



Особенности заместительной гормональной терапии при менопаузальном синдроме у женщин с сахарным диабетом

Д. м. н. О.Р. ГРИГОРЯН, д. м. н., проф. Е.Н. АНДРЕЕВА

Проявления климактерического синдрома у женщин с сахарным диабетом имеют определенные особенности, связанные с нарушением углеводного и липидного обменов. Сахарный диабет не является противопоказанием для назначения заместительной гормональной терапии, что доказано многочисленными исследованиями. Оптимальным средством, обеспечивающим дополнительные терапевтические преимущества при ведении пациенток с сахарным диабетом и артериальной гипертензией в период постменопаузы, является препарат Анжелик (1 мг эстрadiола / 2 мг дроспиренона).

Климактерий – это физиологический процесс перехода от репродуктивного периода жизни женщины к старению. Он характеризуется постепенным угасанием функции яичников, снижением уровня эстрогенов, прекращением менструальной и репродуктивной функции. Средний возраст наступления менопаузы для женщин европейского региона, в том числе России, составляет 50–51 год, следовательно, в условиях дефицита эстрогенов женщины живут практически треть своей жизни [1].

В результате исследования Y.T. Van der Schouw и соавт. (1996) установлено, что у женщин с ранней менопаузой (до 50–52 лет) наблюдается высокий риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности

по их причине, что подтверждает предположение о протективном эффекте эстрогенов в отношении снижения риска развития ССЗ [2]. В период постменопаузы частота инфарктов миокарда у женщин повышается в 2–3 раза по сравнению с пременопаузой [3].

По данным ВОЗ, более 1 млрд человек в мире имеют избыточную массу тела или ожирение. В странах Западной Европы ожирением страдают 20–25% женщин [4, 5]. В России избыточный вес выявлен у 54% населения [6]. Ожирение часто сочетается с тяжелыми заболеваниями и патологическими состояниями, приводящими к сокращению продолжительности жизни пациентов: сахарным диабетом (СД) 2 типа, артериальной гипертензией (АГ), дислипидемией, атеросклерозом, ишеми-

ческой болезнью сердца (ИБС), синдромом апнэ во сне, некоторыми видами злокачественных новообразований, нарушениями репродуктивной функции, заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Наиболее важным аспектом проблемы ожирения является его взаимосвязь с СД 2 типа [7]. Увеличение риска развития СД 2 типа прямо пропорционально индексу массы тела (ИМТ) и выраженности дислипидемии. За последние 20 лет число больных СД в мире увеличилось в 6 раз и составляет 177 млн человек, 90% из них – пациенты с СД 2 типа [8]. К 2020 г. прогнозируется увеличение количества больных СД до 300 млн человек [5]. В течение длительного времени СД 2 типа может не быть диагностирован, поэтому эксперты оценивают его фактическую распространенность в 2–3 раза выше регистрируемой. Отмечено, что женщины старше 45 лет болеют СД в 2 раза чаще мужчин [9]. В 2006 г. распространенность СД у людей пожилого возраста составила 23,8% [10]. В 2011 г. распространенность СД у людей в возрасте 20–79 лет составила 8,31% общей популяции, половина случаев этой патологии была не диагностирована. По прогнозам Международной диабети-



Эндокринология

ческой федерации (International Diabetic Federation, IDF), к 2030 г. ожидается увеличение доли больных диабетом в данной возрастной группе до 9,9%, а лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе – до 7,1%.

Число женщин с избыточной массой тела, у которых в период менопаузы не была проведена диагностика нарушений углеводного обмена, достаточно велико. У таких пациенток, как правило, повышен риск развития гипергликемических состояний, инсулиново-резистентности и компенсаторной гиперинсулинемии. Распространенность СД 1 и 2 типов составляет 15,2% у женщин европеоидной расы (из них в 7,8% случаев наблюдается диагностированный СД, в 7,4% – недиагностированный) и 27,8% у женщин афроамериканского происхождения (из них в 21,6% случаев – диагностированный СД, в 6,2% – недиагностированный) [10].

