

# Менопаузальный синдром у женщин с сахарным диабетом

Григорян О.Р.

ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва  
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

*У женщин с нарушениями углеводного обмена выявляется иная структура проявлений климактерического синдрома, имеющая уникальные особенности. У пациенток с сахарным диабетом 1 типа менопауза наступает раньше — в 46–48 лет. Сахарный диабет не является противопоказанием для назначения заместительной гормональной терапии (ЗГТ). Выбор режима ЗГТ должен определяться индивидуально в каждом конкретном случае.*

**Ключевые слова:** сахарный диабет; заместительная гормональная терапия; перименопауза; постменопауза

## Climacteric syndrome in women with diabetes mellitus

Grigoryan O.R.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

*Climacteric syndrome in women with glycaemic disorders is known to have several unique features, including earlier onset in women with type 1 diabetes mellitus (usually at the age of 46–48 years). However, diabetes mellitus is not a contraindication for hormone replacement therapy (HRT), though the appropriate age for its introduction should be determined on a case-by-case basis.*

**Keywords:** diabetes mellitus; hormone replacement therapy; perimenopause; post menopause

DOI: <http://dx.doi.org/10.14341/2072-0351-824>

**В** настоящее время численность больных сахарным диабетом (СД) в мире составляет более 371 млн человек, причем 50% не знают о своем заболевании [1]. В Российской Федерации, как и во всех странах мира, сохраняются высокие темпы роста заболеваемости СД, в основном за счет больных СД 2 типа (СД2). По данным Государственного регистра больных СД, за последние 10 лет численность больных СД2 по обращаемости выросла в 2 раза и составила более 3 млн человек (январь 2009 г.). В то же время результаты контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных ФГБУ Эндокринологический научный центр в период с 2002 по 2009 г., показали, что приблизительно еще 6 млн россиян имеют СД2, но не знают об этом и, следовательно, не получают лечения [2]. Следует отметить, что женщины старше 45 лет болеют СД в 2 раза чаще мужчин [3]. Таким образом, СД можно назвать эпидемией 21 века.

Распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире неуклонно растет. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 2008 г. более 1,4 млрд взрослого населения в возрасте двадцати лет и старше имели избыточный вес, из них свыше 200 млн мужчин, и около 300 млн женщин страдали ожирением. По прогнозам экспертов ВОЗ, к 2025 г. количество лиц с ожирением увеличится практически в 2 раза, а высокие темпы роста и широкая распространенность данного заболевания позволили назвать его новой «неинфекционной эпидемией» [4]. По данным обследования национальной выборки взрослого населения России, распространенность избыточной

массы тела и ожирения варьирует от 45 до 56% у мужчин и от 56 до 62% у женщин [5].

Климактерий — естественный биологический процесс 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 1/3 своей жизни [6]. 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, приступы сердцебиения, тахикардия, экстрасистолия, головокружение) и психоэмоциональные нарушения (нестабильность настроения, депрессия, раздражительность, утомляемость, нарушения сна), которые у 25–30% пациенток сохраняются более 5 лет [7].

По данным ретроспективных анализов у женщин с СД 1 типа (СД1) менопауза наступает раньше в сравнении с женщинами из общей популяции. Так, J.S. Dorman и соавт. установили, что менопауза у женщин с СД1 наступала в более раннем возрасте, нежели у женщин, не страдающих данным заболеванием (41,6 и 48,0 лет соответственно) [8]. В то же время в исследовании, про-

