

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ У ЖЕНЩИН С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ В ПЕРИОД ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЫ: НОВЫЕ ДАННЫЕ СТАРЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

О.Р. Григорян¹, И.И. Макарова², Е.Н. Андреева¹

¹ФГУ Эндокринологический научный центр
(дир. — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

²ООО Корпорация Эстетической Медицины “Оптмед”

Климактерический период — естественный биологический период перехода от репродуктивного периода жизни женщины к старости, который характеризуется постепенным угасанием функции яичников, снижением уровня эстрогенов, прекращением менструальной и репродуктивной функции. Средний возраст наступления менопаузы для женщин Европейского региона и РФ составляет 50–51 год. При этом в условиях дефицита эстрогенов женщины живут практически $\frac{1}{3}$ своей жизни [1].

В исследовании van der Schouw et al. (1996) отмечено, что у женщин с более ранней менопаузой (до 50–52 лет) риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти от ССЗ выше, что подтверждает предположение о защитном влиянии эстрогенов в отношении снижения риска развития ССЗ [2]. У женщин в период постменопаузы частота развития инфаркта миокарда повышается еще в 2–3 раза по сравнению с таковой у женщин в период пременопаузы [3].

По оценкам ВОЗ более чем у миллиарда человек на планете имеется избыточная масса тела или ожирение. При этом в странах Западной Европы от 20–25 % женщин страдают ожирением [4, 5]. Статистические данные показывают, что избыточная масса тела является у 54% населения России [6]. Особенностью ожирения является то, что оно часто сочетается с тяжелыми заболеваниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни пациентов: с сахарным диабетом (СД) 2 типа, артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца (ИБС), синдромом апноэ во сне, некоторыми видами злокачественных новообразований, нарушениями репродуктивной функции, заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Однако наиболее важным аспектом проблемы ожирения является его взаимосвязь с СД 2 типа [7].

Риск развития СД 2 типа значительно возрастает прямо пропорционально индексу массы тела (ИМТ) и выраженности дислипидемии. В настоящее время численность больных СД составляет 177 млн, причем 90% больных — пациенты с СД 2 типа [8]. Практически за 20 последних лет число больных СД в мире увеличилось в 6 раз. К 2020 г. прогнозируется увеличение числа больных до 300 млн [5]. В связи с тем что в

течение длительного времени СД 2 типа может быть не диагностирован, предполагается, что его фактическая распространенность в 2–3 раза выше регистрируемой. Следует отметить, что женщины старше 45 лет болеют СД в 2 раза чаще мужчин [9]. Таким образом, СД можно назвать эпидемией XX века.

Климактерический синдром (КС), развивающийся в условиях дефицита эстрогенов, сопровождается комплексом патологических симптомов, которые возникают в зависимости от фазы и длительности этого периода. Наиболее ранними признаками КС у женщин без эндокринопатий являются нейровегетативные расстройства (приливы жара, потливость, лабильность артериального давления (АД), приступы сердцебиения, тахикардия, экстрасистолия, головокружение) и психоэмоциональные нарушения (нестабильность настроения, депрессия, раздражительность, утомляемость, нарушения сна), которые у 25–30% сохраняются более 5 лет [10].

При этом у женщин с нарушениями углеводного обмена выявляется иная структура проявлений КС, имеющая свои уникальные особенности. У женщин с СД 1 типа менопауза наступает раньше (средний возраст 46–48 лет), чем у женщин из общей популяции, однако данные ретроспективного анализа еще не подтверждены рандомизированными исследованиями [1–4]. В причине развития раннего истощения фолликулярного аппарата яичников у женщин с СД 1 типа большое значение придается прямому токсическому действию стойкой гипергликемии на жизнеспособность овоцита и аутоиммунные реакции (образование аутоантител к ткани яичников — овоплазме и зона pellucida). После односторонней аднексэктомии у женщин с СД 1 типа риск наступления ранней менопаузы повышается в 10 раз по сравнению с таковым у женщин с сохраненной двусторонней функцией яичников [11, 12].

При СД 2 типа возраст наступления менопаузы не отличается от популяционного.

