



Гендерные особенности сердечно-сосудистых заболеваний

Ливенцева М.М., кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории артериальной гипертензии РНПЦ «Кардиология», Минск

Liventseva M.M.

Republican Scientific Practical Centre «Cardiology», Minsk, Belarus

Gender features of cardiovascular diseases

Резюме. Описаны гендерные особенности морфологии и физиологии сердечно-сосудистой системы, распространенности кардиологических заболеваний. Выделены приоритеты в назначении антигипертензивных препаратов мужчинам и женщинам. Мужчинам любого возраста показаны антагонисты рецепторов ангиотензина II, женщины среднего возраста должны отдавать предпочтение ингибиторам АПФ и антагонистам рецепторов ангиотензина II в сочетании с диуретиком тиазидного ряда. Амлодипин показан всем пациентам с артериальной гипертензией среднего и пожилого возраста. Среди фиксированных комбинаций больным вне зависимости от пола следует предпочитать сочетание амлодипина с лизиноприлом для исключения лекарственных взаимодействий.

Ключевые слова: гендерная кардиология, артериальная гипертензия, антигипертензивное лечение.

Summary. Gender features of morphology and physiology of the cardiovascular system and the prevalence of heart diseases are revealed. Priorities in the appointment of antihypertensive drugs for men and women are identified. Angiotensin II receptor antagonists are suitable for men of all ages, middle-aged women should give preference to ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonists in combination with thiazide diuretic. Amlodipine is indicated for all middle-aged and elderly patients with arterial hypertension. Among the fixed combinations the combination of amlodipine and lisinopril is preferable for patients regardless of gender in order to avoid drug interactions.

Keywords: gender cardiology, hypertension, antihypertensive treatment.

В настоящее время при изучении заболеваний сердечно-сосудистой системы выделяют факторы риска, клинические проявления, диагностические критерии и подходы к лечению, общие для пациентов вне зависимости от пола. Но есть и специфические факторы, характерные только для мужчин или только для женщин. Эти вопросы изучает гендерная кардиология. Гендерная медицина объединяет не только биологические, но и социальные различия между мужчинами и женщинами. С учетом половых различий должны планироваться научные исследования и анализ статистических данных в медицине. Отдельная проблема, требующая своего решения, – включение женщин в клинические испытания.

Хорошо известны неспецифические, не зависящие от пола, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): возраст (для мужчин более 55 лет, для женщин – более 65 лет), курение, уровень холестерина выше 6,5 ммоль/л, семейный анамнез ССЗ, сахарный диабет, снижение уровня липопротеидов высокой плотности ниже 1,0 ммоль/л у мужчин и ниже 1,2 ммоль/л у женщин, повышение уровня липопротеидов низкой плотности, ожирение (объем талии более 102 см у мужчин и более

88 см у женщин), малоподвижный образ жизни. Среди специфических для женщин факторов риска принято выделять артериальную гипертензию (АГ) и метаболические нарушения при беременности, гормональную контрацепцию, менопаузу, гистероэктомию. К специфическим только для мужчин факторам риска ССЗ относятся дефицит тестостерона и мужской климакс.

В 1970-е гг. объективно считалось, что уязвимым в отношении ишемической болезни сердца (ИБС) является мужской пол, поэтому в клинические исследования включали главным образом мужчин. Эти сведения улучшили превентивные меры и терапевтические подходы, что достоверно снизило смертность среди мужчин. Но данные, полученные в исследованиях на мужчинах, не могут быть автоматически перенесены на женщин.

В конце прошлого века добились стойкой тенденции снижения частоты смерти от ССЗ среди мужчин, а у женщин, наоборот, был выявлен рост заболеваемости и смертности от ИБС и осложнений АГ. Так, например, в 1980 г. в США стандартизированный показатель смертности от ИБС составил у мужчин 398,4 на 100 тыс. населения, у женщин – 129,9; в Канаде – 520,1 и

194,9; в Дании – 392,1 и 111,9; в Финляндии – 599,1 и 121,0; в Швеции – 386,5 и 90,4; в Англии и Уэльсе – 481,8 и 136,4; в Австралии – 420,7 и 132,8; в Венгрии – 409,7 и 134,2; в Чехословакии – 437,0 и 135,6 (в 1981 г.); в ФРГ – 314,1 и 75,4; во Франции – 136,9 и 29,6; в Японии – 65,0 и 24,1 соответственно [3].