Скрининг нарушений углеводного обмена должен проводиться, если в анамнезе пациентки выявлена АГ, значение ИМТ > 25 кг/м², значения индекса талия/бедра (ИТБ), отражающего перераспределение жира и определяемого как отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ), > 0,8. К дополнительным факторам риска развития СД, на которые следует обращать внимание при сборе анамнеза, относятся отягощенная наследственность по СД у ближайших родственников, синдром поликистозных яичников (СПЯ) у пациентки.

В условиях дефицита эстрогенов развивается климактерический синдром (КС) – осложнение естественного течения климакса, сопровождающееся 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 (ощущение жара, распространяющееся по всему телу, наиболее сильное в области головы и шеи), потли-

вость, нестабильность артериального давления (АД), приступы тахикардии, экстрасистолы, головокружение – и психоэмоциональные нарушения – депрессия, раздражительность, утомляемость, нарушения сна, – которые у 25–30% пациенток сохраняются в течение 5 лет и дольше [11].

Согласно результатам современных исследований, качество жизни женщин, страдающих СД 1 и 2 типов, не снижается с наступлением менопаузы.

Ретроспективный анализ показал, что у женщин с нарушениями углеводного обмена выявляются особенности проявлений КС. У пациенток с СД 1 типа менопауза наступает в возрасте 46–48 лет, то есть раньше, чем в популяции в среднем, однако эти данные не подтверждены результатами randomized исследований. Одной из основных причин развития раннего истощения фолликулярного аппарата яичников у женщин с СД 1 типа является прямое токсическое действие стойкой гипергликемии на жизнеспособность ооцита и аутоиммунные реакции (образование аутоантител к яичникам и надпочечникам). После односторонней аднексэктомии у женщин с СД 1 типа риск наступления ранней менопаузы повышается в 10 раз по сравнению с сохраненной двусторонней функцией яичников [12, 13].

При СД 2 типа возраст наступления менопаузы не отличается от популяционного. Вазомоторные проявления климактерического синдрома у женщин с СД 2 типа незначительны по сравнению с ярко выраженным психоэмоциональными нарушениями [14].

90% женщин с СД в основном жалуются на нарушения со стороны урогенитального тракта: сухость, зуд и жжение во влагалище, диспареунию, недержание мочи. Это обусловлено снижением уровня эстрогенов после наступления менопаузы, которое приводит к прогрессирующим атрофическим процессам слизистой уретры, влагалища, мочевого пузыря, в связочном аппарате тазового дна,

в периуретральных мышцах. Кроме того, у пациенток с СД на фоне возрастного эстрогенного дефицита причинами возникновения мочеполовых инфекций могут быть длительная глюкозурия и развитие нейропатии с поражением мочевого пузыря [15].

Особое значение в решении проблемы увеличения средней продолжительности жизни женщин и улучшения качества жизни при наступлении менопаузы имеет использование заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Эстрогенсодержащие препараты начали применять в 40-х гг. прошлого века для коррекции состояний, обусловленных возрастным или хирургическим «выключением» функции яичников, а также аменореей. В начале 1970-х гг. появились сообщения об увеличении частоты гиперпластических процессов в эндометрии вплоть до рака на фоне приема эстрогенов, поэтому было принято решение о создании комбинированных эстроген-прогестагенных препаратов [16].

В 1980–1990-х гг. ЗГТ начала активно использоваться у здоровых женщин, но пациенткам с СД ее назначали с осторожностью ввиду наличия потенциальных противопоказаний.

