

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ЖЕНЩИН СТАРШЕГО ВОЗРАСТА

© М.А. Шалина

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург

Для цитирования: Шалина М.А. Метаболический синдром у женщин старшего возраста // Журнал акушерства и женских болезней. — 2019. — Т. 68. — № 3. — С. 81–88. <https://doi.org/10.17816/JOWD68381-88>

Поступила: 04.03.2019

Одобрена: 19.04.2019

Принята: 10.06.2019

■ В статье представлены современные данные о патогенезе менопаузального метаболического синдрома. Ассоциация метаболического синдрома с высоким риском развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сахарного диабета, инсулинорезистентности имеет большое медико-социальное значение. Сделан акцент на необходимости своевременной диагностики метаболического синдрома у женщин старшего возраста, оптимизации лечебно-профилактических мероприятий. Отражена роль назначения патогенетической многокомпонентной, в том числе менопаузальной, гормональной терапии в лечении менопаузального метаболического синдрома.

■ **Ключевые слова:** менопаузальный метаболический синдром; ожирение; инсулинорезистентность; дислипидемия; менопаузальная гормональная терапия.

METABOLIC SYNDROME IN OLDER WOMEN

© М.А. Shalina

The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia

For citation: Shalina MA. Metabolic syndrome in older women. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2019;68(3):81-88. <https://doi.org/10.17816/JOWD68381-88>

Received: March 4, 2019

Revised: April 19, 2019

Accepted: June 10, 2019

■ This paper presents the current literature data on the pathogenesis of metabolic disorders in menopause. The association of metabolic syndrome with a high risk of coronary heart disease, hypertension, diabetes, and insulin resistance is of great medical and social importance. It emphasizes the need for early diagnosis of metabolic syndrome in older women and optimization of therapeutic and preventive measures. The article highlights the role of pathogenetic, multi-component therapy, including menopausal hormone one, in the treatment of metabolic disorders in menopause.

■ **Keywords:** metabolic syndrome; menopause; obesity; insulin resistance; dyslipidemia; menopausal hormone therapy.

Концепция метаболического синдрома (МС) была впервые описана в 1988 г. G. Reaven как сочетание нескольких факторов риска, включающих висцеральное ожирение, дислипидемию, гипертонию и инсулинорезистентность, что повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [1]. Распространенность МС составляет 20–30 % в популяции. На сегодняшний день, по данным Agular, Lovge [2, 3], распространенность МС среди женщин США выше, чем среди мужчин (35,6 и 30,3 % соответственно) и составляет 50 % среди женщин

старше 60 лет. Аналогичная ситуация сложилась в Китае, Индии, Канаде, Марокко, Омане. У мужчин распространенность МС медленно увеличивается с возрастом, достигая пика к 50 годам, затем, напротив, снижается. У женщин частота МС с возрастом увеличивается, что может быть следствием нескольких факторов, которые могут быть классифицированы как секс- и гендерсвязанные. Секс-связанные факторы имеют генетические и биологические корни, ассоциированы с гиперандрогемией, инсулинорезистентностью, абдоминальным

ожирением и снижением уровня липопротеинов высокой плотности, которые наблюдаются в менопаузе. Гендерные факторы зависят от образа жизни, культуры и пищевого поведения. Женщины больше, чем мужчины, подвержены развитию МС в ответ на стрессовую ситуацию на работе или низкий социально-экономический статус [4, 5].

Проблему МС именно у женщин старшего возраста начали обсуждать с 90-х гг. в связи с увеличением продолжительности жизни женского населения. Современная женщина около трети своей жизни проводит в периоде пери- и постменопаузы. За последние 30 лет доля женщин в возрасте старше 60 лет возросла с 11,6 до 15,0 %, сегодня 90 % женщин в мире переступают рубеж менопаузы и 55 % достигают возраста 75 лет [3]. Несмотря на данный в целом положительный факт, возросло и количество заболеваний, связанных с увеличением возраста. Выделение менопаузального метаболического синдрома (ММС) обусловлено снижением функции яичников, уменьшением секреции эстрадиола в пери- и постменопаузальном периоде, с одной стороны, и снижением чувствительности фолликулов к гонадотропинам — с другой. ММС характеризуется достаточно резкой прибавкой массы тела женщин за короткое время и развитием абдоминального ожирения в этот период. Быстрая прибавка массы тела после менопаузы происходит примерно у 60 % женщин [6, 7]. Так, в первые три года после менопаузы масса тела в среднем увеличивается на 2,3 кг, а через 8 лет — на 5,5 кг. Увеличение массы тела происходит за счет увеличения жировой ткани с перераспределением в области передней брюшной стенки и уменьшением массы мышечной ткани [8]. Именно прибавка массы тела служит важным пусковым механизмом для развития МС. В период перименопаузального перехода и в постменопаузальном периоде отмечается снижение секреции эстрадиола и эстрогена. Основным источником эстрогенов в этот период служит эстроген с низкой биологической активностью. Снижается также уровень тестостерона и андростендиона, овариального стероидогенеза. Однако помимо гормональных изменений, происходящих в период менопаузального перехода, к увеличению веса в старшем возрасте приводит целый комплекс причин. Это и замедление темпов метаболических процессов и скорости основного обмена, и факторы внешней среды, такие как урбаниза-

