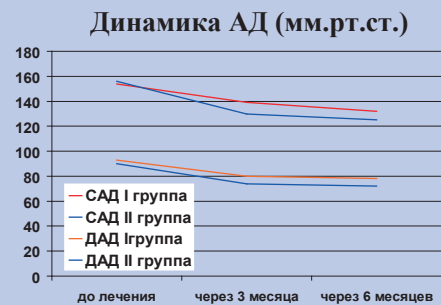
продемонстрированы позитивные эффекты Милдроната на сердечно-сосудистую систему. Работы ФГУ РКНПК Росмедтехнологий показали улучшение перфузии миокарда. В НЦ неврологии РАМН было продемонстрировано улучшение перфузии головного мозга, а также проявления астено-невротического синдрома (2, 3).

Кроме того, терапия Милдронатом уменьшала проявления оксидативного стресса, улучшала функцию эндотелия сосудов, улучшала систолическую и диастолическую функцию миокарда левого желудочка, а также повышала эффективность антигипертензивной терапии. Применение Милдроната в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях у больных с ХСН, ИБС, перенесших ОНМК, показали, что Милдронат, несомненно, является эффективным и перспективным средством цитопroteкции при заболеваниях, в этиологии которых важное патогенетическое звено составляет ишемия тканей. Среди них самое важное место занимает, безусловно, ССЗ, особенно те из них, которые связаны с облитерацией сосудов, атеросклерозом и другими нарушениями кровообращения.

Милдронат не является средством скорой помощи, но его, несомненно, следует включать в схемы лечения больных с ишемизацией тканей, в том числе и при неотложной терапии, так как препарат обеспечивает более экономное использование клетками кислорода, улучшает реологию крови и насыщенность ее кислородом. Милдронат безопасен в применении и отличается очень низкой токсичностью, что позволяет его рекомендовать и практически здоровым людям в периоды повышенных физических и умственных нагрузок.

ОСОБЕННОСТИ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ У ЖЕНЩИН В ПЕРИМENOПАЗУ

В постменопаузе меняется взаимоотношение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РАСС) и женских половых гормонов, повышается активность ренина в плазме и связанная с ним продукция ангиотензина II, теряется ингибирующее влияние эстрогенов на экспрессию рецепторов ангиотензина II типа 1 (AT₁), развивается дисбаланс между оксидом азота и ангиотензином II, а его влияние на AT₁ становится более выраженным. ➡



Доклад профессора Ткачевой О.Н. на конференции «Профилактическая кардиология», 2010

Рисунок 3. Результаты лечения Блоктраном женщин в менопаузе: динамика показателей АД, ТИМ, уровня СРБ

Повышение активности РААС является одним из ведущих механизмов формирования АГ у женщин в постменопаузе. При развитии МС в перименопаузе также наблюдается повышенная активация РААС вследствие ИР, гиперинсулинемии и гиперлептинемии. Таким образом, препараты, ингибирующие РААС, относятся к препаратам первого ряда для лечения АГ у женщин в перименопаузе. Препаратами выбора для лечения АГ у больных с МС являются также ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА) с доказанным метаболически

нейтральным и органопротективным действием. Преимуществом этих препаратов является их нейтральное действие на углеводный и липидный обмен. Некоторые препараты этих классов обладают дополнительным свойством улучшать чувствительность тканей к инсулину, углеводный и липидный обмен.

Проводилось мало клинических исследований, посвященных изучению эффективности антигипертензивной терапии у женщин с дефицитом эстрогенов. В связи с чем представляют интерес результаты работы профессора О.Н. Ткачевой, в которой использовался препарат АРА Блоктран (лозартан) для лечения АГ у женщин в постменопаузе. В исследовании участвовали 2 группы женщин в постменопаузе: одна – без ЗГТ, другая – принимающая ЗГТ до начала работы (рисунок 2).

Исходно и через 6 месяцев терапии Блоктраном оценивали уровень АД, толщину интимы-медиа сонной артерии (ТИМ), эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД), уровень СРБ и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП). Исходно у женщин, не получавших ЗГТ, все изучаемые показатели были значительно хуже по сравнению с женщинами, принимающими ЗГТ. На фоне терапии Блоктраном отмечался хороший антигипертензивный эффект, сопровождающийся уже через 6 месяцев достоверным улучшением показателей ТИМ, ЭЗВД, СРБ и ХС ЛПНП (рисунки 3, 4).

