

41. Eraker SA, Kirscht JP, Becker MH. Understanding and improving patient's compliance. *Ann Int Med* 1984; 100: 258–68.
42. Caro JJ. Stepped care for hypertension: are the assumption valid? *J Hypertens* 1997; 15 (Suppl. 7): 35–9.
43. Kjellgren KI, Svensson S, Ahner J, Saljo R. Hypertensive patients' knowledge of high blood pressure. *Scand J Prim Health Care* 1997 Dec; 15 (4): 188–92.
44. Gruesser M, Hartmann P, Schlotmann N, Lobmann FW, Sawicki PT, Joergens V. Structured patient education for out-patients with hypertension in general practice: a model project in Germany. *J Hum Hypertens* 1997 Aug; 11 (8): 501–6.
45. Cuspidi C, Sampieri L, Macca G et al. Improvement of patients' knowledge by a single educational meeting on hypertension. *J Hum Hypertens* 2001 Jan; 15 (1): 57–61.
46. Zernike W, Henderson A. Evaluating the effectiveness of two teaching strategies for patients diagnosed with hypertension. *J Clin Nurs* 1998 Jan; 7 (1): 37–44.
47. Cuspidi C, Lonati L, Sampieri L et al. To better know "hypertension": educational meetings for hypertensive patients. *Blood Pressure* 2000; 9: 255–9.
48. Filippi A, Sabatini A, Badioli L. Effects of an automated electronic reminder in changing the antiplatelet drug-prescribing behavior among Italian general practitioners in diabetic patients: an intervention trial. *Diabetes Care* 2003 May; 26 (5): 1497–500.
49. Frerdmann RH, Kazis LE, Jette A et al. A telecommunications system for monitoring and counseling patients with hypertension. Impact on medication adherence and blood pressure control. *Am J Hypertens* 1996; 9: 285–92.
50. Haynes BR, Sackett DL, Gibson ES et al. Improvement of medical compliance in uncontrolled hypertension. *Lancet* 1976; 1: 1265–8.
51. Vrijens B, Goethebeur E. Comparing compliance patterns between randomized treatments. *Controlled clinical trials* 1997; 18: 187–203.
52. Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Ther* 1998; 20: 1–11.
53. Rudd P. Clinicians and patients with hypertension: Unsettled issues about compliance. *Am Heart J* 1995; 130: 572–89.
54. Sackett DL, Haynes RB, Gibson ES et al. Randomized clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension. *Lancet* 1975; 1: 1205–7.
55. Центральная, периферическая и почечная гемодинамика у больных гипертонической болезнью на фоне длительной монотерапии эналаприлом и комбинации с гидрохлортиазидом (по данным исследования R1-003). *Артериальная гипертензия* 2004; 10: 19–22.

## Менопаузальный метаболический синдром (современное состояние проблемы)

Д.А.Аничков, Н.А.Шостак

Кафедра факультетской терапии им. акад. А.И.Нестерова РГМУ, Москва

### Введение

В 2001 г. экспертами Национальной образовательной программы по холестеролу США предложено клиническое определение метаболического синдрома – МС (см. таблицу) [1]; эти же критерии рекомендованы Европейским руководством по сердечно-сосудистой профилактике (2003 г.) [2]. При наличии 3 признаков и более, указанных в таблице, диагноз МС правомочен. Появление относительно простых критериев МС, не требующих определения уровня инсулина, стало стимулом к проведению нескольких эпидемиологических исследований.

Оцененная с помощью новых критериев распространенность МС среди взрослого населения США составляет 23,7% (24% среди мужчин и 23,4% среди женщин) [3]. При этом в возрастных группах от 20 до 49 лет МС чаще наблюдается у мужчин, в возрастной группе 50–69 лет распространенность МС практически одинакова у мужчин и женщин, а в возрасте 70 лет и более МС чаще наблюдается у женщин.

Большая по сравнению с мужчинами частота МС у женщин в старших возрастных группах обусловлена наступлением менопаузы. Это заключение подтверждается данными интересного исследования, проведенного в США среди женщин-эмигранток из бывшего СССР. У 25% женщин наблюдается МС по критериям Национальной образовательной программы по холестеролу, при этом частота его была выше у женщин в постменопаузе. При многофакторном анализе с учетом возраста и менопаузального статуса только постменопауза была независимым предиктором компонентов МС [4].