Вазомоторные проявления КС у женщин с СД выражены слабо и, как правило, перекрываются жалобами эмоционально-психического характера [13].

Следует отметить, что у 90% женщин с СД на первый план выходят жалобы на нарушение функции



урогенитального тракта — сухость, зуд и жжение во влагалище, диспареуния, недержание мочи. Это обусловлено тем, что снижение 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. Кроме того, у женщин с СД на фоне возрастного дефицита эстрогенов большую роль в развитии мочевых инфекций играют длительная глюкозурия и развитие нейропатии с поражением мочевого пузыря [14].

Прорывом в решении проблемы увеличения средней продолжительности жизни женщины и улучшения качества жизни явилось использование заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Эстрогенсодержащие препараты начали применять с 40-х годов прошлого века для коррекции эстрогендефицитных состояний, обусловленных возрастным или хирургическим «выключением» функций яичников, а также аменореей. В начале 70-х годов появились многочисленные сообщения об увеличении частоты гиперпластических процессов в эндометрии вплоть до рака эндометрия, поэтому было решено добавить прогестагены в комбинацию к эстрогенам [15].

При этом в 80–90-х годах, когда нарастал интерес к использованию ЗГТ у здоровых женщин, столь сложная группа, как пациентки СД, оставалась неохваченной — у них, казалось, имеется слишком много потенциальных противопоказаний к применению ЗГТ.

Результаты исследований PEPI, HERS, WHI, MWS и др., опубликованные в 1999–2005 гг., привели к уточнению показаний и основных принципов ЗГТ (монотерапия эстрогенами у женщин с удаленной маткой, принцип «минимальных эффективных доз», индивидуализация вида и длительности терапии, а также оценка соотношения пользы и риска). Современная концепция ЗГТ не подразумевает проведения гормональной терапии в непрерывном режиме всем женщинам в постменопаузе. Однако лишение женщин преимуществ ЗГТ из-за страха перед побочными эффектами тоже не может считаться разумным клиническим подходом.

Второй депрессивный период для ЗГТ, который гинекологи переживают с июля 2002 г. после оглашения результатов американского исследования WHI (Women's Health Initiative) связан с обсуждением проблемы увеличения риска возникновения онкологических заболеваний. Исследование было запланировано на 8 лет, т.е. до 2005 г. Цель его заключалась в оценке эффективности длительной комбинированной пероральной ЗГТ в непрерывном режиме. В исследовании были включены 16 608 женщин с интактной маткой и 10 739 женщин после гистерэктомии, в возрасте от 50 до 79 лет. Однако в июле 2002 г. было принято решение о досрочном прекращении исследования после 5 лет, так как по предварительным данным было отмечено увеличение риска развития инвазивного рака молочной железы и увеличение частоты развития ИБС. Без тщательного научного анализа указанные недостоверные данные были опубликованы в средствах массовой информации.

В течение последующих 2,5 лет результаты иссле-

дования WHI детально анализировались и обсуждались с участием ведущих специалистов и экспертов. Это позволило исполнительному комитету Международной ассоциации по менопаузе (IMS) сделать заключение, которое изложено в «Позиции исполнительного комитета IMS» и представлено в современных практических рекомендациях по применению ЗГТ в период пери- и постменопаузы (Экспертная рабочая группа Международного общества по менопаузе, 2004, Люцерн, Швейцария) [16]. В 2008 г. были опубликованы результаты когортного исследования E3N, результаты которого свидетельствуют о том, что риск рака молочной железы (РМЖ) в значительной степени зависит от вида прогестинов, используемых в составе препарата для ЗГТ. Комбинация E2 и дидрогестерона показана как наиболее безопасная (относительный риск развития РМЖ не превышает таковой у женщин, никогда не получавших ЗГТ [17].

Показаниями к проведению ЗГТ в период пери- и постменопаузы являются:

1. Наличие климактерических расстройств (приливы жара, потливость, бессонница, сердцебиение, слабость, раздражительность, нервозность, подавленность настроения).

