

# Современные представления о менопаузальном синдроме у женщин с нарушениями углеводного обмена: взгляд гинеколога-эндокринолога

О.Р. Григорян, Е.Н. Андреева

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий  
(директор – член-корр. РАМН, профессор Г.А. Мельниченко)

**В** настоящее время число больных сахарным диабетом (СД) в мире составляет 246 млн человек, причем у 90% больных выявляется СД 2. Немногом менее чем за 20 лет число больных СД увеличилось в 8 раз. Согласно прогнозам, при сохранении таких темпов роста к 2025 г. численность больных СД превысит 300 млн человек. Это означает, что к 2025 г. распространенность СД в экономически развитых странах составит 7,6%, в развивающихся – 4,9% [6].

В связи с тем, что СД 2 часто не диагностируется в течение длительного времени, предполагают, что его фактическая распространенность в 2–3 раза превышает регистрируемую. В исследовании диабета, ожирения и образа жизни, проведенном в Австралии, было показано, что на каждый диагностированный случай СД 2 приходится один недиагностированный. Третье Национальное исследование здоровья и питания в США также выявило высокий уровень распространенности недиагностированного СД 2 среди населения – в среднем 2,7%, а среди мужчин и женщин в возрасте 50–59 лет – 3,3% и 5,8% соответственно [4, 5, 6].

Распространенность метаболического синдрома (МС) в общей популяции достаточно высока и колеблется от 14 до 24%. Лидируют по этому показателю США, относительно часто встречается МС и в странах Северной Европы. По результатам исследования, проведенного в Финляндии и Швеции, МС при отсутствии признаков расстройств углеводного обмена выявлен у 10% женщин и 15% мужчин, при повышенной гликемии натощак и/или нарушении толерантности к глюкозе (НТГ) – у 42% и 64%, а при СД – соответственно у 78% и 84% больных [4, 5]. Распространенность НТГ в мире также довольно велика: она установлена примерно у 314 млн человек, а к 2025 г. прогнозируется увеличение до 472 млн. По данным Р. Zimmet (2000 г.), около четверти населения стран Западной Европы имеют НТГ или МС [4, 5, 6].

Известно, что в **патогенезе** развития МС ведущую роль играет инсулинорезистентность. Основными клиническими проявлениями МС являются СД 2, ишемическая болезнь сердца (ИБС) или другие признаки атеросклероза; данный синдром также рассматривается как «прелюдия» к СД.

После наступления менопаузы более чем у половины женщин отмечается увеличение массы тела, сопровождающееся формированием менопаузального метаболического

синдрома (ММС). Главными его проявлениями являются абдоминальное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия и нарушения углеводного обмена. Вероятность развития метаболического синдрома увеличивается с возрастом. За последние 30–40 лет продолжительность жизни женщины увеличилась, естественно, одновременно с этим возросла и продолжительность периода менопаузы. Так, 50 лет назад лишь 28% женщин доживали до возраста менопаузы и 5% – до 75 лет. На современном этапе: около 90% пациенток переступают рубеж менопаузы и 55% достигают возраста 75 лет. Многофакторный анализ с учетом возраста и менопаузального статуса больных выявил, что постменопауза является независимым предиктором развития метаболического синдрома. Одним из звеньев патогенеза ожирения при ММС является замедление на фоне дефицита половых стероидов основного обмена (расхода энергии). По данным Healthy Women's Study, в первые три года после наступления менопаузы масса тела в среднем увеличивается на 2,3 кг, а через 8 лет – на 5,5 кг. По данным М.А. Репиной (2003), увеличение массы тела начинается в возрасте 42–46 лет, т. е. с началом перименопаузального периода. В этой группе женщины с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м<sup>2</sup> встречаются лишь в 7% случаев. Позднее, в период постменопаузы, количество женщин с таким ИМТ возрастает в 3 раза. Однако для верификации ММС наличие ожирения (по ИМТ) не является обязательным, а проявления вышеуказанного синдрома часто встречаются и у пациенток с нормальным показателем ИМТ.