Концепция “менопаузального” МС впервые была выдвинута в 1997 г. C. Spencer и соавт. [5]. На основании тщательного анализа работ, посвященных влиянию менопаузы на чувствительность к инсулину, показатели липидного и углеводного обмена, распределение жировой ткани и систему гемостаза, а также данных о влиянии заместительной гормональной терапии на перечисленные параметры, авторы предложили выделять менопаузальный МС как комплекс факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС), в основе которого лежит дефицит эстрогенов. Цель настоящего обзора – суммировать имеющиеся на сегодняшний день данные о МС в постменопаузе и перспективах его терапии.

### Абдоминальное ожирение – ключевое звено менопаузального МС?

Висцеральное, или абдоминальное, ожирение рассматривается сегодня как основа метаболических нарушений, ассоциированных с наступлением менопаузы [6]. Дефицит эстрогенов приводит к изменению типа рас-

пределения 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 и снижению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), а также к повышению артериального давления (АД). В конечном итоге формируется клиническая картина менопаузального МС [6].

В пользу этой гипотезы свидетельствуют результаты нескольких исследований. Так, было показано, что в группе из 74 женщин с артериальной гипертензией (АГ) и ожирением количество висцеральной жировой ткани, оцененное с помощью ультразвукового исследования, тесно коррелирует с индексом инсулинорезистентности (НОМА<sub>IR</sub>) и среднесуточным систолическим АД. При этом количество висцеральной жировой ткани и среднесуточное систолическое АД, но не индекс НОМА<sub>IR</sub>, были статистически значимо выше у женщин в постменопаузе [7]. У клинически здоровых женщин в постменопаузе продемонстрирована четкая взаимосвязь объема висцеральной жировой ткани (по данным компьютерной томографии) с чувствительностью тканей к инсулину [8, 9], уровнем триглицеридов [9, 10], холестерина ЛПВП и глюкозы в крови натощак [10]. Гиперинсулинемия у здоровых женщин в постменопаузе четко коррелирует также с антропометрическими показателями центрального, но не общего ожирения [11, 12]. Таким образом, перераспределение жировой ткани, ассоциированное с наступлением менопаузы, значительно увеличивает риск возникновения МС.

### Постменопауза и инсулинорезистентность

Альтернативная гипотеза, объясняющая формирование менопаузального МС – снижение чувствительности тканей к инсулину, вызванное дефицитом эстрогенов при наступлении менопаузы [13]. Исследование с применением эуликемического клэмп-теста среди больных АГ продемонстрировало, что женщины в постменопаузе более инсулинорезистентны, чем женщины в пременопаузе, в сравнении с мужчинами соответствующего возраста и с той же степенью ожирения [14]. Инсулинорезистентность у женщин в постменопаузе тесно связана с нарушениями липидного обмена – увеличением уровня триглицеридов, снижением холестерина ЛПВП натощак и с показателями постпрандиальной липемии

(триглицеридами и ремнантными липопротеидами) [15]. Показано также, что при наличии АГ у женщин в постменопаузе уровни глюкозы и инсулина выше, чем у нормотензивных женщин; при этом наблюдается четкая корреляция показателей гиперинсулинемии и среднесуточного систолического АД [16]. Следовательно, инсулинорезистентность, ассоциированная с наступлением менопаузы, может иметь значение в развитии клинических проявлений МС – дислипидемии, АГ и гипергликемии натошак. 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 выше у женщин в постменопаузе ( $p < 0,001$ ) [17].

### Влияние менопаузы на АД

По эпидемиологическим данным, распространенность АГ у женщин в постменопаузе выше, чем у женщин в пременопаузе [18–20]. В наибольшей степени (4–5 мм рт. ст.) увеличивается систолическое АД, как офисное, так и среднесуточное [19]. Кроме того, сообщается о недостаточном снижении систолического и диастолического АД в ночное время (по данным суточного мониторинга) у женщин с АГ в постменопаузе [21, 22].