2. Атрофические изменения в уrogenитальном тракте, следствием которых являются сухость во влагалище, диспареуния, учащенное и непроизвольное мочеиспускание. При назначении ЗГТ только по поводу этих расстройств препаратами выбора являются местные низкодозированные средства.

3. Профилактика остеопороза и переломов в период менопаузы у женщин группы риска независимо от наличия климактерических симптомов. У женщин без климактерических симптомов ЗГТ может быть первой фазой длительной программы профилактики/лечения остеопороза с последующим использованием селективных модуляторов рецепторов эстрогенов и/или бисфосфонатов и терипаратида по показаниям.

4. Преждевременная менопауза. Женщины с преждевременной менопаузой должны получать ЗГТ, по крайней мере, до среднего возраста наступления менопаузы (51 год).

В отсутствие менопаузальных симптомов ЗГТ не назначается только с целью профилактики ССЗ или деменции.

Оптимальные сроки назначения ЗГТ — пременопауза и ранняя постменопауза (в течение первых 5 лет после последней менструации), когда частота и выраженность жалоб максимальны и не упущено время для профилактических эффектов ЗГТ. «Начало гормональной терапии в период пременопаузы обеспечивает профилактику таких осложнений дефицита эстрогенов, как переломы и заболевания сердца», так называемое «окно возможностей» [1].

В настоящее время СД не является противопоказанием к проведению ЗГТ, а общие рекомендации по использованию ЗГТ у данной категории женщин не отличаются от таковых для их здоровых сверстниц. Однако имеются определенные ограничения в выборе препаратов для ЗГТ — следует использовать нейтральный в метаболическом отношении гестаге-

новый компонент и желателен парентеральный путь введения препаратов для ЗГТ.

По данным Программы медицинского обслуживания Северной Калифорнии (Kaiser Permanente Medical Care Program of Northern California), у женщин с СД 2 типа, использующих ЗГТ в менопаузе, ниже уровень гликированного гемоглобина (HbA1c), чем у женщин этой же возрастной группы без нарушения углеводного обмена. Этот факт отмечен независимо от возраста, этнической принадлежности, массы тела, сахароснижающей терапии, длительности СД [18]. Данные другого исследования свидетельствуют, что на фоне ЗГТ отмечены снижение массы тела, улучшение показателей липидограммы крови и снижение уровня HbA1c после 6 мес лечения [19]. Эстрогензамещающая терапия уменьшает уровень HbA1c, снижает уровни липидов сыворотки крови в период менопаузы у женщин с СД 2 типа [20, 21]. Стоит отметить, что снижение уровня HbA1c подразумевает снижение риска развития осложнений СД (как микро-, так и макрососудистых). Благоприятное действие Е2 осуществляется, возможно, за счет улучшения чувствительности тканей к инсулину и, вероятно, супрессии глюконеогенеза печенью [22].

Учитывая неоднократно продемонстрированные в исследованиях многосторонние благоприятные эффекты ЗГТ, Американская коллегия врачей рекомендовала назначать этот вид лечения всем женщинам в отсутствие противопоказаний. Особое внимание было обращено на женщин с повышенным риском развития ИБС, к которым можно отнести и женщин с СД 2 типа и ожирением.

У 50–80% женщин с СД 2 типа имеется ожирение, которое является независимым фактором риска развития ИБС. Повышенный риск возникновения ИБС при СД связан как с наличием основного заболевания, так и с более высокой распространенностью факторов риска развития ССЗ при данной патологии. Одной из вероятных причин ускоренного развития атеросклероза у больных СД считают как количественные, так и качественные изменения липидного состава крови. По данным Y. Nomma и соавт. (1995), T. Nordt и соавт. (1995), G. Howard и соавт. (1996), выраженность диабетической дислипидемии (в первую очередь гипертриглицеридемии) у женщин с СД 2 типа связана с наличием гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. При этом следует также отметить, что при увеличении избыточной массы тела на каждые 10 кг систолическое АД увеличивается на 3,0 мм рт. ст., а диастолическое АД — на 2,3 мм рт. ст. [23]

В согласительных документах европейских и российских кардиологов и гинекологов (2007, 2008) на основании данных Фрамингемского исследования и крупного наблюдательного исследования здоровья медсестер (Nurses Health Study) констатирован важный факт: у женщин с СД риск развития ССЗ в период пери- и постменопаузы возрастает в 3–7 раз по сравнению с таковым у здоровых женщин того же возраста [24–27].