ция, низкая физическая активность, более высокий паритет, наличие ожирения в семейном анамнезе и вступление в брак в раннем возрасте [9, 10]. Кроме того, выявлена взаимосвязь между увеличением массы тела и наличием депрессивных состояний, недостатком сна, нарушением суточного ритма вследствие сменной работы [11, 12].

Другими патогенетическими звеньями развития МС, изучаемыми в настоящее время, являются влияние продуктов патологического гликирования белков и активность общей и овариальной ароматазы при различных нарушениях углеводного обмена. Гипергликемия, как главный фактор усиленного гликирования белков, — основная причина спонтанного нарушения структуры внутриклеточных и внеклеточных белков различных физиологических систем [13]. Нарушение толерантности к глюкозе приводит к снижению активности ароматазы, что клинически выражается различными проявлениями вирилизации. Конечные продукты гликирования белков способствуют усилению оксидативного стресса, повышают риск развития сахарного диабета (СД) 2-го типа, инсулинорезистентности и сердечно-сосудистых заболеваний. Связь между продуктами патологического гликирования белков и активностью общей и овариальной ароматазы у женщин с МС представляет интерес и требует дальнейшего изучения.

Для оценки наличия висцерального ожирения измеряют окружность талии, что является простым и показательным методом, так как демонстрирует прямую корреляцию с количеством висцеральной жировой клетчатки [14, 15]. При этом истинное накопление висцерального жира может быть оценено при использовании компьютерной томографии или двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии с использованием программы «Все тело». Профилактика висцерального (центрального, абдоминального) ожирения заключается в необходимости оптимизации рациона питания и увеличения физической активности. При несоблюдении этих рекомендаций следует ожидать увеличения прибавки массы тела минимум на 3–4 кг в год [16, 17].

Механизм изменений метаболизма липидов у женщин при наступлении менопаузы не до конца ясен. Дислипидемия, развивающаяся при абдоминально-висцеральном ожирении в период менопаузы, характеризуется повышением уровня свободных жирных кислот, гипертриглицеридемией, выраженным постпрандиаль-

ным подъемом липопротеинов, богатых триглицеридами, повышением уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), повышением уровня апопротеина В, понижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), увеличением соотношения ХС ЛПНП/ХС ЛПВП [18]. Дислипидемия, как один из компонентов метаболического синдрома, положительно коррелирует со степенью дефицита эстрадиола. Отмечено, что в период от менопаузального перехода до первого года менопаузы изменения в метаболизме липидов более выражены, чем между первым и последующими пятью годами постменопаузы [19]. Свободные от эстрадиола эстрогеновые рецепторы, расположенные в эндотелии, приводят к внедрению ХС ЛПНП в сосудистую стенку. Эти изменения оказывают повреждающее действие на сердечно-сосудистую систему, способствуя развитию атеросклеротических изменений.

Дефицит эстрогенов после наступления менопаузы, по мнению ряда авторов, является фундаментальной ступенью в процессе развития СД 2-го типа [20]. Другие факторы риска развития СД в менопаузе — ожирение, низкая физическая активность, курение, нарушение метаболизма витамина D [21], а также низкий уровень секссвязывающего глобулина [22]. Brand et al. на основании интерактивного проспективного когортного исследования сделали вывод, что естественная ранняя менопауза также значительно повышает риск развития СД 2-го типа [23].