веденном в Финляндии десятилетием позднее, возраст менопаузы у женщин с СД1 не отличался достоверно значимо от такового в общей популяции. Достоверно значимыми факторами, независимо ассоциированными с более ранним наступлением менопаузы, были микрососудистые осложнения основного заболевания, такие как терминальная стадия диабетической нефропатии и пролиферативная ретинопатия [9]. N. Soto и соавт. установили, что уровень антимюллерова гормона, достаточно точно отражающего фолликулярный резерв, начинает снижаться в возрасте 33 лет и у здоровых женщин, и у пациенток с СД. Однако у последних, перешагнувших данный возрастной рубеж, его уровни достоверно значимо ниже в сравнении с их ровесницами без нарушений углеводного обмена [10]. Предполагается, что в причине развития раннего истощения фолликулярного аппарата яичников у женщин с СД1 большое значение придается прямому токсическому действию стойкой гипергликемии на жизнеспособность ооцита и аутоиммунные реакции (образование аутоантител к яичникам и надпочечникам). После односторонней аднексэктомии у женщин с СД1 риск наступления ранней менопаузы повышается в 10 раз по сравнению с сохраненной двусторонней функцией яичников [8, 10]. Что касается СД2, то в одном из исследований было показано, что у женщин, страдающих этим заболеванием, менопауза наступает раньше в сравнении со здоровыми (46 и 48 лет соответственно) [11]. В то же время в другом исследовании СД2 не был ассоциирован с изменением возраста наступления менопаузы [12].

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 со стороны 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 уретры, влагалища, мочевого пузыря, связочном аппарате тазового дна, в периуретральных мышцах. Кроме того, у женщин с СД на фоне возрастного эстрогенового дефицита важную 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) [15]. В период 1980–1990-х гг., при нарастающем интересе к использованию ЗГТ у здоровых женщин, столь сложная группа, как пациентки СД, оставалась в тени, что было связано с наличием потенциальных противопоказаний к применению. В период 1990–2000 гг. улучшение компенсации СД и профилактика сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных могли бы быть получены, исходя из экспериментальных данных, именно с помощью ЗГТ.

Результаты исследований PEPI, HERS, WHI, MWS и других, опубликованные в 1999–2002 гг., привели

к уточнению показаний и базовых принципов ЗГТ (монотерапия эстрогенами у женщин с удаленной маткой, принцип «минимальных эффективных доз», индивидуализация вида и длительности терапии, а также оценка соотношения «польза-риск»). Современная концепция ЗГТ не подразумевает непрерывного проведения гормональной терапии всем женщинам в постменопаузе и назначается по показаниям. При отсутствии менопаузальных симптомов ЗГТ не назначается только с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний 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 климактерия, как переломы и заболевания сердца», так называемое «окно возможностей» [6].

В 2012 г. по инициативе Международного общества по менопаузе с участием представителей ведущих национальных обществ был разработан международный консенсус по менопаузальной гормональной терапии. Этот документ был опубликован в 2013 г. и содержит ключевые пункты, по которым удалось достичь консенсуса.

1. ЗГТ является наиболее эффективной терапией вазомоторных симптомов, ассоциированных с менопаузой в любом возрасте, но ее польза с большей вероятностью перевесит риски у женщин в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы.
2. ЗГТ обеспечивает эффективную профилактику переломов, связанных с остеопорозом, у женщин с повышенным риском в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы.
3. Данные рандомизированных клинических исследований (РКИ) и мета-анализов свидетельствуют о том, что эстрогенная ЗГТ может снижать риск ишемической болезни сердца (ИБС) и общей смертности при ее использовании в стандартных дозах у женщин в возрасте до 60 лет или в течение 10 лет постменопаузы. Данные относительно эстроген-гестагенной ЗГТ демонстрируют сходную тенденцию в отношении смертности, но в большинстве РКИ данные препараты не оказывали достоверно значимого влияния на риск ИБС.
4. Локальная низкодозированная терапия эстрогенами предпочтительна у женщин, у которых менопаузальные симптомы ограничиваются сухостью слизистых влагалища и связанным с ней дискомфортом при половой жизни.
5. Женщинам после гистерэктомии показана системная терапия только эстрогенами, но при интактной матке необходимо добавление прогестагена.
6. Выбор ЗГТ – индивидуальное решение с точки зрения качества жизни, приоритетов здоровья и учета факторов риска, таких как возраст, продолжительность постменопаузы, а также риска венозной