Результаты исследований PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention), HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study), WHI (Women's Health Initiative), MWS (Million Women Study, так называемое «исследование миллиона женщин») и др., опубликованные в 1999–2002 гг., позволили уточнить показания к ЗГТ и ее базовые принципы: монотерапия эстрогенами у женщин с удаленной маткой, принцип «минимальных эффективных доз», индивидуализация вида и длительности терапии, оценка соотношения «польза – риск». Современная концепция ЗГТ не подразумевает непрерывного проведения гормональной терапии всем женщинам в постменопаузе, однако лишение женщин преимуществ ЗГТ из-за опасения возникновения побочных эф-

фектов не может считаться разумным клиническим подходом. Начиная с июля 2002 г., когда стали известны результаты американского исследования WHI, гинекологи обсуждают проблему увеличения риска возникновения онкологических заболеваний при проведении ЗГТ. Изначально срок проведения исследования WHI планировался до 2005 г., в течение 8 лет. Цель исследования – оценка эффективности длительной комбинированной оральной ЗГТ в непрерывном режиме. В исследование 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., после 5 лет проведения исследования, было принято решение о его досрочном прекращении, так как предварительные результаты показали увеличение риска инвазивного рака молочной железы и заболеваемости ИБС. В средствах массовой информации были опубликованы статистически недостоверные данные, не подкрепленные глубокими научными исследованиями. В течение последующих двух с половиной лет результаты исследования WHI детально анализировались и обсуждались ведущими специалистами и экспертами, что позволило Исполнительному комитету Международной ассоциации по менопаузе (IMS) прийти к заключению, которое было изложено в «Позиции Исполнительного комитета IMS»

Современная концепция ЗГТ не подразумевает непрерывного проведения гормональной терапии всем женщинам в постменопаузе, однако лишение женщин преимуществ ЗГТ из-за опасения возникновения побочных эффектов не может считаться разумным клиническим подходом.

и представлено в современных практических рекомендациях по применению ЗГТ в период пери- и постменопаузы (Экспертная Рабочая группа Международного общества по менопаузе, 2004 г. (Люцерн, Швейцария)) [10].

Оптимальными сроками назначения ЗГТ являются пременопауза и ранняя постменопауза (в течение первых 5 лет с момента последней менструации), когда частота возникновения патологических симптомов и выраженность жалоб пациенток максимальны и не ущещено время эффективного профилактического действия ЗГТ, так называемое «окно возможностей». Начало гормональной терапии в период пременопаузы обеспечивает профилактику таких серьезных осложнений, как низкоэнергетические переломы и заболевания сердечно-сосудистой системы [1].

В настоящее время общепризнано, что СД не является противопоказанием к проведению ЗГТ, а общие рекомендации по ее использованию у данной категории пациенток не отличаются от таковых для здоровых женщин того же возраста.

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, более низкий уровень гликированного гемоглобина, чем у женщин той же возрастной группы без нарушения углеводного обмена, независимо от возраста, этнической принадлежности, массы тела, характера сахароснижающей терапии, длительности СД [17]. Результаты других исследований свидетельствуют, что на фоне ЗГТ у пациенток отмечалось уменьшение массы тела, улучшение показателей липидограммы крови и снижение уровня гликированного гемоглобина [18–21]. Снижение уровня HbA1c подразумевает уменьшение риска развития как микро-, так и макрососудистых осложнений СД. Предположительно, благопри-

ятное действие Е₂ происходит за счет улучшения чувствительности тканей к инсулину и супрессии глюконеогенеза печенью [22].

Учитывая неоднократно продемонстрированные в исследованих разносторонние положительные эффекты ЗГТ в климактерии, Американская коллегия врачей (ACP – American College of Physicians) рекомендовала назначать этот вид лечения всем женщинам при отсутствии у них противопоказаний, особенно женщинам с повышенным риском развития ИБС, в том числе с СД 2 типа и ожирением.

Повышенный риск возникновения ИБС при СД связан как с наличием основного заболевания, так и с более частой встречаемостью факторов риска заболеваний сердечно-сосудистой системы при данной патологии. У 50–80% женщин с СД 2 типа наблюдается ожирение, которое является независимым фактором риска развития ИБС.

К вероятным причинам ускоренного развития атеросклероза у больных СД относятся количественные и качественные изменения липидного спектра крови. Выраженность диабетической дислипидемии (главным образом гипертриглицеридемии) у женщин с СД 2 типа связана с наличием гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [23–25]. Следует учитывать, что каждые 10 кг избыточного веса увеличивают систолическое АД на 3,0 мм рт. ст., а диастолическое – на 2,3 мм рт. ст. [26].