Известно, что женские половые гормоны контролируют обмен жиров и углеводов в организме, ускоряя расщепление жиров и подавляя синтез липидных фракций, способствующих развитию атеросклероза. Постепенное снижение уровня эстрогенов в перименопаузе приводит к нарушениям липидного обмена и формированию инсулинорезистентности, что и обуславливает склонность к увеличению массы тела в климактерический период [7, 11, 14].

В жировой ткани происходит активный синтез женских половых гормонов. При избытке жировой ткани еще до наступления менопаузы этот координированный процесс может нарушаться, а в период окончания менструальной функции усугубляться. Важно и то, что ожирение характеризуется значительным преобладанием количества жировой ткани над мышечной и наиболее часто встречается у женщин между 30 и 70 годами. После 70 лет

количество жировой массы может увеличиваться, оставаться неизменным, либо уменьшаться [15, 16, 17].

У женщин старше 50 лет типичным изменением в строении тела является увеличение массы висцерального жира. Самый распространенный и доступный метод диагностики абдоминального типа ожирения — измерение окружности талии. Она не должна превышать 94 см у мужчин и 80 см у женщин. При соотношении окружности талии и окружности бедер у женщины 0,85 или выше распределение жировой ткани неблагоприятно для организма и риск сердечно-сосудистых заболеваний и СД существенно повышается даже на фоне нормальной массы тела. Данные компьютерной томографии как у мужчин, так и у женщин старше 50 лет показывают наличие обратной корреляционной зависимости между соотношением подкожного и висцерального жира и возрастом, а также отложением жира в межмышечном пространстве передней брюшной стенки. При этом соотношение окружностей талии/бедер возрастает вне зависимости от индекса массы тела (ИМТ) как у мужчин, так и у женщин старше 50 лет [19, 20]. Преобладание мышечной ткани над жировой косвенно подтверждает наличие гиперандрогении у женщин в период менопаузы. Висцеральное же ожирение напрямую связано с состоянием инсулинорезистентности. Висцеральная жировая ткань оказывает непосредственное влияние на печень и является метаболически более активной, чем подкожная клетчатка [18]. Прямое поступление свободных жирных кислот, а также других биологически активных субстанций, секретируемых висцеральной жировой тканью, в печень, по мнению ряда исследователей, и представляет собой один из патогенетических механизмов развития и прогрессирования инсулинорезистентности [1, 17].

Увеличение количества висцерального жира с возрастом связано как с физиологическими изменениями в менопаузе, так и с изменениями образа жизни. Однако не исключена и генетическая предрасположенность по ауто-сомно-рецессивному типу. По данным некоторых исследований, проведение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) половыми стероидами в период перименопаузы и менопаузы, а также использование препаратов из группы бигуанидов (метформина гидрохлорид) в сочетании с увеличением физической активности способствуют снижению массы висцеральной жировой ткани. При этом изменение окружности талии является лучшим маркером (в сравнении с ИМТ) при оценке степени риска смертности у женщин этой возрастной группы [12, 13, 14, 15].

Что касается уровня лептина при старении, то он изменяется по принципу *pari passu* (снижение параллельно увеличению возраста). У женщин в период менопаузы пропуск планового приема пищи подавляет секрецию лептина и стимулирует выделение гипоталамического нейропептида Y менее активно по сравнению с женщинами репродуктивного возраста. Было также показано, что введение лептина женщинам старше 50 лет не приводит к увеличению энергозатрат, что позволяет предположить наличие «дефекта» как в рецепторной функции лептина, так и в его действии [2, 3, 16].

Более того, в период менопаузы происходит изменение функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, приводящее к увеличению продукции глюкокортикоидов. Это способствует увеличению размеров абдоминальных адипоцитов и абдоминальному

перераспределению жира. Влияние эстрогенов на симпатическую нервную систему реализуется через подавление активности тирозингидроксилазы — фермента, участвующего в синтезе катехоламинов. Показано, что у женщин в период менопаузы, по сравнению с женщинами репродуктивного возраста, определяются повышенные как базальные, так и стресс-индуцированные уровни норадреналина в крови, нивелируемые на фоне лечения эстрадиолом.