- тромбоэмболии, инсульта, ИБС и рака молочной железы (РМЖ).
7. Риск венозной тромбоэмболии повышается на фоне ЗГТ, но остается низким у женщин моложе 60 лет. Данные наблюдательных исследований указывают на более низкий риск при трансдермальной терапии.
  8. РМЖ у женщин старше 50 лет является сложной проблемой. В первую очередь, повышение риска связано с добавлением прогестагена к эстрогенной терапии и с длительностью приема. Однако риск РМЖ, обусловленный ЗГТ, невелик и исчезает после ее прекращения.
  9. Доза и продолжительность терапии должны определяться индивидуально в соответствии с целями терапии и вопросами безопасности.
  10. Женщины с преждевременной менопаузой должны получать системную ЗГТ, по крайней мере, до среднего возраста естественной менопаузы.
  11. Использование изготовленных по индивидуальному заказу биоидентичных гормональных препаратов не рекомендуется.
  12. Современные данные не поддерживают использование ЗГТ у женщин с РМЖ в анамнезе [16].

В крупном мета-анализе 107 РКИ S.R. Salpeter и соавт. показали, что прием ЗГТ позволяет снизить риск СД на 30% в сравнении с плацебо или отсутствием лечения. Кроме того, у женщин, не страдающих СД и получавших ЗГТ, отмечались менее выраженное абдоминальное ожирение и меньшая окружность талии, а также более благоприятный липидный профиль [17].

По данным мета-анализа S.R. Salpeter и соавт., у женщин с СД, получавших ЗГТ, отмечались более низкие уровни глюкозы и концентрации инсулина натощак, а также менее выраженная инсулинорезистентность в сравнении с пациентками, принимавшими плацебо или не получавшими лечения [17]. Тем не менее авторы систематического коокрановского обзора, опубликованного в 2013 г., заключают, что в настоящее время количество данных об использовании ЗГТ у женщин с СД1 недостаточно. Эти авторы рассмотрели результаты лишь одного РКИ, включавшего женщин с СД1 и СД2. В данном исследовании показатели липидного профиля, гликемии, артериального давления и индекса массы тела не отличались достоверно значимо в группах женщин, получавших ЗГТ и плацебо [18]. По данным Программы медицинского обслуживания Северной Калифорнии (Kaiser Permanente Medical Care Program of Northern California) женщины с СД2 на фоне ЗГТ имеют более низкий уровень гликированного гемоглобина, чем женщины сходной возрастной группы без нарушений углеводного обмена (независимо от возраста, этнической принадлежности, массы тела, длительности СД) [19]. Благоприятное действие эстрогенового компонента на снижение уровня гликированного гемоглобина, вероятно, обусловлено улучшением чувствительности тканей к инсулину и супрессией глюконеогенеза в печени [20].

В настоящее время данные все большего числа экспериментальных и клинических наблюдательных исследо-

ваний говорят о ренопротективном эффекте эстрадиола. В культуре мезангиальных клеток эстрадиол ингибирует апоптоз, увеличивает экспрессию металлопротеиназ и снижает синтез коллагена типов I и IV. В исследовании Szekacs B. и соавт. прием комбинации эстрадиола и норгестрела приводил к снижению выраженности протеинурии и улучшению клиренса креатинина у женщин с СД и артериальной гипертензией [21].

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. Особое внимание обращается на пациенток с повышенным риском развития ИБС, которая лидирует в структуре причин смертности у женщин в постменопаузе. У женщин с СД риск ИБС повышен и ассоциирован с дислипидемией, ожирением, артериальной гипертензией и увеличением воспалительной активности. Howard V.V. и соавт. обнаружили, что ЗГТ у женщин с нарушением толерантности к глюкозе приводит к прогрессированию атеросклероза, что сопровождается увеличением уровня С-реактивного белка [22]. Согласно данным Программы медицинского обслуживания Северной Калифорнии использование эстроген-гестагеновой ЗГТ приводило к увеличению риска инфаркта миокарда у женщин, недавно перенесших это грозное заболевание, и к снижению риска у пациенток, не имевших его в недавнем прошлом [19]. В ряде исследований было показано, что ЗГТ у женщин с СД не обеспечивает протективного эффекта на сердечно-сосудистую систему [23]. Lamon-Fava S. и соавт. показали, что ИБС на фоне ЗГТ прогрессирует в достоверно значимо большей степени у женщин с СД в сравнении с пациентками без нарушений углеводного обмена [24].