В настоящее время благоприятное влияние ЗГТ на показатели липидного обмена, выявленное у здоровых женщин, было продемонстрировано и у женщин с СД 2 типа. Так, применение ЗГТ у женщин с СД 2 ти-

па в период постменопаузы приводило к уменьшению уровней общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой плотности и росту уровня ХС липопротеидов высокой плотности [28]. Однако увеличение уровня ХС липопротеидов высокой плотности на фоне ЗГТ у больных данной категории было менее выражено, чем у их здоровых сверстниц [29].

Проведение ЗГТ пероральными препаратами может сопровождаться увеличением уровня триглицеридов в сыворотке крови. У женщин с ожирением и СД 2 типа, находящихся в стадии декомпенсации, выявляется более высокая распространенность гипертриглицеридемии [30].

СД 2 типа сопровождается неблагоприятными отклонениями в системе гемостаза: повышением адгезии и агрегации тромбоцитов, увеличением содержания фибриногена, факторов V, VII и VIII в плазме, дисбалансом комплекса тромбин—антитромбин, увеличением концентрации ингибитора активатора плазминогена-1, что способствует тромбообразованию. В то же время имеющиеся в настоящее время немногочисленные данные о влиянии ЗГТ на систему гемостаза у женщин с СД 2 типа свидетельствуют об улучшении показателей фибринолиза на фоне ее применения [30].

В связи с перечисленным, подбор компонентов для ЗГТ у женщин с СД 2 типа и ожирением должен быть индивидуальным с целью нивелирования неблагоприятного влияния половых стероидов на липидный состав крови, систему гемокоагуляции/фибринолиза и достижения положительных результатов.

Биологически доступный эстроген оказывает кардиопротективный эффект (через углеводный, липидный обмен, систему гемостаза). Эффект осуществляется как посредством влияния на снижение факторов риска ССЗ, так и за счет улучшения функционирования эндотелия сосудов (посредством активации синтеза оксида азота и простаглицлина, способствуя снижению резистентности сосудов). При этом фармакокинетика экзогенного эстрадиола такова, что физиологическая ЗГТ возможна только при использовании парентеральных форм [30].

Способность абсорбировать половые стероиды различна у каждой конкретной пациентки и зависит от распределения эстрогеновых рецепторов и от их сродства к экзогенному эстрадиолу при участии эндотелия сосудов. По современным данным, эстрогены могут оказывать прямое влияние на накопление гликогена в печени, уменьшать секрецию глюкагона и усиливать чувствительность мышц к поглощению глюкозы, нивелируя проявления инсулинорезистентности. При трансдермальном пути введения эстрогенов (в отсутствие первичного прохождения через печень) отрицательные изменения углеводного обмена не происходят, а также не увеличивается масса тела [8]. Кроме того, терапевтические дозы трансдермальных эстрогенов, в отличие от пероральных форм, не приводят к увеличению уровня эстрогена, триглицеридов, ангиотензина и не снижают уровень антитромбина III [30].

Необходимо отметить, что влияние ЗГТ на углеводный и липидный обмен зависит не только от дозы и химической формулы эстрогена, способа их введе-



ния, но и от наличия или отсутствия в режиме ЗГТ прогестагенового компонента.

В настоящее время считается обязательным назначение гестагена в течение 10–14 дней в целях предотвращения гиперпластических процессов в эндометрии женщинам с интактной маткой для ЗГТ в пери- и постменопаузе. Оптимальный режим ЗГТ для женщин в постменопаузе — непрерывный прием гестагенов, что приводит к атрофии эндометрия и отсутствию нежелательных кровотечений отмены. При этом для снижения частоты гиперплазии эндометрия более важна продолжительность приема гестагенов, чем их суточная доза. Низкие дозы и циклический прием гестагенов позволяют уменьшить их негативное влияние на липидный состав крови [19].