Вопросы специфической «женской» кардиологии все еще остаются недостаточно изученными. Процентное соотношение женщин, принимающих участие в исследованиях по поводу ИБС, возросло с середины 1980-х гг. и на данный момент отвечает реальной распространенности ИБС у женщин, но женщины все еще остаются недостаточно представленными в исследованиях по поводу АГ и сердечной недостаточности. При тяжелой АГ лечение существенно снижает летальность и частоту осложнений и у мужчин, и у женщин. В то же время при I и II степенях АГ у мужчин наблюдается более выраженное снижение летальности и частоты осложнений, по-видимому, связанное с более высоким исходным риском.

В последнее десятилетие нынешнего столетия индивидуализированные подходы к выявлению и лечению ССЗ стали интенсивно изучаться и у женщин. Особые программы для женщин были проведены Американским

обществом кардиологов «Акцент — на женщин» (Red in Women) (2004) и Европейским обществом кардиологов «Женщины в сердце» (Women at Heart) (2005).

Самой распространенной сердечно-сосудистой патологией как среди мужчин, так и женщин продолжает оставаться АГ. В большинстве стран мира женщины живут дольше мужчин, поэтому количество женщин, больных эссенциальной АГ, значительно превышает таковое мужчин. Среди вторичных симптоматических АГ у женщин чаще встречается фиброзно-мышечная дисплазия, являющаяся причиной реноваскулярной гипертензии. Распространенность остальных причин вторичной АГ не зависит от пола. Среди женщин, принимающих пероральные контрацептивы, в 5% случаев встречается АГ.

Осложнения АГ занимают первое место в структуре смертности в женской популяции. Распространенность АГ невелика среди молодых женщин, но существенно возрастает после менопаузы. Многочисленными исследованиями установлен факт увеличения частоты ИБС и АГ в этот период.

Однако далеко не у всех женщин повышение артериального давления (АД) совпадает с наступлением половой инволюции. Ошибочно полагать, что до момента менопаузы женщина обладает иммунитетом против ССЗ. В одной только Великобритании от болезней сердца умирают в год более полутора тысяч женщин моложе 45 лет. В последнее время отмечается рост АГ среди молодых женщин, в том числе среди беременных. Гипертензивный синдром наблюдается у 15–30% беременных, не только вызывает серьезные осложнения в период беременности и родов, но и оказывает неблагоприятное влияние на отдаленный прогноз у матери. У женщин с АГ риск развития ИБС в 3,5 раза выше, чем у женщин с нормальным АД. В то же время результатами Framingham Heart Study [15] доказано, что у женщин с АГ прогноз лучше, чем у мужчин с АГ, и что у них реже развитие ИБС.

Наличие сахарного диабета сводит на нет преимущества женщин моложе 50 лет с точки зрения развития ССЗ. Использование пероральных противозачаточных средств значительно повышает риск развития ИБС, а также инсульта и тромбоза у женщин, особенно у курящих. Это характерно для женщин, использующих пероральные противозачаточные средства с содержанием эстрогена не менее 50 мкг. Повышение риска ИБС в этом случае связано с нарушени-

ем толерантности к глюкозе, гиперинсулинемией, повышенным содержанием триглицеридов и холестерина в плазме, а также с различным воздействием на уровни содержания холестерина липопротеидов высокой плотности эстрогена и прогестерона. Содержание холестерина липопротеидов высокой плотности прямо пропорционально содержанию эстрогена и обратно пропорционально содержанию прогестерона.

Первичным фактором половой дифференциации зародышевых гонад является экспрессия так называемого SRY гена — участка Y хромосомы (отсутствующей у женского организма), отвечающего за развитие эмбриона по мужскому типу [4]. В раннем пренатальном периоде происходит ряд важнейших регуляторных воздействий, определяющих пол зародыша, гендерные особенности строения и физиологии основных органов и тканей. В настоящее время считается, что в более поздние сроки онтогенеза развитие половой морфофункциональной структуры определяется преимущественно действием половых гормонов, вырабатывающихся в полностью дифференцированных половых железах (яичниках и семенниках) — эстрогенами (главным образом эстрадиолом) и андрогенами (главным образом тестостероном). Именно действие половых стероидных гормонов определяет развитие вторичных половых признаков и половые физиологические различия между мужскими и женскими особями [7].