Компонентами «диабетической» (метаболической) дислипидемии, развивающейся под влиянием инсулинорезистентности, являются увеличение в крови содержания триглицеридов (ТГ), уменьшение уровня ЛПВП и гиперпродукция малых плотных частиц ЛПНП. В исследовании Friday K.E. и соавт. отмечалось достоверно значимое снижение постпрандиального увеличения уровней ТГ у женщин с СД на фоне ЗГТ в сравнении с плацебо [25]. Lamon-Fava S. обнаружили достоверно не значимое увеличение уровня ТГ на фоне ЗГТ у пациенток с СД, которое, однако, не отличалось достоверно от такового у женщин без нарушений углеводного обмена. Кроме того, этими авторами было показано, что у женщин с СД увеличение концентрации атеропро-тективных субпопуляций ЛПВП на фоне ЗГТ достоверно менее выражено в сравнении со здоровыми сверстницами [24].

СД сопровождается неблагоприятными отклонениями в системе гемостаза. Это проявляется в повышении адгезии и агрегации тромбоцитов, в увеличении содержания фибриногена, факторов V, VII и VIII в плазме, в дисбалансе комплекса тромбин-антитромбин, увеличении концентрации ингибитора активатора плазминогена-1, что естественно способствует тромбообразованию. Однако имеющиеся в настоящее время немногочисленные

данные о влиянии ЗГТ на систему гемостаза у женщин с СД2 свидетельствуют об улучшении показателей фибринолиза на фоне ее применения [26].

В связи с вышеперечисленным, подбор компонентов для ЗГТ у женщин с СД должен быть индивидуальным с целью нивелирования неблагоприятных биологических эффектов половых стероидов на липидный спектр крови, систему гемокоагуляции/фибринолиза и достижения положительных результатов. При этом следует использовать нейтральный в метаболическом отношении гестагеновый компонент, и желателен парентеральный путь введения ЗГТ.

Биологически доступный эстроген оказывает кардиопротективный эффект (через углеводный, липидный обмены, систему гемостаза). Эффект осуществляется как посредством влияния на снижение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, так и за счет улучшения функционирования эндотелия сосудов (посредством активации синтеза оксида азота и простациклина, способствуя снижению резистентности сосудов). При этом фармакокинетика экзогенного эстрадиола такова, что физиологическая ЗГТ возможна только при использовании парентеральных форм [27].

Способность абсорбировать половые стероиды различна у каждой конкретной пациентки и зависит от распределения эстрогеновых рецепторов и от их аффинности 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 (при отсутствии первичного прохождения через печень) отрицательных изменений углеводного обмена не происходит, также не происходит и увеличения массы тела [23]. В отличие от пероральных форм, терапевтические дозы трансдермальных эстрогенов не приводят к увеличению уровня эстрогена, ТГ, ангиотензина и не снижают уровня антиромбина III [28].

Важно отметить, что влияние ЗГТ на углеводный и липидный обмен зависит не только от дозы и химической формулы эстрогена, а также от способа его введения, но и от наличия или отсутствия в режиме ЗГТ прогестагенового компонента.

В настоящее время женщинам с интактной маткой для ЗГТ в пери- и постменопаузе является обязательным назначение гестагена в течение 10–14 дней с целью предотвращения развития гиперпластического процесса эндометрия. Оптимальный режим ЗГТ для женщин в постменопаузе – непрерывное назначение гестагенов, что приводит к атрофии эндометрия и к 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 показатели липидного спектра крови [29].