Согласно современным данным, прогестерон связывается с цитолитическими рецепторами α -клеток поджелудочной железы. Прогестерон и гестагены могут способствовать возникновению инсулинорезистентности в периферических тканях за счет уменьшения поглощения глюкозы скелетной мускулатурой и захвата глюкозы липидами [30]. Микронизированный натуральный прогестерон не взаимодействует с эстрогеном и может применяться как перорально, так и парентерально. У женщин в период постменопаузы микронизированный прогестерон в оптимальных для данного периода дозах (100 мг) не снижает уровень ХС липопротеидов высокой плотности, не влияет на метаболизм глюкозы и не устраняет благоприятное влияние эстрогенов на артериальную стенку. Положительными являются его антиальдостероновый и антиандрогенный эффекты за счет блокады 5- α -редуктазы и взаимодействия с рецепторами тестостерона в эндометрии, нейропротективное воздействие, благотворное влияние на настроение и сон [13].

Медроксипрогестерона ацетат (МПА) и левоноргестрел в пероральной форме оказывают отрицательное действие на углеводный обмен — приводят к ухудшению толерантности к глюкозе и поэтому у женщин с ожирением и/или с СД 2 типа, получающих пероральную сахаропонижающую терапию, использование МПА не рекомендовано [15]. Норэтистерона ацетат не влияет на углеводный обмен и может использоваться у больных данной категории в краткосрочном режиме (не более 12 мес), так как в дальнейшем его реализуются его неблагоприятные андрогенные эффекты. Биологические эффекты указанных прогестагенов значительно отличаются от таковых микронизированного прогестерона. Это особенно показательно при сравнении МПА и микронизированного натурального прогестерона. МПА снижает благоприятное влияние ЗГТ на липидный состав крови и ухудшает периферическую функцию инсулина [19].

В 2005 г. в исследовании Sites было выявлено обратимое появление инсулинорезистентности в период проведения ЗГТ в течение 2 лет на 26 женщинах, получавших ЗГТ (конъюгированные эстрогены + МПА) [30]. В исследование были включены 66 женщин в постменопаузе в возрасте $51,6 \pm 3,9$ года с ИМТ $24,9 \pm 3,2$ кг/м². В течение 2 лет исследования одна группа получала 0,625 мг конъюгированных эстрогенов и 2,5 мг МПА, вторая группа — плацебо. В

группе женщин, получавших ЗГТ, у 17% через 6 мес использования терапии было отмечено появление инсулинорезистентности. Однако по окончании лечения чувствительность тканей к инсулину в данной группе женщин возвратилась к исходной.

Дидрогестерон (ретропрогестерон) по химической структуре и фармакологическому действию является аналогом натурального прогестерона, но в отличие от него, биоактивность дидрогестерона после приема внутрь прогнозируема. Дидрогестерон обладает исключительно прогестагенной активностью и не дает анаболических или андрогенных эффектов, а также лишен глюкокортикоидных свойств. Следовательно, дидрогестерон не устраняет защитное действие эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, что имеет определенные преимущества при назначении этого препарата женщинам с СД 2 типа и ожирением без гипертриглицеридемии.

Новое, четвертое поколение гестагенов представлено дроспиреноном — особым гестагеном, оказывающим прогестероновый, антиминокортикоидный и антиандрогенный эффект, положительно влияющим на липидный состав крови, снижающим АД и не влияющим на углеводный обмен [30]. В исследовании Preston (2007), было показано, что 2 мг дроспиренона в комбинации с 1 мг 17-эстрадиолом значимо снижают как систолическое, так и диастолическое АД, однако исследование было проведено в группе женщин в постменопаузе с установленным диагнозом АГ I стадии без эндокринопатий [20]. В другом исследовании (2005) показано, что применение комбинации 2 мг дросперинона и 1 мг 17-эстрадиола (анжелик) с целью заместительной терапии у женщин с СД 2 типа в постменопаузе приводит к значимому снижению АД. При этом следует подчеркнуть, что комбинация 1 мг 17-эстрадиола и 2 мг дросперинона не является средством для лечения АГ, и у женщин с данной патологией препарат должен назначаться с осторожностью в сочетании с традиционными гипотензивными препаратами [21]. В следующем исследовании также было показано, что комбинация 1 мг 17-эстрадиола и 2 мг дросперинона является оптимальным средством, обеспечивающим дополнительные терапевтические преимущества для ведения периода постменопаузы у женщин с СД и АГ [30].