Инсулинорезистентность выступает основным фактором развития МС. Связь ожирения с инсулинорезистентностью и избыток ароматазы в жировой ткани повышают риск не только сердечно-сосудистой патологии и диабета, но и ряда онкологических заболеваний. У женщин с ММС достаточно высок риск развития гиперпластических процессов органов репродуктивной системы: миомы матки, рака молочных желез и эндометрия [24–27]. У женщин с ожирением в 2–5 раз чаще регистрируют различные формы нарушений менструального цикла, аномальные маточные кровотечения [28, 29], что в свою очередь приводит к неоднократным внутриматочным вмешательствам и проблеме ограниченного применения целого ряда препаратов для последующего консервативного лечения.

Развитие компенсаторной гиперинсулинемии в ответ на инсулинорезистентность ведет к активации симпатoadреналовой системы, с одной стороны, и активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, как следствие, повы-

шению общего периферического сосудистого сопротивления и вазоконстрикции — с другой [30]. Хирургическая менопауза существенно повышает риск развития артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца вследствие снижения циркулирующего уровня эстрадиола, дисфункции микроциркуляторного русла и внутриклеточных метаболических нарушений [31]. Проспективные исследования показывают, что риск заболеваний сердечно-сосудистой системы у женщин с МС превышает таковой у мужчин с МС. Это различие связано с увеличением частоты развития СД 2-го типа у женщин вместе с повышением частоты МС по сравнению с мужчинами в данной возрастной группе [4, 5, 32].

Что касается метаболических показателей женщин в перименопаузе в сравнении с показателями женщин более старшего возраста, то в постменопаузальном периоде достоверно чаще выявляют висцеральное ожирение, гипергликемию, дислипидемию и артериальную гипертензию, а также инфаркт миокарда и другие сердечно-сосудистые заболевания [33–37]. Наличие нейровегетативных проявлений климактерического синдрома само по себе повышает риск возникновения ишемической болезни сердца и развития артериальной гипертензии, инфарктов и инсультов.

Висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, персистирующий высокий уровень андрогенов у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПЯ) являются главными пусковыми механизмами развития сердечно-сосудистых заболеваний в постменопаузе. У пациенток с СПЯ риск развития сердечно-сосудистых заболеваний ассоциирован с ранними субклиническими сосудистыми заболеваниями. Даже у молодых женщин с СПЯ наблюдается утолщение комплекса интима-медиа, что свидетельствует об эндотелиальной дисфункции [38]. Негативное влияние СПЯ у женщин в менопаузе на качество жизни подтверждено сообщениями рабочей группы EHRE/ASRM, согласно которым такие женщины находятся в группе риска по развитию психологических и поведенческих расстройств, включая повышенный риск ментальных расстройств (тревожность, депрессии), нарушению пищевого поведения и развитию сексуальной дисфункции [39].

Для практикующего врача важным фактом является обратимость МС при своевременной и патогенетически правильно подобранной терапии. Лечение МС следует начинать с терапии, направленной на оптимизацию массы тела,

снижение инсулинорезистентности, коррекцию углеводного и жирового обмена, нормализацию уровня артериального давления [24, 40–42]. Снижение массы тела — трудная, но наиболее важная задача, решение которой способно разорвать порочный круг и каскад входящих в состав МС заболеваний. Главное — изменение образа жизни, включая физическую активность, диету с низким содержанием соли (менее 5 г в сутки), холестерина (менее 300 мг в сутки), 1 г кальция ежедневно и 800 МЕ витамина D (после достижения нормального уровня), снижение потребления жиров и углеводов (включая сахар), увеличение потребления фруктов, овощей и морской рыбы (British Hypertension Society guidelines). Низкокалорийная диета, изменение пищевого поведения не только на период лечения, но и в течение всей жизни, индивидуально подобранная фармакотерапия дают положительные результаты [34, 43, 44]. Патогенетическая терапия МС оказывает кардиопротективное действие и приводит к снижению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и СД 2-го типа [34, 45–47]. Физически активные женщины имеют лучший метаболический профиль, мышечную силу, когнитивные способности и в целом качество жизни, поэтому вопрос оптимизации массы тела очень важен и должен решаться комплексно.

Важным компонентом в период перименопаузального перехода и в постменопаузе, наряду с медикаментозной и немедикаментозной коррекцией массы тела, снижением инсулинорезистентности и лечением СД 2-го типа, является менопаузальная гормональная терапия (МГТ). МГТ купирует нейровегетативные проявления и выступает профилактической мерой развития средневременных и поздних симптомов климактерического синдрома, тем самым повышая качество жизни. Доказанное антиатерогенное действие эстрогенов реализуется посредством торможения окисления ХС ЛПНП, ускорения распада ЛПНП, уменьшения высвобождения неэстерифицированных жирных кислот в кровоток, снижения уровня фибриногена, увеличения фибринолитической активности, с одной стороны, и повышения чувствительности к инсулину, ускорения секреции и элиминации инсулина — с другой [48].