В консенсусах европейских и российских кардиологов и гинекологов (2007–2008) на основании данных Фремингемского исследования (Framingham Heart Study) и наблюдательного «Исследования здоровья медсестер» (NHS – Nurses Health Study) сообщается, что у пациенток с СД риск развития ССЗ в период пери- и постменопаузы возрастает в 3–7 раз по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста [20, 27–30]. Благоприятные эффекты ЗГТ на показатели липидного обмена, выявленные



у здоровых женщин, были продемонстрированы и у больных СД 2 типа. Применение ЗГТ у женщин с СД 2 типа в период постменопаузы приводило к уменьшению уровней общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и росту уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) [31]. Однако увеличение ХС ЛПВП, происходящее на фоне ЗГТ у данной категории больных, было менее выражено, чем у их здоровых сверстниц [32]. Проведение ЗГТ в пероральном режиме может сопровождаться увеличением уровня триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови. У женщин с СД 2 типа и ожирением выявляется более частая встречаемость гипертриглицеридемии до назначения патогенетической терапии половыми стероидными гормонами [33]. СД 2 типа сопровождается неблагоприятными изменениями системы гемостаза, что проявляется 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-го типа, что способствует тромбообразованию. Однако существуют немногочисленные данные о влиянии ЗГТ на систему гемостаза у женщин с СД 2 типа, свидетельствующие об улучшении показателей фибринолиза на фоне ее применения [34]. Подбор компонентов для ЗГТ у женщин с СД 2 типа и ожирением с целью нивелирования неблагоприятных биологических эффектов половых стероидов на липидный спектр крови, систему гемокоагуляции/фибринолиза и достижения положительных результатов должен быть индивидуальным. Биологически доступный эстроген оказывает кардиопротективный эффект через углеводный, липидный обмены, систему гемостаза как посредством снижения риска ССЗ, так и улучшения

функционирования эндотелия сосудов за счет активации синтеза оксида азота и простациклина, что способствует уменьшению резистентности сосудистой стенки. Способность абсорбировать половые стероиды различна у каждой пациентки и зависит от распределения эстрогеновых рецепторов и от их аффинности к экзогенному эстрадиолу при участии эндотелия сосудов. Согласно современным данным, эстрогены могут оказывать прямое влияние на накопление гликогена в печени, уменьшать секрецию глюкагона и усиливать чувствительность мышц к поглощению глюкозы, нивелируя проявления инсулинерезистентности. При трансдермальном пути введения эстрогенов без первичного прохождения через печень отрицательных изменений углеводного обмена и увеличения массы тела не происходит [8]. В отличие от пероральных форм, терапевтические дозы трансдермальных эстрогенов не приводят к увеличению уровня эстрона, триглицеридов, ангиотензина и к снижению уровня антитромбина III [35]. Влияние ЗГТ на углеводный и липидный обмен зависит не только от дозы и химической формулы эстрогена, но и от способа его введения и наличия или отсутствия в режиме ЗГТ прогестагенового компонента.

На сегодняшний день для женщин с интактной маткой с целью ЗГТ в пери- и постменопаузе является обязательным назначение гестагена для предотвращения развития гиперпластического процесса эндометрия. Оптимальный режим ЗГТ для женщин в постменопаузе – непрерывное назначение гестагенов, что приводит к атрофии эндометрия и отсутствию нежелательных кровотечений отмены. При этом для снижения частоты гиперплазии эндометрия продолжительность приема гестагенов более важна, чем их суточная доза. Низкие дозы и циклический прием гестагенов позволяют уменьшить их негативное влияние на показатели липидного спектра крови [18].

В настоящее время общепризнано, что СД не является противопоказанием к проведению ЗГТ, а общие рекомендации по ее использованию у данной категории пациенток не отличаются от таковых для здоровых женщин того же возраста.