Таким образом, в препаратах для ЗГТ у женщин с СД предпочтительно использовать следующие гестагены: микронизированный прогестерон, ретропрогестерон — дидрогестерон, норэтистерона ацетат и дроспиренон — гестаген четвертого поколения и следовать перечисленным ниже положениям:

1. Наименьшая необходимая доза эстрогена должна быть сбалансирована пропорциональной дозой гестагена.
2. Выбранная доза эстрогена должна покрывать все потребности организма женщины для сохранения ее здоровья.
3. Для женщин с ожирением и/или нарушениями углеводного обмена выбор гестагена крайне важен. Предпочтение отдается нейтральным гестагенам.
4. Единственный путь для достижения этих целей

у женщин с гипертриглицеридемией — назначение 17 -эстрадиола в виде геля и микронизированного прогестерона (у женщин с интактной маткой).

Данные рекомендации в первую очередь относятся к пациенткам с ожирением или с гипертриглицеридемией. При этом длительность лечения, доза эстрогенового и прогестагенового компонентов должны быть подобраны индивидуально.

Противопоказаниями к проведению ЗГТ у женщин с СД являются:

- Гормонозависимые опухоли матки и молочных желез;
- Маточные кровотечения неясного генеза;
- Острый тромбоз;
- Тромбоз эмболии, связанные с приемом эстрогенов;
- Выраженная почечная и печеночная недостаточность;
- Меланома;
- Менингиома;
- Наличие в анамнезе инфарктов миокарда, нарушений мозгового кровообращения;

— ИМТ ≥ 40 кг/м².

— Декомпенсация СД;

— Выраженность поздних сосудистых осложнений (хроническая почечная недостаточность, ИБС, острый инфаркт миокарда).

При этом для женщин с СД в сочетании с какими-либо гинекологическими заболеваниями (миома матки, эндометриоз, фиброзно-кистозная мастопатия и др.) правила по использованию ЗГТ такие же, как и для их здоровых сверстниц.

Таким образом, женщинам в климактерическом периоде с нарушениями углеводного обмена с целью коррекции менопаузальных расстройств предпочтение следует отдавать использованию эстроген-гестагенных препаратов с трансдермальным путем введения эстрогенного компонента, что снижает риск ухудшений углеводного, липидного обмена, системы гемокоагуляции/фибринолиза и способствует более точному соблюдению пациенткой схемы назначенного лечения. Выбор режима ЗГТ должен определяться индивидуально в каждом конкретном случае.