Причем не было выявлено значимых различий в эффективности терапии Блоктраном на все изучаемые показатели в обеих группах женщин, как не получавших ЗГТ, так и принимавших ее.

Таким образом, Блоктран, наряду с выраженным антигипертензивным действием, обладает дополнительными позитивными метаболическими эффектами, способностью улучшать функцию эндотелия сосудов, уменьшать ТИМ и уровень СРБ. Блоктран (лозартан) обладает еще некоторыми метаболическими эффектами, выгодно отличающими его от других представителей

класса АРА – повышать экскрецию мочевой кислоты (МК) почками, таким образом снижая ее уровень в плазме крови. Такое свойство обусловлено способностью молекулы лозартана (в отличие от его активного метаболита) влиять на реабсорбцию уратов в проксимальных почечных канальцах (4). Известно, что применение иАПФ и антагонистов кальция также оказывает умеренное урикозурическое действие, но не приводит к снижению МК в крови. Прием диуретиков повышает уровень МК в крови, а прием β-блокаторов, по-видимому, не влияет на нее.

Связь между уровнем в плазме крови МК и риском развития ССЗ считается хорошо доказанной. Повышение МК может играть патогенетическую роль в развитии ССЗ, а также может быть отражением других факторов риска развития ССЗ (5). Следует отметить наличие корреляции между уровнем МК, которая фильтруется, реабсорбируется и секретируется в проксимальных почечных канальцах, функцией почек и АГ.

Доказано, что у женщин более сильная связь между уровнем МК и другими факторами риска развития ССЗ по сравнению с мужчинами. Повышение МК у женщин в период постменопаузы обусловлено не столько возрастом, сколько сложными изменениями метаболизма, возникающими вследствие дефицита эстрогенов.

Таким образом, с учетом нарушения метаболизма МК, характерного для женщин в постменопаузе, Блоктран, обладающий уникальным свойством снижать уровень МК в плазме крови за счет усиления ее экскреции почками, является препаратом выбора для этой категории пациенток.

Выбор препарата, обладающего дополнительными возможностями для снижения риска развития ССЗ у больных с АГ, представляется оправданной тактикой современной гипотензивной терапии. Таким образом, хотя нет сомнений, что необходимым условием эффективности гипотензивного средства следует считать достаточно выраженное гипотензивное действие,

это условие не является необходимым и достаточным. Очень важно, чтобы гипотензивный препарат, кроме собственно гипотензивного действия, оказывал эффекты, которые позволяют дополнительно снизить риск развития осложненного ССЗ.

ГИПОЛИПЕДИЧЕСКАЯ И САХАРОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Дислипидемия – другой важный модифицируемый фактор риска развития ИБС. Уровень холестерина в сыворотке крови – существенный фактор риска инфаркта миокарда как для мужчин, так и для женщин, при этом показатели относительного риска сходны и увеличиваются с возрастом. До недавнего времени снижение уровня липопротеинов низкой плотности было основной целью при проведении профилактики ССЗ. В настоящее время доказано, что уровни липопротеинов высокой плотности в плазме обратно пропорционально коррелируют с частотой ССЗ, следовательно, именно повышение этой фракции липопротеинов обладает кардиопротективным влиянием. Напротив, повышение уровня триглицеридов является более важным фактором риска для женщин по сравнению с мужчинами, однако значение его несколько уменьшается с возрастом.

Распространенность диабета резко увеличивается с возрастом и выше у женщин старшего возраста, чем у сверстников-мужчин (7). Высокие уровни тестостерона у женщин повышают вероятность развития диабета, тогда как снижают риск его развития у мужчин. У жен-