Известно, что прогестерон связывается с цитолитическими рецепторами бета-клеток поджелудочной железы. Прогестерон и гестагены могут способствовать возникновению инсулинерезистентности в периферических тканях за счет уменьшения поглощения глюкозы скелетной мускулатурой и захвата глюкозы липидами [36]. Микронизированный натуральный прогестерон не взаимодействует с эстрогеном и может использоваться как перорально, так и парентерально. У женщин в период постменопаузы микронизированный прогестерон в оптимальных дозах не влияет на уровень ХС ЛПВП, метаболизм глюкозы и не нивелирует благоприятное влияние эстрогенов на артериальную стенку [14, 36].

Медроксипрогестерона ацетат (МПА) и левоноргестрел в пероральной форме приводят к снижению толерантности к глюкозе, и поэтому у женщин с ожирением и/или с СД 2 типа, находящихся на пероральной сахароснижающей терапии, эти препараты к использованию запрещены [37]. Норэтистерона ацетат нейтрализован по отношению к углеводному обмену и может использоваться у данной категории больных в краткосрочном режиме (не более 12 месяцев) ввиду того, что при более длительном применении будут проявляться его неблагоприятные андрогенные эффекты. Биологические эффекты указанных прогестагенов значительно отличаются от микронизирован-

ного прогестерона, что особенно показательно при сравнении МПА и микронизированного натурального прогестерона (МПА нивелирует положительное влияние ЗГТ на липидный спектр крови и ухудшает периферическую функцию инсулина) [18].

В 2005 г. в исследовании С.К. Sites и соавт. было показано обратимое появление инсулиноврезистентности во время проведения ЗГТ в течение 2 лет у 26 женщин, получавших ЗГТ (конъюгированные эстрогены в сочетании с МПА) [38]. В исследование были включены 66 женщин в постменопаузе в возрасте $51,6 \pm 3,9$ лет 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 получала плацебо. Через 6 месяцев терапии в группе ЗГТ у 17% пациенток было отмечено появление инсулиноврезистентности, однако по окончании лечения чувствительность тканей к инсулину у всех женщин вернулась к исходному уровню.

При выборе препаратов для ЗГТ у женщин с СД предпочтительно использовать микронизированный прогестерон, ретропрогестерон – дидрогестерон, норэтистерона ацетат и дроспиренон – гестаген четвертого поколения.

Дидрогестерон (ретропрогестерон) по химической структуре и фармакологическому действию является аналогом натурального прогестерона, но в отличие от него обладает предсказуемой биоактивностью после приема внутрь. Для дидрогестерона характерна исключительно прогестагенная активность, он лишен анаболических и андрогенных эффектов, а также глюкокортикоидных свойств. Следовательно, дидрогестерон не устраняет протективного

действия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему, что имеет определенные преимущества при назначении этого препарата женщинам с СД и ожирением без гипертриглицеридемии.

Новое, четвертое поколение гестагенов представлено дроспиреноном – особым гестагеном, обладающим прогестероновым, антиминералкортикоидным и антиандrogenным эффектом, положительно влияющим на липидный спектр крови, снижающим АД и не влияющим на углеводный обмен [10, 39, 40]. В исследовании R.A. Preston и соавт. (2005) показано, что применение дроспиренонсодержащего препарата Анжелик для ЗГТ у женщин с СД 2 типа в постменопаузе приводит к значимому снижению артериального давления. В другом исследовании R.A. Preston и соавт. (2007) показано, что 2 мг дроспиренона в комбинации с 17-бета-эстрадиолом достоверно снижают как систолическое, так и диастолическое АД (исследование проводилось в группе женщин в постменопаузе с подтвержденным диагнозом артериальной гипертензии I степени без эндокринопатий) [41]. Следует подчеркнуть, что Анжелик не является препаратом для лечения артериальной гипертензии, и у женщин с данной патологией препарат должен назначаться с осторожностью в сочетании с традиционными гипотензивными препаратами [42].