Во многих исследованиях установлено, что уровень тестостерона в крови положительно коррелирует с количеством абдоминального жира. У женщин в период менопаузы снижается уровень глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), что приводит к повышению концентрации свободного тестостерона, относительной гиперандрогении, способствующей формированию ожирения по абдоминальному типу. Сама же по себе гиперандрогения является сильным и независимым фактором риска развития СД 2, заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности артериальной гипертензии, общей смертности. Женщины с абдоминальным типом распределения жира имеют низкий уровень ГСПС, а повышение уровня свободного тестостерона в сыворотке крови происходит параллельно нарастанию инсулинорезистентности. Гиперандрогения у женщин в данный возрастной период может сама по себе способствовать развитию инсулинорезистентности, а инсулинорезистентность и сопутствующая ей компенсаторная гиперинсулинемия, в свою очередь, могут приводить к гиперандрогении за счет стимуляции продукции андрогенов яичниками и торможения выработки ГСПС печенью [18, 19, 20].

По данным исследований, проведенных в ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий, у женщин с СД 2 имеется более низкий уровень ГСПС в сыворотке крови, а также более высокие уровни свободного тестостерона и показатели инсулинорезистентности по сравнению со здоровыми сверстницами.

Практически все метаболические нарушения, возникающие после наступления менопаузы, взаимосвязаны и еще более усугубляют неблагоприятное влияние дефицита половых стероидов на сердечно-сосудистую систему. В особенности это касается инсулинорезистентности, являющейся ключевым признаком ММС и практически всегда сочетающейся с абдоминальным ожирением. Компенсаторная гиперинсулинемия является самостоятельным фактором риска ИБС. По данным статистики, у женщин в период менопаузы относительный риск ИБС почти в 2,7 раз выше, чем у женщин того же возраста, но с сохраненной функцией яичников.

Известно, например, что в норме инсулин подавляет липолиз в жировой ткани, при инсулинорезистентности реализация этих эффектов нарушается, повышается уровень свободных жирных кислот, увеличивается синтез триглицеридов и снижается содержание антиатерогенных фракций липопротеинов. Вазодилатация, стимулируемая инсулином в норме, нарушается при инсулинорезистентности, подтверждая связь между гиперинсулинемией и артериальной гипертензией.

Таким образом, менопауза является инсулинорезистентным состоянием, а климактерический период ассоциируется со значительным повышением риска развития ИБС и других макроангиопатий, способствуя снижению продолжительности жизни женщины.

Основным **клиническим проявлением** ММС является увеличение массы тела с формированием абдоминально-висцерального ожирения (при нормальных показателях массы тела в репродуктивный период). К основным клинико-лабораторным показателям ММС относятся: наличие окружности талии ( $\geq 80$  см), уровень триглицеридов ( $\geq 1,7$  ммоль/л), уровень холестерина липопротеидов высокой плотности ( $< 1,29$  ммоль/л), повышение артериального давления ( $\geq 130/85$  мм рт. ст.), уровень глюкозы в плазме крови натощак ( $\geq 5,6$  ммоль/л).

У 30–40% женщин с ММС выявляется характерный признак, связанный с инсулинорезистентностью — шероховатые участки кожи различных оттенков коричневого цвета на локтях, под молочными железами и в паховых областях — так называемый *acanthosis nigricans*.

У женщин с нарушениями углеводного обмена в структуре проявлений климактерического синдрома преобладают вегетососудистые (приливы, потливость, сердцебиение и др.) и эмоционально-психические нарушения (у 90% и 99% женщин соответственно). Как свидетельствуют исследования, полученные в ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий за период 2002–2006 гг., степень тяжести ранних проявлений климактерического синдрома зависит также и от величины ИМТ. У женщин с ИМТ  $\geq 30$  она минимальна (до 5 приливов в сутки), что можно объяснить внегонадным синтезом эстрогена из андростендиона и эстрадиола из тестостерона, создающих дополнительное «депо эстрогенов». С этим патогенетическим механизмом (помимо генетического фактора) связано и более позднее наступление менопаузы у данной категории больных по сравнению с женщинами, имеющими нормальную массу тела. В целом проявления климактерического синдрома вегетососудистого характера у 84% женщин с нарушениями углеводного обмена выражены слабо (легкая или средняя степень) и, как правило, перекрываются жалобами эмоционально-психического характера.