Влияние менопаузы на уровень АД может быть опосредовано различными механизмами. Эстрогены влияют на функцию ренин-ангиотензиновой системы, вызывая как повышающие АД изменения (увеличение уровня ангиотензиногена), так и снижение АД за счет снижения уровня ренина [23, 24]. В эксперименте на животных показано, что при овариэктомии наблюдается повышенная экспрессия рецепторов к ангиотензину типа  $AT_1$  [25]. Важным механизмом влияния дефицита эстрогенов на АД является повышение активности симпатической нервной системы. Показано, что плазменные уровни норадреналина после стимуляции выше у женщин с АГ в постменопаузальном периоде, чем в пременопаузе [26]. Трансдермальная терапия эстрогенами у женщин в постменопаузе приводит к снижению симпатической активации, по данным микронейрографии [27, 28]. Кроме того, эстрогены могут прямо влиять на артериальную стенку резистивных сосудов, снижая АД [24].

Повышение АД при менопаузальном МС может быть связано также с накоплением висцеральной жировой ткани [7], гиперинсулинемией [16], а также изменениями трансмембранного транспорта катионов [28] и структурного состояния клеточных мембран [29, 30].

### Дислипидемия в постменопаузальном периоде

Наступление менопаузы ассоциируется с атерогенными сдвигами в липидном профиле сыворотки крови: увеличением общего холестерина, триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), снижением уровня холестерина ЛПВП [31]. Уровень холестерина ЛПНП у женщин в постменопаузе выше, чем у мужчин соответствующего возраста [32]. Являются ли эти изменения прямым следствием дефицита эстрогенов, окончательно не ясно. Возможно, они вторичны по отношению к перераспределению жировой ткани и снижению чувствительности тканей к инсулину, наблюдающимся в постменопаузе [6, 32]. Терапия эстрогенами приводит к увеличению уровня холестерина ЛПВП и снижению уровня холестерина ЛПНП [33]. В то же время в исследовании Women's Health Initiative продемонстрировано негативное влияние заместительной гормональной терапии на сердечно-сосудистую заболеваемость у женщин в постменопаузе [34].

### Нарушения углеводного обмена

Гипергликемия натошак, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет типа 2 как проявления синдрома инсулинорезистентности часто наблюдаются у женщин в постменопаузе [35, 36]. Вероятность сахарного диабета типа 2 у женщин старше 45 лет в 2 раза выше, чем у мужчин того же возраста [36]. Риск заболеваемости ИБС у женщин с диабетом выше, чем у мужчин [37]; относительный риск смерти от ИБС при наличии диабета равен 1,9 у мужчин и 3,3 у женщин [38].

Нарушения углеводного обмена приводят к потере защитных свойств эстрогенов уже в пременопаузальном

### Критерии МС

| Признак                                   | Значение                                                             |
|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Абдоминальное ожирение (окружность талии) | Мужчины >102 см<br>Женщины >88 см                                    |
| Триглицериды                              | ≥150 мг/дл (1,69 ммоль/л)                                            |
| Холестерин ЛПВП                           | Мужчины <40 мг/дл (1,29 ммоль/л)<br>Женщины <50 мг/дл (1,04 ммоль/л) |
| АД                                        | ≥130/≥85 мм рт. ст.                                                  |
| Глюкоза в крови натошак                   | ≥110 мг/дл (6,1 ммоль/л)                                             |

периоде [35]. Гипергликемия и формирование конечных продуктов гликозилирования снижают опосредованную эстрадиолом продукцию оксида азота и увеличивают оксидативный стресс [36]. Следствием этих процессов является ускоренный атерогенез [39].

Следует отметить, что сочетание нарушений углеводного обмена с другими компонентами МС у женщин, так же как и сахарный диабет типа 2 *per se*, в большей степени влияет на прогноз, чем у мужчин. По данным Framingham Offspring Study, включавшего 2406 мужчин и 2569 женщин в возрасте от 18 до 74 лет, сочетание 3 метаболических факторов риска и более (гипергликемии, снижения холестерина ЛПВП, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, ожирения и повышенного систолического АД) ассоциируется с увеличением риска ИБС в 2,39 раза у мужчин (95% доверительный интервал 1,56–3,36) и в 5,90 раза у женщин (95% доверительный интервал 2,54–13,73) [40]. При этом сумма факторов риска была прямо связана с возрастом только в группе женщин.