В исследовании О.Р. Григорян и соавт. (2007) было показано, что препарат Анжелик является оптимальным средством, обеспечивающим дополнительные терапевтические преимущества при ведении женщин с СД и АГ в период постменопаузы [43]. Результаты одного из крупных рандомизированных клинических исследований свидетельствуют о позитивном влиянии препарата, содержащего 1 мг эстрадиола / 2 мг дроспиренона (Анжелик), на коррекцию массы тела и липидный профиль. В частности, наблюдалось небольшое, но статистически

значимое снижение массы тела (в среднем на 1,7 кг), а также снижение ОХС и ХС ЛПВП через 13 циклов применения препарата Анжелик [39].

Таким образом, при выборе препаратов для ЗГТ у женщин с СД предпочтительно использовать микронизированный прогестерон, ретропрогестерон – дидрогестерон, норэтистерона ацетат и дроспиренон – гестаген четвертого поколения. При назначении ЗГТ необходимо учитывать следующее:

- наименьшая необходимая доза эстрогена должна быть сбалансирована пропорциональной дозой гестагена;
- выбранная доза эстрогена должна учитывать все факторы, необходимые для сохранения здоровья женщины;
- для женщин с ожирением и/или нарушениями углеводного обмена предпочтение отдается нейтральным гестагенам;
- для женщин с АГ необходимо рассматривать возможность назначения препарата, содержащего гестаген, обладающего антиминералкортикоидной активностью (дроспиренон);
- для контроля приемлемости и вариабельности абсорбции, связывания половых стероидов необходимо регулярно оценивать уровни эстрадиола (E_2) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ).

Приведенные рекомендации в первую очередь относятся к пациенткам с ожирением и/или с гипертриглицеридемией. Длительность лечения и дозы эстрогенового и прогестагенового компонентов должны подбираться индивидуально.

Пациенткам с ИМТ более 40 кг/м² ЗГТ не проводится до тех пор, пока масса тела не будет снижена на 10% от исходной.

Больным СД с сочетанной гинекологической патологией (миома матки, эндометриоз, фиброзно-кистозная мастопатия и др.) ЗГТ назначают с учетом тех же рекомендаций, что и здоровым женщинам того же возраста. ☺