Эстрогены, регулируя экспрессию определенных генных комплексов, стимулируют синтез ряда белковых молекул, действие которых приводит к ингибированию процессов клеточного свободно-радикального перекисного окисления. Происходит снижение интенсивности тканевого окислительного стресса, что, в свою очередь, приводит к менее быстрому повреждению сосудистой стенки и гладкомышечных клеток в женском организме по сравнению с мужским [11, 14].

Регуляторное воздействие эстрогенов на экспрессию специфических генов обеспечивает менее высокую скорость клеточного метаболизма и транспортных систем, снижение интенсивности пролиферативных процессов, ингибирование оксидативного стресса в женском организме. Подобные эффекты регуляции женских половых гормонов могут лежать в основе большей эффективности метаболических процессов у мужчин молодого возраста, но в то же время они могут вести к увеличению риска тканевых по-

вреждений с ускоренным повреждением сосудистого ложа, с большей склонностью к АГ и патологии процессов свертывания крови.

Подтверждением защитного влияния женских половых гормонов на состояние основных жизненно важных систем служат многочисленные данные о времени действия данного фактора на соматическое здоровье. Протективное действие обычно ограничивается периодом половой зрелости, от завершения пубертата до наступления менопаузы у женщин, когда в крови наблюдаются относительно высокие уровни эстрогенов. Это положение характерно в отношении формирования соматических расстройств, прежде всего ССЗ.

Гендерные различия в распространенности и особенностях течения ССЗ связывают с рядом особенностей физиологии сердечно-сосудистой системы. У женщин по сравнению с мужчинами отмечены сниженный индекс массы тела, меньший размер сердца и коронарных сосудов и меньший размер всех органов тела. У женщин больший процент жировой ткани. В организме женщины происходит изменение количества жидкости в зависимости от периодов менструального цикла, так как высокие концентрации эстрадиола связаны с задержкой натрия и жидкости. У женщин более низкий уровень гломерулярной фильтрации и более низкий уровень клиренса креатинина. В зависимости от фазы менструального цикла у женщин изменяется АД, частота сердечных сокращений (ЧСС), психо-вегетативный статус, уровень липидов, функция эндотелия [17].

У женщин более высокая, чем у мужчин, ЧСС (на 3–5 ударов в минуту). Продолжительность сердечного цикла, соответственно, выше у мужчин. У женщин она зависит от менструального цикла и увеличивается на протяжении периода менструации. У женщин более короткий период восстановления активности синусового узла. Толщина миокарда женского сердца меньше, чем мужского.

Женщины несколько иначе, чем мужчины, реагируют на назначение фармакологических препаратов для лечения сердечно-сосудистой патологии, что связано с имеющимися физиологическими отличиями мужчин и женщин, а также с отличиями фармакокинетики и фармакодинамики препаратов в зависимости от пола.

Показатели абсорбции препаратов (как при пероральном, так и при трансдермальном приеме) существенно не отличаются у мужчин и женщин, как и

связывание препаратов с белками плазмы крови. Особенности фармакодинамики (в частности, уменьшение активности определенных ферментов) могут играть ключевую роль в развитии побочных реакций на прием лекарственных препаратов.

В связи с постоянно возрастающим количеством данных о важности специфических гендерных различий в смертности от ССЗ в последние годы назначение лечения с учетом гендерных особенностей становится все более востребованным.

Особенности лечения ССЗ у женщин нашли свое отражение в Рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин (AHA Scientific Statement. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women, 2004) [13]. В этих рекомендациях использован новый показатель — степень обобщения (возможность распространения данных научных исследований на женщин): 1 — вполне вероятно, что результаты распространяются на женщин; 2 — в определенной степени результаты распространяются на женщин; 3 — маловероятно, что результаты распространяются на женщин; 0 — невозможно определить, распространяются ли результаты на женщин.

Вероятно, этот подход в настоящее время является выходом из ситуации, так как не вызывает сомнений, что биологические и социальные различия между мужчинами и женщинами могут иметь существенное значение в развитии и лечении ССЗ.