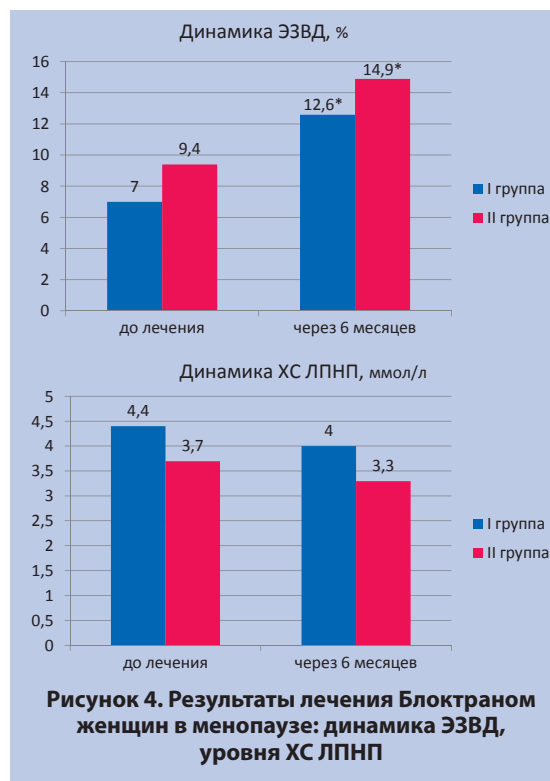
щин с гестационным диабетом в анамнезе с большей вероятностью в последующем разовьется диабет (8). Наличие диабета существенно увеличивает риск развития ССЗ.

При наличии показаний женщинам в перименопаузе гипоплипидемическая или сахароснижающая терапия назначается по общепринятым рекомендациям (6). По результатам многочисленных исследований не выявлено гендерных различий в эффективности этих видов терапии.

РОЛЬ И ОБЯЗАННОСТИ ГИНЕКОЛОГОВ И КАРДИОЛОГОВ ПРИ ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОК В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ

Крайне важным является активный подход к выявлению СС факторов риска и тщательное наблюдение за женщинами в качестве первичной профилактики ССЗ. Гинекологи должны находиться в постоянном контакте с кардиологами, чтобы быть в курсе современных рекомендаций, касающихся контроля уровня АД, дислипидемии и других метаболических параметров, способствующих увеличению СС риска. Гинекологи должны направлять каждую пациентку с подозрением на ССЗ на консультацию к кардиологу или терапевту. В частности, гинекологи должны быть особенно бдительны относительно возможного наличия у пациенток стенокардии (9).

Существует тенденция, согласно которой женщины реже подвергаются углубленному обследованию до момента констатации уже развившегося ССЗ, с меньшей вероятностью им рекомендуются меры по вторичной профилактике этих на-



рушений и проводятся операции по коронарному стентированию (10). Такое пассивное отношение к здоровью женщин нужно срочно менять.

Принимая во внимание широкую распространенность у женщин менопаузальных проявлений, следует обсуждать возможность использования гормональной терапии с учетом наличия возможных факторов риска. Кроме того, в ходе каждого визита к врачу пациентки должны быть тщательно обследованы на наличие СС факторов риска и проявлений метаболического синдрома, а также получить рекомендации относительно важности изменения образа жизни.

Литература

- David F. Archer, Jean-Francois Amal, Martin Birkhauser et al. International Menopause Society Consensus. Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT. Climacteric 2009; 12: 368-377.
- Максимова М.Ю., Федорова Т.Н., Суслина З.А. Клиническая эффективность и антиоксидантная активность милдроната при ишемическом инсульте. / НЦ неврологии РАМН // РКЖ, 2009; №4.
- Суслина З., Федорова Т. Хронические цереброваскулярные заболевания: клиническая и антиоксидантная эффективность Милдроната / ГУ НИИ неврологии РАМН. М., 2007.
- Hueggen A., Alderman M.H., Kjeldsen S.E. et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. Kidney Int 2004; 65: 1041-1049B.
- Tyckarski A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: Hyperuricemia related to decreased urate secretion. Nephron 1991; 59: 364-368.
- National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. Circulation 2002; 106: 3143-3421.
- Forouhi N.G., Merrick D., Goyder E. et al. Diabetes prevalence in England, 2001 – estimates from an epidemiological model. Diabet Med 2006; 23: 189-97.
- Ding E.L., Song Y., Malik V.S., Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. JAMA 2006; 295: 1288-99.
- Reunanen A., Suhonen O., Aromaa A., Knekt P., Pyorala K. Incidence of different manifestations of coronary heart disease in middle-aged Finnish men and women. Acta Med Scand 1985; 218: 19-26.
- Daly C., Clemens F., Lopez Sendon J.L. et al. Euro Heart Survey Investigators. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. Circulation 2006; 113: 490-8.