### Маркеры иммунного воспаления и менопаузальный МС

В последние годы МС рассматривается как состояние, характеризующееся иммунным воспалением низких градаций [41, 42]. Данные нескольких исследований свидетельствуют, что повышение уровня С-реактивного белка (С-РБ) выше 3 мг/л является независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости в популяции [43]. Повышение С-РБ является следствием увеличения секреции провоспалительного цитокина, интерлейкина-6 (ИЛ-6) [43]. Продemonстрирована четкая взаимосвязь С-РБ с показателями ожирения, чувствительностью к инсулину и уровнем инсулина натошак [44, 45]. Увеличение уровней С-РБ и ИЛ-6 наблюдается также у больных с эссенциальной АГ [46] и при повышении пульсового АД [47]. Показано также, что гипергликемия индуцирует выработку ИЛ-6 и фактора некроза опухоли-α в жировой ткани [48]. В то же время плазменная концентрация адипонектина, противовоспалительного белка, вырабатываемого жировой тканью, снижена при ожирении и инсулинорезистентности [49]. Таким образом, имеются доказательства взаимосвязи иммунного воспаления и МС.

Наступление менопаузы ассоциируется с увеличением уровней провоспалительных цитокинов [50]. Есть сообщения, что С-РБ является предиктором возникновения МС у женщин, но не у мужчин [51]. В исследовании Women's Health Study было показано, что уровень С-РБ у женщин имеет большее прогностическое значение, чем уровень холестерина ЛПНП [52]. У женщин в постменопаузе уровни ИЛ-6 и С-РБ обратно коррелируют с уровнем адипонектина [53]. Таким образом, иммунное воспаление может играть важную роль в патогенезе менопаузального МС; этот вопрос требует дальнейшего изучения.

### Перспективы профилактики сердечно-сосудистых осложнений при менопаузальном МС

Снижение риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности – основная цель терапии менопаузального МС. Комплексное воздействие на основные составляющие МС, включающее мероприятия по изменению образа жизни и медикаментозную терапию, должно проводиться у каждой пациентки.

**Модификация образа жизни.** Сочетание диеты и регулярных физических нагрузок приводит к улучше-

нию или нормализации практически всех составляющих МС: снижению массы тела и АД, повышению чувствительности тканей к инсулину, нормализации показателей липидного и углеводного обмена и снижению маркеров иммунного воспаления [54, 55]. К сожалению, во многих случаях модификация образа жизни невыполнима или дает временный эффект. Медикаментозная терапия показана практически в каждом случае у больных с менопаузальным МС.

**Заместительная гормональная терапия.** Детальный анализ преимуществ и недостатков заместительной гормональной терапии (ЗГТ) выходит за рамки настоящего обзора. Тем не менее следует отметить, что ЗГТ может снижать риск сердечно-сосудистой заболеваемости у здоровых женщин и не должна применяться для вторичной профилактики у женщин с ИБС [56]. В то же время, по последним данным, применение ЗГТ для первичной профилактики ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости [34]. Кроме того, ЗГТ сопровождается повышением уровня С-РБ [57]; этот эффект частично нивелируется одновременным применением статинов [58]. Таким образом, проведение ЗГТ в большинстве случаев не рекомендуется больным с менопаузальным МС и может обсуждаться у здоровых женщин.

**Липидснижающая терапия.** Статины обладают доказанной эффективностью для профилактики сердечно-сосудистых событий как у мужчин, так и у женщин [59]. Продemonстрированные в последние годы плеiotропные эффекты статинов, в частности их противовоспалительные эффекты, 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 [32]. Перед назначением статинов женщинам с менопаузальным МС и в процессе лечения необходима тщательная оценка функции печени.

**Антигипертензивная терапия.** В современных рекомендациях по диагностике и лечению АГ [60, 61] больные с МС и женщины в постменопаузе отнесены в так называемые специальные группы, в которых при назначении антигипертензивных препаратов необходимо учитывать их метаболическую нейтральность и возможность возникновения побочных эффектов.

С учетом существующих рекомендаций [60, 61] и рассмотренных в предшествующих разделах патогенетических механизмов менопаузального МС наиболее обоснованным представляется назначение препаратов, влияющих на ренин-ангиотензиновую систему (ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов) и симпатическую нервную систему (агонистов имидазолиновых рецепторов). Ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов, рекомендуемые для терапии АГ при МС, могут быть препаратами выбора [62]. Применение современных блокаторов ангиотензиновых рецепторов (например, эпросартана) может быть обоснованным именно у больных с менопаузальным МС, так как имеются экспериментальные данные о повышенной экспрессии рецепторов к ангиотензину типа  $AT_1$  после овариэктомии [25]. Кроме того, блокаторы ангиотензиновых рецепторов имеют крайне низкую частоту побочных эффектов, а у женщин побочные эффекты антигипертензивной терапии наблюдаются почти в 2 раза чаще, чем у мужчин [23].