В настоящее время считается, что прогестерон связывается с цитолитическими рецепторами  $\beta$ -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 использоваться как перорально, так и парентерально. У женщин в период постменопаузы микронизированный прогестерон в оптимальных для данного периода дозах не снижает уровень ХС ЛПВП, не влияет на метаболизм глюкозы и не устраняет благоприятное влияние эстрогенов на артериальную стенку. Положительными являются и его антиальдостероновый эффект, антиандрогенный эффект за счет блокады 5- $\alpha$ -редуктазы и взаимодействия с рецепторами тестостерона в эндометрии, нейропротективное воздействие, благотворное влияние на настроение и сон [13, 30].

Медроксипрогестерона ацетат (МПА) и левоноргестрел в пероральной форме обладают отрицательным эффектом на углеводный обмен – приводят к ухудшению толерантности к глюкозе [31]. Норэтистерона ацетат обладает нейтральным действием по отношению к углеводному. Биологические эффекты вышеуказанных прогестагенов значительно отличаются от микронизированного прогестерона. Это особенно показательно при сравнении МПА и микронизированного натурального прогестерона. МПА снижает благоприятное влияние ЗГТ на липидный спектр крови и ухудшает периферическую функцию инсулина [29]. В 2005 г. в исследовании Sites С.К. было показано обратимое появление инсулинорезистентности на время проведения ЗГТ в течение 2 лет на 26 женщинах, получавших ЗГТ (конъюгированные эстрогены + МПА) [32].

Дидрогестерон (ретропрогестерон) по химической структуре и фармакологическому действию является аналогом натурального прогестерона, но в отличие от него имеет предсказуемую биоактивность после приема внутрь. Дидрогестерон обладает исключительно прогестагеновой активностью и лишен анаболических или 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. Дидрогестерон, назначаемый в циклическом режиме в суточной дозе 20 мг, не оказывает влияния на чувствительность к инсулину, а в суточной дозе 10 мг может приводить к снижению концентрации инсулина [33, 34].

Новое, 4-е поколение гестагенов представлено дроспиреноном – особым гестагеном, обладающим прогестероновым, антиминералокортикоидным и антиандрогенным эффектом, положительно влияющим на липидный спектр крови, снижающим артериальное давление и не влияющим на углеводный обмен [35, 36]. В ряде исследований было показано, что суточная доза

дроспиренона 2 мг является минимально эффективной в отношении снижения артериального давления [37]. При этом 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. В исследовании Григорян О.Р. и др. также было показано, что препарат «Анжелик» является оптимальным средством, обеспечивающим дополнительные терапевтические преимущества для ведения периода постменопаузы у женщин с СД и артериальной гипертензией [38].

Таким образом, в препаратах для ЗГТ у женщин с СД предпочтительно использовать следующие гестагены: микронизированный прогестерон, ретропрогестерон-дигестерон и дрoспиренон – гестаген 4-го поколения и следовать следующим положениям.

1. Наименьшая необходимая доза эстрогена должна быть сбалансирована пропорциональной дозой гестагена.
2. Выбранная доза эстрогена должна учитывать все потребности в сохранении здоровья женщины.

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 – парентеральное назначение 17β-эстрадиола в виде геля и микронизированного прогестерона (у женщин с интактной маткой).
5. Для контроля приемлемости и вариабельности абсорбции, связывания половых стероидов необходимо регулярно оценивать уровни E<sub>2</sub> и ФСГ.

Данные рекомендации в первую очередь относятся к пациенткам с ожирением или с гипертриглицеридемией. При этом длительность лечения и доза эстрогенового и прогестагенового компонентов должны быть подобраны индивидуально. Пациенткам с индексом массы тела более 40 кг/м<sup>2</sup> ЗГТ не проводится до тех пор, пока масса тела не будет снижена на 10% от исходной. Выбор режима ЗГТ должен определяться индивидуально в каждом конкретном случае.