Назначая женщинам лекарственные препараты, следует принимать во внимание дополнительные специфические аспекты, такие как фаза менструального цикла, беременность и менопауза, которые могут влиять на изменение фармакокинетики лекарственных средств преимущественно вследствие изменения концентрации половых гормонов и изменения общего количества жидкости в организме. Во время беременности увеличивается общее количество жидкости в организме, увеличивается почечный кровоток и уровень гломерулярной фильтрации. Кроме того, следует принимать во внимание взаимодействие препаратов с экзогенной гормональной терапией (в частности, с пероральной контрацепцией и заместительной гормональной терапией). Результаты исследований *in vivo* продемонстрировали, что пероральные контрацептивы могут увеличивать или уменьшать концентрацию медицинских препаратов, назначаемых одновременно

с ними. Эстрогены и прогестины взаимодействуют с рядом препаратов для лечения ССЗ, возможно, путем угнетения энзимов системы цитохрома Р450 и увеличения глюкуронидации лекарственных препаратов.

В то же время клиническую значимость могут иметь специфические гендерные различия в активности метаболизирующих энзимов. Многие препараты для лечения ССЗ метаболизируются энзимами системы цитохрома Р450. Эндогенные гормоны, включая эстрогены и прогестины, также метаболизируются вышеуказанными энзимами. Несмотря на то что у мужчин более высокая активность изоферментов CYP1A2, CYP2D6 и, вероятно, CYP2E1, у женщин наблюдается склонность к более высокому клиренсу субстратов CYP3A4 [6].

Описаны гендерные приоритеты даже в частоте назначения кардиологических препаратов. Так, нитраты и бета-адреноблокаторы в целом назначаются чаще мужчинам, чем женщинам, а антагонисты кальция — наоборот.

Имеются специфические половые различия в фармакодинамике кардиологических препаратов. У бета-адреноблокаторов это связано с влиянием половых гормонов на регуляцию бета-адренергических рецепторов сердца и сосудов. Эндогенные эстрогены уменьшают реакцию симпатической нервной системы на катехоламины. В целом отмечено, что у женщин наблюдается более высокая концентрация в крови бета-адреноблокаторов, особенно неселективных. Соответственно, у женщин по сравнению с мужчинами наблюдается более выраженное снижение ЧСС и систолического АД во время терапии бета-адреноблокаторами в состоянии покоя, а также меньшее увеличение ЧСС под влиянием физической нагрузки.

Крайне интересны особенности влияния антагонистов кальция на женщин, что обусловлено, с одной стороны, тем, что антагонисты кальция имеют свойства эстрогенов, а с другой — тем, что эстрогены в малых дозах проявляют эффекты антагонистов кальция. Известны гендерспецифические особенности для некоторых блокаторов кальциевых каналов. Эти лекарственные вещества подвергаются первичному метаболизму при прохождении через печень и являются субстратами для CYP3A4, активность которого у женщин выше, чем у мужчин [6]. Соответственно, у женщин более высокий клиренс и ниже сывороточная концентрация блокаторов кальциевых каналов, например нифе-

дина, чем у мужчин [10]. У женщин также выше клиренс верапамила при внутривенном введении. Клиренс верапамила замедляется у женщин с возрастом [8].

В исследовании ACCT (Amiodipine Cardiovascular Community Trial) [9] установлено, что при терапии амлодипином снижение АД более выражено у женщин, чем у мужчин.

Вследствие выраженных преимуществ диуретиков в предотвращении сердечно-сосудистых событий, более низкой стоимости по сравнению с новыми классами антигипертензивных препаратов, а также низким риском развития переломов шейки бедра они являются средствами первого выбора у пожилых женщин с АГ высокого риска [5]. Установлено, что гидрохлоротиазид и другие тиазидные диуретики снижают реабсорбцию кальция в почках и повышают его концентрацию в крови.

Имеется ряд особенностей влияния препаратов, блокирующих ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), в зависимости от пола. Эстрогены оказывают влияние на уровень ангиотензина II в плазме. У женщин в менопаузе отмечается меньшая активность РААС, чем в постменопаузе. Это различие исчезает при проведении заместительной гормональной терапии. Кардиопротективный эффект эстрогенов частично может быть эффектом снижения активности РААС. Однако не установлено, изменяют ли эти гормональные влияния эффективность терапии ингибиторами АПФ.