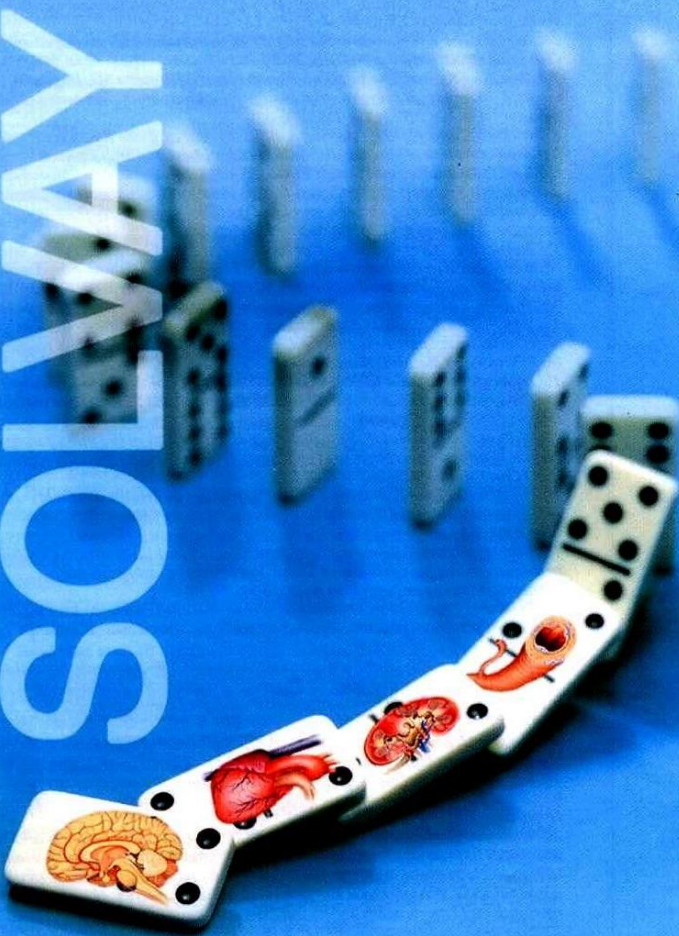
Назначение агонистов имидазолиновых рецепторов (моксонидина) приводит к снижению симпатической гиперактивации и повышает чувствительность периферических тканей к инсулину [63]. В двух небольших исследованиях продемонстрирована высокая антигипертензивная эффективность, подтвержденная при суточном мониторировании АД моксонидина у женщин с АГ в перименопаузе [64] и с МС [65].

#### Заключение

Необходимость выделения менопаузального МС в отдельное состояние обусловлена высоким риском сердечно-сосудистых осложнений в этой популяции. Идентификация больных с менопаузальным МС должна проводиться с помощью критериев Национальной образо-

# Гипертония и метаболический синдром

## цепная реакция



МОКСОНИДИН  
**Физзиотенз®**  
СЕЛЕКТИВНЫЙ АГОНИСТ ИМИДАЗОЛИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ



**SOLVAY  
PHARMA**

119991, Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5  
тел.: (095) 411-6911  
факс: (095) 411-6910  
Http://www.solvay-pharma.ru  
E-mail: info@solvay-pharma.ru

вательной программы по холестеролу, с дополнительным определением уровня С-РБ. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений должна включать мероприятия по изменению образа жизни, липидснижающую и антигипертензивную терапию.