*Автор декларирует отсутствие конфликта интересов в связи с написанием данной статьи.*

### Список литературы

1. IDF "Diabetes atlas", 5th ed. Update, 2012.
2. Сахарный диабет: острые и хронические осложнения. Под редакцией академика РАН и РАМН И.И. Дедова, профессора М.В. Шестаковой. Москва: МИА; 2011. 480 с.
3. Hogan P, Dall T, Nikolov P; American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the US in 2002. *Diabetes Care*. 2003 Mar;26(3):917–932. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.3.917>
4. WHO Obesity and overweight. Fact sheet № 311, updated 2013. Geneva: WHO. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
5. Шальнова СА, Деев АД. Масса тела у мужчин и женщин (результаты обследования российской, национальной, представительной выборки населения). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008; 7(6):60–63.
6. Сметник ВП. Медицина климактерия. Москва: Литтерра; 2006. с 847.
7. Loufly I, Abdel Aziz F, Dabbous NI, Hassan MHA. Women's perception and experience of menopause: a community-based study in Alexandria, Egypt. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2006; 12 Suppl 2: S93–106.
8. Dorman JS, Steenkiste AR, Foley TP, Strotmeyer ES, Burke JP, Kuller LH, Kwok CK Familial Autoimmune and Diabetes (FAD) Study. Menopause in type 1 diabetic women: is it premature? *Diabetes*. 2001;50(8):1857–1862. <http://dx.doi.org/10.2337/diabetes.50.8.1857>
9. Sjöberg L, Pitkaniemi J, Haapala L, Kaaja R, Tuomilehto J. Menopause in women with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013 Jan;56(1):78–81. <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2731-x>
10. Soto N, Iniguez G, Lopez P, Larenas G, Mujica V, Rey RA, et al. Anti-Mullerian hormone and inhibin B levels as markers of premature ovarian aging and transition to menopause in type 1 diabetes mellitus. *Human Reproduction*. 2009;24(11):2838–2844. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dep276>
11. Strotmeyer ES, Steenkiste AR, Foley TP Jr, Berga SL, Dornam JS. Menstrual cycle differences between women with type 1 diabetes and women without diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(4):1016–1021. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.26.4.1016>
12. Malacara JM, Huerta R, Rivera B, Esparza S, Fajardo ME. Menopause in normal and uncomplicated NIDDM women: physical and emotional symptoms and hormone profile. *Maturitas*. 1997;28(1):35–45. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5122\(97\)00051-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0378-5122(97)00051-0)
13. López-López R, Huerta R, Malacara JM. Age at menopause in women with type 2 diabetes mellitus. *Menopause*. 1999 Summer;6(2):174–178.
14. Григорян ОР, Анциферов МБ. Заместительная гормональная терапия у женщин, больных сахарным диабетом, в период пери- и постменопаузы. Руководство для врачей. Москва; 2001. С. 15–16.
15. Григорян ОР. Гормональная заместительная терапия и контрацепция у женщин, больных сахарным диабетом I и II типов в период перименопаузы: Автореф. дис. д-ра мед. наук. Москва; 2004. с. 18.
16. Stefanick ML. 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.059>
17. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, Rees M. Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy. *Maturitas*. 2013;74(4):391–392. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.02.001>
18. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab*. 2006;8(5):538–554. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2005.00545.x>