Второе место в структуре проявлений климактерического синдрома у данной категории больных занимают нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы, выявляемые у 69% пациенток.

Что касается такого позднего осложнения менопаузного синдрома, как остеопороз, то чаще верифицируется лишь остеопения ( $-1,5$  SD и меньше). А выраженность проявлений резорбтивных процессов в костной ткани имеет обратную зависимость от ИМТ. У женщин с нормальным ИМТ остеопороз встречается гораздо чаще, чем при избыточной массе тела или ожирении. Наличие остеопении, а не остеопороза у женщин с нарушениями углеводного обмена может быть обусловлено периферической конверсией половых стероидов (эстрогена из андростендиона и эстрадиола из тестостерона) и/или гиперинсулинемией, приводящей к пролиферации остеобластов.

Урогенитальные нарушения встречаются у 90% пациенток. Однако наличие «острых» жалоб такого характера должно настораживать врача в плане дифференциальной диагностики с диабетическим вульвитом, возникающим остро и являющимся ранним маркером нарушений углеводного обмена. Кроме того, 87% женщин беспокоят жалобы на сухость, зуд, жжение во влагалище, 51% — на диспареунию, 45,7% — на цисталгию и примерно 30% — на недержание мочи. Это обусловлено тем, что сниже-

ние уровня эстрогенов после наступления менопаузы приводит к прогрессирующим атрофическим процессам в слизистой оболочке мочеиспускательного канала, влагалища, мочевого пузыря, связочном аппарате тазового дна, в периуретральных мышцах. И впоследствии формируется нейрогенный мочевой пузырь, нарушается уродинамика и постепенно нарастает объем остаточной мочи, создавая благоприятные условия для восходящей инфекции [9]. Естественно, что описанные расстройства в совокупности с тяжелым эмоциональным стрессом влекут за собой снижение полового влечения у 90% женщин, а затем и невозможность половой жизни, что еще больше усугубляет депрессивное состояние, связанное с возрастными изменениями и отчасти с увеличением массы тела.

Более 95% женщин с ожирением в период менопаузы имеют хронические сопутствующие экстрагенитальные заболевания, такие, как хронический холецистит, варикозная болезнь нижних конечностей, синдром ночных апноэ, сердечно-сосудистые заболевания и др., которые утяжеляют общее состояние пациенток.

Главные **принципы терапии** менопаузального синдрома у женщин с нарушениями углеводного обмена — это комплексный и индивидуальный подход с участием специалистов разного профиля (терапевтов, эндокринологов, диетологов, кардиологов, гинекологов), определение совместно с пациентом реальных, достижимых целей компенсации проявлений данного синдрома и длительный мониторинг с тщательным контролем имеющихся факторов риска и/или сопутствующих заболеваний. Ожирение, которое часто сопутствует ММС, — это хроническое рецидивирующее заболевание, требующее долгосрочного лечения, цель которого — снижение массы тела, улучшение качества жизни и увеличение ее продолжительности.

Основой лечения является рациональное сбалансированное питание: гипокалорийное в период снижения и эукалорийное на этапе поддержания массы тела. Для создания отрицательного энергетического баланса суточная калорийность рациона уменьшается на 500 ккал, при этом для женщин она должна быть не менее 1200 ккал в сутки. Такой дефицит энергии обеспечит снижение массы тела на 0,5–1 кг в неделю.

Особое внимание уделяется расширению аэробной физической активности для увеличения расхода энергии. Наиболее эффективны для снижения массы тела быстрая ходьба, плавание, езда на велосипеде, занятия аэробикой, лыжи.