У женщин быстрее, чем у мужчин, развивается гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) [1]. В то же время ингибиторы АПФ — самая активная группа антигипертензивных препаратов по влиянию на ГЛЖ. Кроме того, у женщин чаще, чем у мужчин, АГ протекает в рамках метаболического синдрома, а ингибиторы АПФ — метаболически позитивные препараты, под влиянием которых улучшается чувствительность печени к действию инсулина и снижается инсулинорезистентность на уровне периферических тканей.

Ключевым звеном патогенеза АГ у женщин в постменопаузе является выраженная активация РААС. Блокаду РААС можно считать главным направлением фармакотерапии этой группы пациенток. Предпочтение при выборе лекарственного средства логично отдать ингибиторам АПФ и блокаторам АТ₁ рецепторов к ангиотензину II (БРА).

Есть некоторые особенности по частоте развития побочных эффектов ингибиторов АПФ в зависимости от пола. Так, в частности, кашель чаще встречается у

женщин, чем у мужчин, а гендерспецифических различий по частоте встречаемости ангионевротических отеков или крапивницы не описано [12].

К сожалению, в повседневной клинической практике при подборе препаратов для лечения АГ недостаточно внимания уделяется нарушениям сексуальной функции. При этом именно сексуальная дисфункция вследствие проводимой антигипертензивной терапии является наиболее общей причиной недостаточной приверженности проводимого лечения у мужчин. В проводившемся двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании сравнивали антигипертензивные препараты в течение 12 мес. [16]: диуретик хлорталидон, бета-адреноблокатор ацебутолол, постсинаптический α -блокатор доксazosин, антагонист кальция амлодипин и ингибитор АПФ эналаприл. Среди участников испытания 62% составляли мужчины, средний возраст которых – 55 лет. В этом исследовании среди прочих показателей учитывали крайне полезную информацию, касающуюся случаев нарушений сексуальной функции у пациентов с АГ. Исследователи обратили внимание, что среди женщин-гипертоников жалобы на сексуальную дисфункцию были весьма редкими. У мужчин, включенных в исследование, проблемы с эрекцией до проведения рандомизации были ассоциированы исключительно с возрастом. Кроме того, на эректильную дисфункцию (ЭД) гораздо чаще жаловались те пациенты, у которых систолическое АД превышало уровень 140 мм рт. ст. При анализе показателей сексуальной функции на фоне проводимой антигипертензивной терапии выявлено следующее. Частота эректильных нарушений у мужчин колебалась в пределах от 6 до 17% и зависела от вида проводимого лечения. Больные, получавшие хлорталидон, чаще указывали на проблемы с эрекцией (15,7%) по сравнению с группой плацебо (4,9%). При приеме α -адреноблокатора доксazosина нарушение эректильной функции отмечалось реже даже по сравнению с плацебо (2,8 и 4,9% соответственно). Частота нарушения эрекции при проведении те-

рапии другими препаратами (ацебутололом, амлодипином и эналаприлом) была достоверно выше, чем при приеме плацебо.

В работе J. Jensen et al. (1999) были проанализированы причины неэффективной антигипертензивной терапии у 101 пациента и установлено, что 44% мужчин с АГ связывали проявления у себя ЭД с приемом антигипертензивных препаратов.

Доказано, что большинство лиц мужского пола старше 50 лет имеют сформированный и устоявшийся режим сексуальной активности, пик которой приходится на выходные дни. Мужчины, которые осознавали, что развитие ЭД у них напрямую связано с применением лекарственных средств, предпочитали прекращать их прием, начиная с середины недели, чтобы в выходные не ощущать проблем с эрекцией. Эти перерывы в лечении, бесспорно, приводили к худшему контролю АГ.

Назначение ингибиторов АПФ и антагонистов кальция в обычных дозах редко приводит к развитию ЭД. Однако только БРА – единственный класс антигипертензивных препаратов, в инструкции по применению которых ЭД не указана как возможный побочный эффект. В то же время при выборе конкретного сартана следует учесть, что только у лозартана существует достаточная доказательная база в отношении его положительного влияния на сексуальную функцию. Именно поэтому в качестве препарата выбора для профилактики сексуальной дисфункции у пациентов с АГ целесообразно применение лозартана.