Результаты крупного рандомизированного плацебо-контролируемого американского исследования WHI (Women's Health Initiative), опубликованные в 2002 г., по анализу применения заместительной гормональной терапии

повлияли на использование препаратов МГТ в большинстве стран мира (их применение значительно сократилось) [49]. В течение продолжительного времени проводили переоценку результатов исследования WHI с учетом возраста, исходного состояния здоровья пациенток, типа и доз препаратов. К основным недостаткам исследования WHI относится возраст женщин с инициацией гормональной терапии от 60 до 79 лет, использование конъюгированных эстрогенов, в состав которых входит 10 метаболитов, высокая доза эстрогенов (0,625 мг) и медроксипрогестерона ацетата в качестве гестагена, оказывающего андрогенный и глюкокортикоидный эффект. При оценке результатов МГТ у женщин в возрастной группе 50–59 лет отмечены низкий риск ишемической болезни сердца (ОР 0,59, ДИ 0,38–0,90), инфаркта миокарда (ОР 0,54, ДИ 0,34–0,86) и тенденция к снижению общей смертности (ОР 0,73, ДИ 0,53–1,00) по сравнению с группой плацебо.

Вопреки широко распространенному мнению, применение МГТ не связано с увеличением массы тела в пери- и постменопаузальном периоде, а напротив, уменьшает накопление абдоминальной жировой ткани [24, 50]. На фоне правильно подобранной МГТ частота развития СД 2-го типа уменьшается [50].

Во многих исследованиях было показано, что своевременно начатая МГТ (в пери- и ранней постменопаузе) оказывает положительный эффект и не только купирует нейровегетативные симптомы, но и служит профилактикой развития средневременных и поздних проявлений климактерического синдрома [51, 52]. Вопрос о назначении МГТ с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний длительное время оставался дискуссионным. В настоящее время известно, что количество сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в течение первых нескольких лет менопаузального периода. Эстрогены обеспечивают кардиопротективный эффект, положительно влияя на эндотелий сосудов, что приводит к вазодилатации, регенерации эндотелия, снижению воспалительных реакций за счет уменьшения синтеза цитокинов, оксида азота и ряда других биологически активных соединений [53]. Эстрогены влияют на обмен липидов, глюкозы и инсулина, снижая риск развития ишемической болезни сердца, СД 2-го типа и ММС в целом. По указанным причинам выбор времени начала МГТ имеет большое значение. Так, своевременное назначение терапии

в период «терапевтического окна» в конечном счете приводит к улучшению качества и продолжительности жизни [51, 52]. Использование низких доз пероральной и трансдермальной гормональной терапии безопасно с точки зрения риска сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в период менопаузального перехода и в течение первых лет (до 10 лет) после наступления менопаузы [52, 54, 55]. Напротив, при назначении МГТ через 10 лет после наступления менопаузы эстрогены не оказывают кардиопротективного действия [56].

При назначении МГТ у пациенток с ММС необходимо следовать общим рекомендациям для подбора указанного лечения и учитывать абсолютные и относительные противопоказания, индивидуальные особенности пациенток [24]. У женщин с МС предпочтительно выбирать минимально допустимые дозы гормональной терапии [24, 48]. С учетом избыточной массы тела, наличия сопутствующих заболеваний, повышенного риска тромбозомболических осложнений пероральный способ приема препаратов МГТ не является предпочтительным для данной категории пациенток. С целью исключения первичного метаболизма в печени следует использовать трансдермальный путь введения эстрогенов и микронизированный прогестерон для интравагинального применения в течение не менее 14 дней у женщин в период перименопаузального перехода и непрерывно — в постменопаузе. Такой путь введения препаратов более безопасен в отношении риска тромботических заболеваний, острых нарушений мозгового кровообращения [52]. В случае невозможности применения подобных схем по причине характерологических или других индивидуальных особенностей пациенток следует рассмотреть пероральный прием препаратов для МГТ. Необходимо тщательно подходить к выбору гестагенного компонента в составе комбинированного препарата, он должен быть метаболически нейтральным и не обладать остаточной андрогенной и глюкокортикоидной активностью. Гестагенные компоненты, входящие в состав препаратов МГТ, разнообразны. Согласно общепринятой классификации выделяют три основные группы гестагенов: прогестерон и прогестероноподобные соединения; производные 19-нортестостерона; производные спиронолактона (дроспиренон). Указанные соединения существенно различаются по спектру фармакологических эффектов и, как следствие, по влиянию на метаболические