#### Литература

- Executive summary of the 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). *JAMA* 2001; 285: 2486–97.
- European guidelines on cardiovascular diseases prevention in clinical practice. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2003; 10: S1–10.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356–9.
- Miller AM, Wilbur J, Chandler PJ, Sorokin O. Cardiovascular disease risk factors and menopausal status in middle-aged women from the former Soviet Union. *Women Health* 2003; 38: 19–36.
- Spencer CP, Goddard IF, Stevenson JC. Is there a menopausal metabolic syndrome? *Gynecol Endocrinol* 1997; 11: 341–55.
- Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2404–11.
- 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, Hultberg 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, Schectman 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.
- Walton C, Goddard IF, Prouder AJ et al. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women. *Eur J Clin Invest* 1993; 23: 466–73.
- 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.
- Totb 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.
- Staessen J, Bulpitt 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.
- Rosenthal 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.
- Nickenig G, Baumer AT, Grobe C et al. Estrogen modulates AT1 receptor gene expression in vitro and in vivo. *Circulation* 1998; 97: 2197–201.
- 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.
- Vongpatanasin W, Tuncel M, Mansour Y et al. Transdermal estrogen replacement therapy decreases sympathetic activity in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 103: 2903–8.
- 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.
- Tsuda K, Khoshbala Y, Kimura K et al. Electron paramagnetic resonance investigation on modulatory effect of 17 $\beta$ -estradiol on membrane fluidity of erythrocytes in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1306–12.
- Anicikova DA, Maksina AG, Shostak NA. Relations of erythrocyte membrane properties to components of metabolic syndrome in women. *Med Sci Monit*. In press.
- Сметник ВП, Шестакова ИГ. Менопауза и сердечно-сосудистая система. *Тер. арх.* 1999; 10: 61–5.
- 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 disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199–208.
- 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.
- 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.
- 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.
- Chan JCN, Cheung JCK, Stehouwer CDA et al. The central roles of obesity-associated dyslipidaemia, endothelial activation and cytokines in the metabolic syndrome – an analysis by structural equation modeling. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 994–1008.
- Das UN. Metabolic syndrome X: an inflammatory condition? *Curr Hypertens Rep* 2004; 6: 66–73.
- Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813–8.
- Frochlich M, Imhof A, Berg G et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population-based study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1835–9.
- Festa A, D'Agostino R, Howard G et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42–7.
- Chae CU, Lee RT, Rifkin N, Ridker PM. Blood pressure and inflammation in apparently healthy men. *Hypertension* 2001; 38: 399–403.
- Abramson JL, Weintraub WS, Vaccaro V. Association between pulse pressure and C-reactive protein among apparently healthy US adults. *Hypertension* 2002; 39: 197–202.
- Lin Y, Rajala MW, Berger JP et al. Hyperglycemia-induced production of acute phase reactants in adipose tissue. *J Biol Chem* 2001; 276: 42077–83.
- Kern PA, Di Giorgio GB, Lu T et al. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- $\alpha$  expression. *Diabetes* 2003; 52: 1779–85.
- Pfeilschifter J, Koditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokine activity after menopause. *Endocr Rev* 2002; 23: 90–119.
- Han TS, Saitar N, Williams K et al. Prospective study of C-reactive protein in relation to the development of diabetes and metabolic syndrome in the Mexico City Diabetes Study. *Diabetes Care* 2002; 25: 2016–21.
- Ridker PM, Rifkin 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.
- Engeli S, Feldpausch M, Gorzelnik K et al. Association between adiponectin and mediators of inflammation in obese women. *Diabetes* 2003; 52: 942–7.
- 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.
- 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.
- Mosca L, Collins P, Herrington DM et al. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 499–503.
- Luyker 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.
- Kob KK, Schenke WH, Wacławski MA et al. Statin attenuates increase in C-reactive protein during estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *Circulation* 2002; 105: 1531–3.
- Mostagbel E, Waters D. Women do benefit from lipid lowering: latest clinical trial data. *Cardiol Rev* 2003; 11: 4–12.
- Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации. *Клиническая фармакология и терапия* 2000; 2: 5–30.
- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011–53.
- Fisman EZ, Tenenbaum A, Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women: a clinical approach. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4: 464–70.
- Haenni A, Lilbell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives. *J Hypertens* 1999; 17 (Suppl. 3): S29–35.
- Подзолков ВИ, Брагина АЕ, Макалкин ВИ. Патогенетическая роль моксонидина при лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе. *Кардиология* 2002; 11: 32–5.
- Аничков ДА, Шостак НА. Эффективность моксонидина у женщин с артериальной гипертензией в рамках метаболического синдрома при исходно высокой частоте сердечных сокращений. *Кардиология* 2002; 11: 40–3.