Однако при использовании только немедикаментозных методов лечения редко удается достичь желаемых результатов. По данным Национального института здоровья США, у 30–60% пациентов, похудевших с помощью диеты и физической нагрузки, в течение последующего года масса тела возвращается к исходной, а через 5 лет это происходит почти у 90%. Поэтому с целью повышения эффективности снижения и стабилизации сниженной массы тела, профилактики рецидивов, улучшения метаболических показателей и повышения приверженности больных к лечению используются медикаментозные препараты, такие, как орлистат и сибутрамин. Как правило использование фармакотерапии вышеуказанными препаратами проводится при неэффективности немедикаментозных методов лечения — снижение массы тела менее 5% в течение 3 месяцев



лечения. В тех случаях, когда у пациента выявляется длительный анамнез ожирения с большим количеством неудачных попыток по снижению веса и его удержанию и/или наследственная предрасположенность к СД 2, сердечно-сосудистым заболеваниям при ИМТ более 30 кг/м<sup>2</sup>, медикаментозное лечение орлистатом и сибутрамином рекомендовано в начале лечения. А при абдоминальном ожирении с ассоциированными заболеваниями и/или факторами риска (дислипидемией, гиперинсулинемией, СД 2, артериальной гипертензией и т. д.) фармакотерапия может быть назначена и при ИМТ ≤ 27 кг/м<sup>2</sup>.

В последние годы в комплексной терапии ММС особое внимание уделяется средству из группы бигуанидов — метформину гидрохлорида (Сиофор «Берлин-Хеми»), действие которого обусловлено несколькими механизмами. Во-первых, это снижение уровня глюкозы в крови, оттекающей от печени; на молекулярном уровне действие метформина преимущественно обусловлено активацией АМФ-зависимой протеинкиназы печени. Во-вторых, под влиянием препарата повышается периферическая утилизация глюкозы в результате активации пострецепторных механизмов действия инсулина, в частности тирозинкиназы и фосфотирозинфосфатазы. Уменьшается всасывание глюкозы слизистой оболочкой кишечника, и увеличивается количество глюкозных транспортеров (ГЛЮТ-1, 3 и 4) в плазматической мембране как адипоцитов, так и моноцитов. Повышается транспорт глюкозы в эндотелии и гладких мышцах сосудов, а также в мышце сердца. Именно этим влиянием и объясняется снижение инсулинорезистентности у больных СД 2. На этом фоне уменьшается базальный уровень инсулина в сыворотке крови. Метформин гидрохлорид (Сиофор «Берлин-Хеми») обладает легким анорексигенным эффектом, способствующим умеренному снижению массы тела, причем преимущественно за счет уменьшения количества жировой ткани. Снижаются концентрации общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности и повышается уровень холестерина липопротеидов высокой плотности, что оказывает положительное влияние на течение макроангиопатий. Кроме того, имеются сообщения о снижении в ночные часы под влиянием метформина повы-

шенного систолического и диастолического давления у лиц с инсулинорезистентностью как при наличии СД, так и при его отсутствии. Патогенез снижения АД у лиц с ММС вероятно связан со снижением инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии и не объясняется только снижением массы тела [Шубина А.Т. и соавт., 2001]. А риск развития гипогликемических состояний и гиперинсулинемии при его приеме отсутствует [6, 8, 10].

По данным ФГУ ЭНЦ Росмедтехнологий применение препарата «Сиофор» (в дозе 1000–1500 мг/сут) в сочетании с соблюдением диетических рекомендаций и увеличением физической нагрузки у пациенток с ММС в сочетании с нарушениями углеводного обмена (НТГ, СД 2) в течение 6 месяцев приводило к снижению массы тела в среднем на 12–15% от исходной; существенному улучшению показателей липидного спектра крови, уменьшению секреции инсулина при НТГ и нормализации показателей углеводного обмена. Таким образом, препарат из группы бигуанидов «Сиофор» («Берлин-Хеми», Германия) обладает действием, направленным на улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину и относится (помимо соблюдения диетических рекомендаций и дозированной физической нагрузки) к патогенетическим видам лечения для пациенток с метаболическим синдромом в период пери- и постменопаузы.