процессы и переносимость терапии [57–60]. Как известно, положительными эффектами прогестагенов являются антиандрогенный и антиминералокортикоидный, нежелательным эффектом — андрогенный (снижение толерантности к углеводам, синтеза апобелков липопротеинов низкой и очень низкой плотности), повышение свободного тестостерона в крови. Однако следует отметить положительное андрогенное влияние на костную ткань. Глюкокортикоидный эффект у прогестагенов выражен слабо и связан с воздействием на углеводный и водно-солевой обмен. Так, антиминералокортикоидное (антиальдостероновое) действие оказывает дроспиренон, что является клинически благоприятным моментом. Производное 19-нортестостерона, диеногест, характеризуется антиандрогенной активностью, практически не влияет на процессы метаболизма липидов, агрегацию тромбоцитов и коагуляцию. Дидрогестерон также обладает рядом положительных свойств и может использоваться у женщин с ММС. Дидрогестерон представляет собой стереоизомер прогестерона, оказывает селективное влияние на прогестероновые рецепторы, характеризуется 60 % биодоступностью при оральном приеме. Основной метаболит (дигидродидрогестерон) проявляет аналогичную селективную прогестагенную активность. Дидрогестерон не обладает андрогенной, эстрогенной и минералокортикоидной активностью, поэтому при длительном использовании часто предпочтителен в схемах МГТ [53].

В комплексном лечении ММС по-прежнему актуально использование инсулиносенситайзера метформина. Препарат эффективен, доступен, безопасен, и его применение патогенетически оправдано для снижения инсулинорезистентности у данной категории пациентов. Замедление всасывания углеводов из кишечника, уменьшение постпрандиальной гликемии и улучшение чувствительности периферических тканей к инсулину позволяют широко применять препарат в клинической практике для лечения ММС. Помимо снижения жировой массы, что особенно важно, за счет абдоминального ожирения, улучшения липидного профиля, уровня гликемии, индекса НОМА, препарат оказывает антипролиферативное и протективное действие, благодаря чему его можно использовать в качестве адъювантной терапии при некоторых онкологических заболеваниях, в том числе эндометрия и молочной железы [61].

В свою очередь, сочетанное применение МГТ и инсулиносенситайзеров позволяет добиться более выраженного снижения массы тела, а также уменьшения или купирования нейровегетативных и психоэмоциональных проявлений климактерического синдрома. Такой подход способствует не только лечению проявлений ММС и снижению его осложнений, но и уменьшению эмоциональной лабильности и депрессивных состояний, улучшению качества жизни в целом.

Таким образом, ранняя диагностика МС у женщин старшего возраста, своевременное назначение патогенетической многокомпонентной терапии и правильно выбранная тактика позволяют повысить эффективность лечения ММС и снизить риск развития поздних осложнений.