Литература

1. Медицина климактерия. Под ред. В.П. Сметник. М 2006: 847.
2. Van der Schouw Y.T., van der Graaf Y., Steyerberg E.W. et al. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996; 347 (9003): 714–718.
3. Bruckert E., Turpin G. Estrogens and progestins in postmenopausal women: influence on lipid parameters and cardiovascular risk. *Horm Res* 1995; 43 (1–3): 100–103.
4. Lynch C.M., Sexton D.J., Hession M., Morrison J.J. Obesity and mode of delivery in primigravid and multigravid women. *Am J Perinatol* 2008; 25 (3): 163–167.
5. Moore P.A., Zgibor J.C., Dasanayake A.P. Diabetes: a growing epidemic of all ages. *J Am Dent Assoc* 2003; 134: 11S–15S.
6. Константинов В.В., Деев А.Д., Капустина А.В. и др. Распространенность избыточной массы тела и ее связь со смертностью от сердечно-сосудистых и других хронических неинфекционных заболеваний среди мужского населения в городах разных регионов. *Кардиология*. 2001; 10: 45–49.
7. Tanko L.B., Bagger Y.Z., Alexandersen P., Larsen P.J., Christiansen C. Central and peripheral fat mass have contrasting effect on the progression of aortic calcification in postmenopausal women. *Eur Heart J* 2003; 24 (16): 1531–1537.
8. Khoo C.L., Perera M. Diabetes and the menopause. *J Br Menopause Soc* 2005; 11 (1): 6–11.
9. Hogan P., Dall T., Nikolov P.; American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care* 2003; 26 (3): 917–932.
10. Loutfy I., Abdel Aziz F., Dabbous N.I., Hassan M.H.A. Women's perception and experience of menopause: a community-based study in Alexandria, Egypt *Eastern Mediterranean Health J* 2006; 12 (Suppl.): S93–S106.
11. Dorman J.S., Steenkiste A.R., Foley T.P. et al. Familial Auto-immune and Diabetes (FAD) Study. Menopause in type 1 diabetic women: is it premature? *Diabetes* 2001; 50 (8): 1857–1862.
12. Strotmeyer E.S., Steenkiste A.R., Foley T.P. Jr. et al. Menstrual cycle differences between women with type 1 diabetes and women without diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26 (4): 1016–1021.
13. Григорян О.П., Андиферов М.Б. Заместительная гормональная терапия у женщин, больных сахарным диабетом, в период перименопаузы. *Руководство для врачей*. М 2001: 15–16.
14. Григорян О.П. Гормональная заместительная терапия и контрацепция у женщин, больных сахарным диабетом I и II типов в период перименопаузы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2004: 18.
15. Stefanick M.L. Estrogens and progestins: background and history, trends in use, and guidelines and regimen approved by the US Food and Drug Administration. *Am J Med* 2005; 118 Suppl 12B: 64–73.
16. Guidelines for the hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. Position Statement by the Executive Committee of the

International Menopause Society. *Climacteric* 2004; 7: 333–337.

17. Fournier A, Berrino F. Uniquel risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 107(1):103–111.

18. Ferrara A., Karter A.J., Ackerson L.M. et al. Hormone re-placement therapy is associated with better glycemic control in women with type 2 diabetes: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2001; (24)1: 144–150.

19. Samaras K., Hayward C.S., Sullivan D. et al. Effects of post-menopausal hormone replacement therapy on central abdominal fat, glycemic control, lipid metabolism, and vascular factors in type 2 diabetes: a prospective study. *Diabetes Care* 1999; 22: 1401–1407.

20. Andersson B., Mattsson L.A., Lennart H. et al. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 638–643.

21. Friday K.E., Dong C., Fontenot R.U. Conjugated equine estrogen improves glycemic control and blood lipoproteins in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 48–52.

22. Matute M.L., Kalkhoff R.K. Sex steroid influence on hepatic gluconeogenesis and gluconeogenesis. *Endocrinology* 1973; 92: 762–768.

23. Poirier P., Giles T.D., Bray G.A. et al. Obesity and cardiovascular disease. Pathophysiology, evaluation and effect of weight loss. *Arterioscler, Thromb, Vasc Biol* 2006; 26: 968.

24. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е. и др. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и в постменопаузе: консенсус Российских кардиологов и гинекологов. *Consilium medicum* 2008; 6: 4–16.

25. Castelli W.P., Anderson K., Wilson P.W., Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 23–28.

26. Collins P., Rosano G., Casey C. et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. *Climacteric* 2007; 10: 508–526.

27. Wenger N.K. Hypertension and other cardiovascular risk factors in women. *Am J Hypertens* 1995; 8: 94–99.

28. Scott A.R., Dhindsa P., Forsyth J., Mansell P., Klifem Study Collaborative Group. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in postmenopausal women with diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6 (1): 16–22.

29. Brussaart H.E., Gevers Leuven J.A., Kluff C. et al. Effect of 17 beta-estradiol on plasma lipids and LDL oxidation in postmenopausal women with type II diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17 (2): 324–330.

30. Григорян О.П., Андреева Е.Н. Использование препарата Анжелик у женщин с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией в период постменопаузы. *Пробл репрод* 2007; 3: 52–55.

Поступила 13.02.2009