19. Mackay L, Kilbride L, Adamson KA, Chisholm J. Hormone replacement therapy for women with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;6:CD008613. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008613.pub2>
20. Ferrara A, Karter AJ, Ackerson LM, Liu JY, Selby JV; Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. 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;24(7):1144–1150. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.24.7.1144>
21. Matute ML, Kalkhoff RK. Sex Steroid Influence on Hepatic Gluconeogenesis and Glycogen Formation. *Endocrinology.* 1973;92(3):762–768. DOI: <http://dx.doi.org/10.1210/endo-92-3-762>
22. Szekacs B, Vajo Z, Varbiro S, Kakucs R, Vaslaki L, Acs N, Mucsi I, Brinton EA. Postmenopausal hormone replacement improves proteinuria and impaired creatinine clearance in type 2 diabetes mellitus and hypertension. *BJOG.* 2000;107(8):1017–1021. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb10406.x>
23. Howard BV, Hsia J, Ouyang P, Van Voorhees L, Lindsay J, Silverman A, et al. Postmenopausal hormone therapy is associated with atherosclerosis progression in women with abnormal glucose tolerance. *Circulation* 2004;110:201–206. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000134955.93951.D5>
24. Khoo CL, Perera M. Diabetes and the menopause. *J Br Menopause Soc.* 2005 Mar;11(1):6–11. <http://dx.doi.org/10.1258/1362180053654475>
25. Lamon-Fava S, Herrington DM, Horvath KV, Schaefer EJ, Asztalos BF. Effect of hormone replacement therapy on plasma lipoprotein levels and coronary atherosclerosis progression in postmenopausal women according to type 2 diabetes mellitus status. *Metabolism.* 2010;59(12):1794–800. <http://dx.doi.org/10.1016/j.metabol.2010.05.012>
26. Friday KE, Dong C, Fontenot RU. Conjugated equine estrogen improves glycemic control and blood lipoproteins in postmenopausal women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(1):48–52. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.86.1.48>
27. Brussaard HE, Gevers Leuven JA, Froelich M, Kluff C, Krans HM. Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. *Diabetologia.* 1997 Jul;40(7):843–849. <http://dx.doi.org/10.1007/s001250050758>
28. Abaira C, Colwell J, Nuttall F, Sawin CT, Henderson W, Comstock JP, Emanuele NV, Levin SR, Pacold I, Lee HS. Cardiovascular events and correlates in the Veterans Affairs Diabetes Feasibility Trial. *Arch Intern Med.* 1997;157(2):181–188. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1997.00440230053007>
29. Masding MG, Stears AJ, Burdge GC, Wootton SA, Sandeman DD. The benefits of oestrogens on postprandial lipid metabolism are lost in post-menopausal women with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2006; 23(7):768–774. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01867.x>
30. Samaras K, Hayward CS, Sullivan D, Kelly RP, Campbell LV. 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(9):1401–1407. <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.22.9.1401>
31. Григорян ОР, Андреева ЕН. Менопаузальный метаболический синдром (клиника, диагностика, лечение). Научно-практическое руководство. Москва; 2007. с. 61.
32. Kim C, Seidel KW, Begier EA, Kwok YS. Diabetes and depot medroxyprogesterone contraception in Navajo women. *Arch Intern Med.* 2001;161(14):1766–1771. <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.161.14.1766>
33. Sites CK, L'Hommedieu GD, Toth MJ, Brochu M, Cooper BC, Fairhurst PA. 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;90(5):2701–2707. <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2004-1479>
34. De Cleyn K, Buytaert P, Coppens M. Carbohydrate metabolism during hormonal substitution therapy. *Maturitas.* 1989;11(3):235–242. [http://dx.doi.org/10.1016/0378-5122\(89\)90216-8](http://dx.doi.org/10.1016/0378-5122(89)90216-8)
35. Crook D, Godsland I, Hull J, Stevenson JC. Hormone replacement therapy with dydrogesterone and 17 $\beta$ -oestradiol: effects on serum lipoproteins and glucose tolerance during 24 months follow up. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(3):298–304.
36. Archer D, Thorneycroft I, Foegh M, Hanes V, Glant MD, Bitterman P, Kempson RL. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause* 2005; 12(6):716–727. <http://dx.doi.org/10.1097/O1.gme.0000177318.24005.b1>
37. Elger W, Beier S, Pollow K, Garfield R, Shi SQ, Hillisch A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids.* 2003;68(10–13):891–905. <http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2003.08.008>
38. Carranza-Lira S. Safety, efficacy and patient acceptability of drospirenone and estradiol in the treatment of menopausal vasomotor symptoms: a review. *Clin Interv Aging.* 2009;4:59–62. <http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S4117>
39. Григорян ОР, Андреева ЕН. Использование препарата «Анжелик» у женщин с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией в период постменопаузы. *Проблемы репродукции.* 2007;13(3):52–55.

**Григорян Ольга Рафаэлевна**

д.м.н., гл.н.с. отделения эндокринной гинекологии, ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва

**E-mail: iceberg1995@mail.ru**