Литература



1. Медицина климактерия / Под ред. В.П. Сметник. М., 2006. 847 с.
2. Van der Schouw Y.T., van der Graaf Y., Steyerberg E.W., Eijkemans J.C., Banga J.D. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality // Lancet. 1996. Vol. 347. № 9003. P. 714–718.
3. Bruckert E., Turpin G. Estrogens and progestins in postmenopausal women: influence on lipid parameters and cardiovascular risk // Horm. Res. 1995. Vol. 43. № 1–3. P. 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. Vol. 25. № 3. P. 163–167.
5. Moore P.A., Zgibor J.C., Dasanayake A.P. Diabetes: a growing epidemic of all ages // J. Am. Dent. Assoc. 2003. Vol. 134. Spec. No. P. 11S–15S.
6. Константинов В.В., Деев А.Д., Капустина А.В., Шестов Д.В., Тимофеева Т.Н., Лельчук И.Н., Баланова Ю.А., Озянов Р.Г. 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. 2002. Т. 42. № 10. С. 45–49.
7. Tarko 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. Vol. 24. № 16. P. 1531–1537.
8. Khoo C.L., Perera M. Diabetes and the menopause // J. Br. Menopause Soc. 2005. Vol. 11. № 1. P. 6–11.
9. Hogan P., Dall T., Nikolov P.; American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2002 // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 3. P. 917–932.
10. White W.B., Hanes V., Chauhan V., Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol, in postmenopausal women with hypertension // Hypertension. 2006. Vol. 48. № 2. P. 246–253.
11. Loufty I., Abdel Aziz F., Dahbous N.I., Hassan M.H. Women's perception and experience of menopause: a community-based study in Alexandria, Egypt // East. Mediterr. Health J. 2006. Vol. 12. Suppl. 2. P. S93–S106.
12. Dorman J.S., Steenkiste A.R., Foley T.P., Strotmeyer E.S., Burke J.P., Kuller L.H., Kwoh C.K. Familial Autoimmune and Diabetes (FAD) Study. Menopause in type 1 diabetic women: is it premature? // Diabetes. 2001. Vol. 50. № 8. P. 1857–1862.
13. Strotmeyer E.S., Steenkiste A.R., Foley T.P. Jr., Berga S.L., Dornam J.S. Menstrual cycle differences between women with type 1 diabetes and women without diabetes // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 4. P. 1016–1021.
14. Григорян О.Р., Анастасиев М.Б. Заместительная гормональная терапия у женщин, больных сахарным диабетом, в период пери- и постменопауз. Руководство для врачей. М., 2001. С. 15–16.
15. Григорян О.Р. Гормональная заместительная терапия и контрацепция у женщин, больных сахарным диабетом 1 и 2 типа в период перименопауз: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 2004. 18 с.
16. Stefanick M.L. Estrogens and progestins: background and history, trends in use, and guidelines and regimens approved by the US Food and Drug Administration // Am. J. Med. 2005. Vol. 19. № 11B. Suppl. 12B. P. 64–73.
17. Ferrara A., Karter A.J., Ackerson L.M., Liu J.Y., Selby J.V. Hormone replacement therapy is associated with better glycemic control in women with type 2 diabetes: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry // Diabetes Care. 2001. Vol. 24. № 7. P. 1144–1150.
18. Samaras K., Hayward C.S., Sullivan D., Kelly R.P., Campbell L.V. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on central abdominal fat, glycemic control, lipid metabolism, and vascular factors in type 2 diabetes: a prospective study // Diabetes Care. 1999. Vol. 22. № 9. P. 1401–1407.
19. Andersson B., Mattsson L.A., Hahn L., Marin P., Lapidus L., Holm G., Bengtsson B.A., Björntorp P. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with noninsulin-dependent diabetes mellitus // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1997. Vol. 82. № 2. P. 638–643.
20. Abraira C., Colwell J., Nutall F., Sawin C.T., Henderson W., Comstock J.P., Emanuele N.V., Levin S.R., Pacold L., Lee H.S. Cardiovascular events and correlates in the veterans affairs diabetes feasibility trial. Veterans affairs cooperative study on glycemic control and complications in type II diabetes // Arch. Intern. Med. 1997. Vol. 157. № 2. P. 181–188.
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 // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. № 1. P. 48–52.
22. Matute M.L., Kalkhoff R.K. Sex steroid influence on hepatic gluconeogenesis and glucogen formation // Endocrinology. 1973. Vol. 92. № 3. P. 762–768.
23. Homma Y., Ozawa H., Kobayashi T., Yamaguchi H., Sakane H., Nakamura H. Effects of simvastatin on plasma lipoprotein subfractions, cholesterol esterification rate, and cholestereryl ester transfer protein in type II hyperlipoproteinemia // Atherosclerosis. 1995. Vol. 114. № 2. P. 223–234.