Одним из патогенетических направлений лечения женщин с ММС при предъявлении жалоб, характерных для климактерического синдрома, является ЗГТ половыми стероидами. При этом у пациенток с ожирением и/или гипертриглицеридемией и интактной маткой на фоне ожирения при проведении ЗГТ предпочтительнее использовать любой иной путь введения эстрогенового компонента, нежели пероральный, а в качестве прогестенового компонента как в краткосрочном, так и долгосрочном режимах — натуральный микронизированный прогестерон. Многолетние наблюдения за женщинами с ММС, у которых применяли современные сахаропонижающие препараты из группы бигуанидов (метформин гидрохлорид) в сочетании с ЗГТ, доказали, что комплексная терапия способствует коррекции данного синдрома и повышает качество жизни данной категории больных.

## Л и т е р а т у р а

1. Анциферов М.Б., Дорофеева Л.Г. Опыт применения препарата Меридиа в практике лечения сахарного диабета 2 типа с ожирением // РМЖ. — 2002. — Т. 1. — № 2. — С. 92–94.
2. Арзамасцев А.П., Садчикова Н.О. Контрацептивные средства: прогресс продолжается // Гинекология. — 2001. — Т. 3. — № 5. — С. 160–166.
3. Балаболкин М.И., Креминская В.М. // Сахарный диабет. — 2001. — № 1. — С. 41–46.
4. Бутрова С.А. Применение сибутрамина (Меридиа) в терапии больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. — 2002. — № 2. — С. 44–46.
5. Бутрова С.А. Эффективность Глюкофажа в профилактике сахарного диабета 2 типа // РМЖ. — 2003. — Т. 11. — № 27. — С. 1494–1498.
6. Бутрова С.А., Плохая А.А. Лечение ожирения: современные аспекты // РМЖ. — 2001. — Т. 9. — № 24. — С. 1140.
7. Григорян О.Р., Анциферов М.Б. Заместительная гормональная терапия у женщин, больных сахарным диабетом, в период пери- и постменопаузы: Руководство для врачей. — М., 2001. — С. 15–16.
8. Клебанова Е.М., Балаболкин М.И. Значение и место формина (метформина) в комплексной терапии метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа // Фарматека. — 2006. — №3.
9. Мельниченко Г.А., Беркетова Т.Ю., Блошанская С.И. и др. Эстриол как средство профилактики и лечения урогенитальных расстройств у женщин в постменопаузе, страдающих сахарным диабетом // Тез. докл. 1-го Российского диабетологического конгресса. — М., 1998. — 214 с.
10. Ушакова Е.А. Значение научных публикаций для внедрения результатов клинических исследований лекарственных средств в медицинскую практику. // Фарматека. — 2005. — №3. — С. 62–68.
11. Abaira C., Colwell J., Nutall F. et al. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial // Arch. intern. Med. — 1997. — V. 157. — P. 181–188.
12. Adams M. R., Kaplan J. R., Manuck S. B. Inhibition of coronary atherosclerosis by 17-beta-estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of effect of added progesterone // Arteriosclerosis. — 1990. — V. 10. — № 6. — P. 1051–1057.
13. Andersson B. Testosterone concentrations in women and men with NIDDM // Diabetes Care. — 1994. — V. 17. — P. 405–411.
14. Andersson B., Mattsson L. et al. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity & improves glucose homeostasis & plasma lipids in postmenopausal woman with noninsulin-dependent diabetes mellitus // J. clin. Endocrinol. Metabolism. — 1997. — P. 642.
15. Goldsland I. F., Gandar K. F., Walton C, et al. Insulin resistance, secretion & elimination in postmenopausal woman receiving oral or transdermal hormone replacement therapy // Metabolism. — 1993. — V. 42. — P. 846–853.
16. Haffner S. M., Valdez R. A., Hazuda H. P. Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (syndrome X) // Diabetes. — 1992. — V. 41. — № 6. — P. 715–722.
17. Howard B.V. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus // J. Lipid. Res. — 1987. — V. 28. — P. 613–628.
18. Jovanovic-Peterson L. Hormone replacement therapy and diabetes // Clin. Diabetes. — 1996. — V. 142. — P. 146–151.
19. Kafonek S.D. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular risk reduction (A review) // Drugs. — 1994. — V. 47. — P. 16–24.
20. Laakso M. Dyslipidemia, morbidity, and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. Lipoproteins and coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus // J. Diabetes Complications. — 1997. — V. 11. — №2. — P. 137–141.