В то же время широко распространенным в Республике Беларусь сохраняется применение комбинации бета-адреноблокатора с диуретиком [2], характеризующейся наиболее отрицательным влиянием на сексуальную функцию среди всех классов антигипертензивных средств.

Таким образом, можно говорить о гендерспецифических предпочтениях при выборе антигипертензивного препарата. Выбор у мужчин любого возраста должен склоняться к блокаторам рецепторов к ангиотензину II, и особенно к лозартану (Сентор, ОАО «Гедеон Рихтер») в связи с его доказанным положительным

влиянием на сексуальную функцию. Женщины среднего и пожилого возраста должны отдавать предпочтение ингибиторам АПФ или блокаторам рецепторов к ангиотензину II в сочетании с диуретиком (Ко-Диротон или Ко-Сентор, ОАО «Гедеон Рихтер»), как препаратам, оказывающим выраженное антигипертензивное действие, а также обладающим профилактическим действием в отношении развития остеопороза. Амлодипин (Нормодипин, ОАО «Гедеон Рихтер») показан пациентам среднего и пожилого возраста вне зависимости от пола. Среди фиксированных комбинированных препаратов лицам обоих полов следует предпочитать сочетание амлодипина с лизиноприлом (Экватор, ОАО «Гедеон Рихтер») вследствие того, что лизиноприл (Диротон, ОАО «Гедеон Рихтер») – единственный среди длительно действующих ингибиторов АПФ активный препарат, не требующий активации в печени.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глезер М.Г. // Терапевт. архив. – 2005. – Т. 77, № 10. – С. 93–96.
2. Павлова О.С., Нечесова Т.А., Ливенцева М.М. и др. // Лечебное дело. – 2008. – № 3 (3). – С. 23–27.
3. Профилактическая кардиология: Руководство / Под ред. Г. И. Косицкого. – М., 1987. – С. 239–315.
4. Becker J.B., Arnold A.P., Berkley K.J. et al. // Endocrinology. – 2005. – Vol. 146, N 4. – P. 1650–1673.
5. Cauley J.A., Cummings S.R., Seeley D.G. et al. // Ann. Intern. Med. – 1993. – Vol. 118. – P. 666–673.
6. Cotreau M.M., von Moltke L.L., Greenblatt D.J. // Clin. Pharmacokinet. – 2005. – Vol. 44. – P. 33–60.
7. Dulac C., Kimchi T. // Curr. Opin. Neurobiol. – 2007. – Vol. 17, N 6. – P. 675–683.
8. Kang D., Verotta D., Krecic-Shepard M.E. et al. // Clin. Pharmacol. Ther. – 2003. – Vol. 73, Suppl. 1. – P. 31–40.
9. Kloner R.A., Sowers J.R. // Am. J. Cardiol. – 1996. – Vol. 77. – P. 713–722.
10. Krecic-Shepard M.E., Barnas C.R., Slimko J. et al. // Clin. J. Pharmacol. – 2000. – Vol. 40 – P. 219.
11. Li L., Boehn S.N., Yu X. et al. // BMC Genomics. – 2007. – Vol. 8. – P. 221.
12. Mackay F.J., Pearce G.L., Mann R.D. // Br. J. Clin. Pharmacol. – 1999. – Vol. 47, Suppl. 1. – P. 111–114.
13. Ridker P.M., Buring J.E., Rifai N., Cook N.R. // JAMA. – 2007. – Vol. 297. – P. 611–619.
14. Seeman M.V. // Am. J. Psychiatry. – 1997. – Vol. 154. – P. 1641–1647.
15. Sytkowski P.A., D'Agostino R.B., Belanger A., Kannel W.B. // Am. J. Epidemiol. – 1996. – Vol. 143. – P. 338–349.
16. The treatment of mild hypertension: a randomized, placebo-controlled trial of a nutritional-hygienic regimen along with various drug monotherapies // Arch. Intern. Med. – 1991 – Vol. 151. – P. 1413–1423.
17. Williams M.R.I., Westerman R.A., Kingwell B.A. et al. // J. Clin. Endocrinol. – 2002. – Vol. 86. – P. 5389–5395.