24. Nordt T.K., Sawa H., Fujii S., Sobel B.E. Induction of plasminogen activator inhibitor type-1 (PAI-1) by proinsulin and insulin in vivo // Circulation. 1995. Vol. 91. № 3. P. 764–770.
25. Howard G., O'Leary D.H., Zaccaro D., Haffner S., Rewers M., Hamman R., Selby J.V., Saad M.F., Savage P., Bergman R. Insulin sensitivity and atherosclerosis. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Investigators // Circulation. 1996. Vol. 93. № 10. P. 1809–1817.
26. Poirier P., Giles T.D., Bray G.A., Hong Y., Stern Y.S., Pi-Sunyer F.X., Eckel R.H. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation and effect of weight loss // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006. Vol. 26. № 5. P. 968–976.
27. Чазова И.Е., Сметник В.П., Балан В.Е., Зайдесова Я.З., Майчук Е.Ю., Мычка В.Б., Кириченко А.А., Подзолков В.И., Подзолкова Н.М., Юрченко С.В. Ведение женщин с сердечно-сосудистым риском в пери- и в постменопаузе: консенсус российских кардиологов и гинекологов // Consilium Medicum. 2008. Т. 10. № 6. С. 5–16.
28. Castelli W.P., Anderson K., Wilson P.W., Levy D. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study // Ann. Epidemiol. 1992. Vol. 2. № 1–2. P. 23–28.
29. Collins P., Rosano G., Casey C., Daly C., Gambacciani M., Hadji P., Kaaja R., Mikkola T., Palacios S., Preston R., Simon T., Stevenson J., Stramba-Badiale M. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists // Climacteric. 2007. Vol. 10. № 6. P. 508–526.
30. Wenger N.K. Hypertension and other cardiovascular risk factors in women // Am. J. Hypertens. 1995. Vol. 8. № 12. Pt. 2. P. 94s–99s.
31. Brussaard H.E., Gevers Leuven J.A., Fröelich M., Kluit C., Krans H.M. Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM // Diabetologia. 1997. Vol. 40. № 7. P. 843–849.
32. Scott A.R., Dhindsa P., Forsyth J., Mansell P.; Kliafem Study Collaborative Group. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular risk factors in postmenopausal women with diabetes // Diabetes Obes. Metab. 2004. Vol. 6. № 1. P. 16–22.
33. Brussaard H.E., Gevers Leuven J.A., Kluit C., Krans H.M., van Duyvenvoorde B., Buytenhek R., van der Laarse A., Princen H.M. Effect of 17 beta-estradiol on plasma lipids and LDL oxidation in postmenopausal women with type II diabetes mellitus // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 1997. Vol. 17. № 2. P. 324–330.
34. Crespo C.J., Smit E., Snelling A., Sempos C.T., Andersen R.E. Hormone replacement therapy and its relationship to lipid and glucose metabolism in diabetic and nondiabetic postmenopausal women: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) // Diabetes Care. 2002. Vol. 25. № 10. P. 1675–1680.
35. Masding M.G., Stears A.J., Burdge G.C., Wootton S.A., Sandeman D.D. The benefits of oestrogens on postprandial lipid metabolism are lost in post-menopausal women with type 2 diabetes // Diabet. Med. 2006. Vol. 23. № 7. P. 768–774.
36. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Менопаузальный метаболический синдром (клиника, диагностика, лечение). Научно-практическое руководство. М., 2007. С. 61.
37. Kim C., Seidel K.W., Begler E.A., Kwok Y.S. Diabetes and depot medroxyprogesterone contraception in Navajo women // Arch. Intern. Med. 2001. Vol. 161. № 14. P. 1766–1771.
38. Sites C.K., L'Hommedieu G.D., Toth M.J., Brochu M., Cooper B.C., Fairhurst P.A. The effect of hormone replacement therapy on body composition, body fat distribution, and insulin sensitivity in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. № 5. P. 2701–2707.
39. Archer D.F., Thorneycroft I.H., Foegh M., Hanes V., Glant M.D., Bitterman P., Kempson R.L. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial // Menopause. 2005. Vol. 12. № 6. P. 716–727.
40. Elger W., Beier S., Pollow K., Garfield R., Shi S.Q., Hillisch A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone // Steroids. 2003. Vol. 68. № 10–13. P. 891–905.
41. Preston R.A., Norris P.M., Alonso A.B., Ni P., Hanes V., Karara A.H. Randomized, placebo-controlled trial of the effects of drospirenone-estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women receiving hydrochlorothiazide // Menopause. 2007. Vol. 14. № 3. Pt. 1. P. 408–414.
42. Preston R.A., White W.B., Pitt B., Bakris G., Norris P.M., Hanes V. Effects of drospirenone/17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women // Am. J. Hypertens. 2005. Vol. 18. № 6. P. 797–804.
43. Григорян О.Р., Андреева Е.Н. Использование препарата Анжелик у женщин с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией в период постменопауз // Проблемы репродукции. 2007. Т. 13. № 3. С. 52–55.