Литература

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595-1607. <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>.
2. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *JAMA*. 2015;313(19):1973-1974. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4260>.
3. Lovre D, Lindsey SH, Mauvais-Jarvis F. Effect of menopausal hormone therapy on components of the metabolic syndrome. *Ther Adv Cardiovasc Dis*. 2016. <https://doi.org/10.1177/1753944716649358>.
4. Pucci G, Alcidi R, Tap L, et al. Sex- and gender-related prevalence, cardiovascular risk and therapeutic approach in metabolic syndrome: A review of the literature. *Pharmacol Res*. 2017;120:34-42. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.03.008>.
5. Santilli F, D'Ardes D, Guagnano MT, Davi G. Metabolic syndrome: sex-related cardiovascular risk and therapeutic approach. *Curr Med Chem*. 2017;24(24):2602-2627. <https://doi.org/10.2174/0929867324666170710121145>.
6. Milewicz A, Jedrzejuk D, Dunajska K, Lwow F. Waist circumference and serum adiponectin levels in obese and non-obese postmenopausal women. *Maturitas*. 2010;65(3):272-275. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2009.11.008>.
7. Spencer CP, Godsland IF, Stevenson JC. Is there a menopausal metabolic syndrome? *Gynecol Endocrinol*. 2009;11(5):341-355. <https://doi.org/10.3109/09513599709152559>.
8. Sowers M, Zheng H, Tomey K, et al. Changes in body composition in women over six years at midlife: ovarian and chronological aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(3):895-901. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1393>.
9. Hajian-Tilaki KO, Heidari B. Prevalence of obesity, central obesity and the associated factors in urban population aged 20-70 years, in the north of Iran: a population-based study and regression approach. *Obes Rev*. 2007;8(1):3-10. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2006.00235.x>.
10. Sternfeld B, Wang H, Quesenberry CP, Jr., et al. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol*. 2004;160(9):912-922. <https://doi.org/10.1093/aje/kwh299>.
11. Fonken LK, Workman JL, Walton JC, et al. Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(43):18664-18669. <https://doi.org/10.1073/pnas.1008734107>.
12. Pan A, Lucas M, Sun Q, et al. Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women. *Arch Intern Med*. 2010;170(21). <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.356>.
13. Bongarzone S, Savickas V, Luzi F, Gee AD. Targeting the receptor for advanced glycation endproducts (RAGE): A medicinal chemistry perspective. *J Med Chem*. 2017;60(17):7213-7232. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b00058>.
14. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, et al. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas*. 2001;39(2):125-132. [https://doi.org/10.1016/s0378-5122\(01\)00194-3](https://doi.org/10.1016/s0378-5122(01)00194-3).
15. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, et al. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project. *Climacteric*. 2010;7(4):375-389. <https://doi.org/10.1080/13697130400012163>.
16. Poehlman ET, Tchernof A. Traversing the menopause. *Coron Artery Dis*. 1998;9(12):799-804. <https://doi.org/10.1097/00019501-199809120-00004>.
17. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Menopause-related changes in body fat distribution. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;904(1):502-506. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb06506.x>.
18. Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю., Глухов Н.Ю. Метаболический синдром у женщин. — СПб., 2005. — 440 с. [Belyakov NA, Seidova GB, Chubrieva SY, Glukhov NY. Metabolicheskiy sindrom u zhenshchin. Saint Petersburg; 2005. 440 p. (In Russ.)]
19. Matthews KA, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, Chang Y-F. Changes in cardiovascular risk factors during the perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women. *Stroke*. 2001;32(5):1104-1111. <https://doi.org/10.1161/01.str.32.5.1104>.
20. Rossi R, Origliani G, Modena MG. Transdermal 17-beta-estradiol and risk of developing type 2 diabetes in a population of healthy, nonobese postmenopausal women. *Diabetes Care*. 2004;27(3):645-649. <https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.645>.
21. Peterlik M, Boonen S, Cross HS, Lamberg-Allardt C. Vitamin D and calcium insufficiency-related chronic diseases: an emerging world-wide public health problem. *Int J Environ Res Public Health*. 2009;6(10):2585-2607. <https://doi.org/10.3390/ijerph6102585>.

22. Ding EL, Song Y, Manson JE, et al. Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med*. 2009;361(12):1152-1163. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804381>.
23. Brand JS, van der Schouw YT, Onland-Moret NC, et al. Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care*. 2013;36(4):1012-1019. <https://doi.org/10.2337/dc12-1020>.
24. Baber RJ, Panay N, Fenton A, Group IMSW. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109-150. <https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166>.
25. Feigelson HS. Weight gain, body mass index, hormone replacement therapy, and postmenopausal breast cancer in a large prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(2):220-224. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-03-0301>.
26. Keum N, Greenwood DC, Lee DH, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response meta-analysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(2). <https://doi.org/10.1093/jnci/djv088>.
27. Мишарина Е.В., Абашова Е.И., Потин В.В. Ожирение и репродуктивная функция женщины // Журнал акушерства и женских болезней. — 2016. — Т. 65. — № 5. — С. 64–74. [Misharina EV, Abashova EI, Potin VV. Obesity and ovarian insufficiency. *Journal of obstetrics and women's diseases*. 2016;65(5):64-74. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17816/JOWD65564-74>.
28. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Подзолков А.В. Терапия бесплодия у пациенток с ожирением: современный взгляд на проблему // Проблемы репродукции. — 2012. — Т. 18. — № 3. — С. 37–41. [Podzolkova NM, Koloda YA, Podzolkov AV. INFertility Therapy in obese patients: modern trends. *Modern reproductive technologies*. 2012;18(3):37-41. (In Russ.)]
29. Dag ZO, Dilbaz B. Impact of obesity on infertility in women. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2015;16(2):111-117. <https://doi.org/10.5152/jtgga.2015.15232>.
30. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. — М., 2004. — 168 с. [Chazova IE, Mychka VB. *Metabolicheskiy sindrom*. Moscow; 2004. 168 p. (In Russ.)]
31. Howard BV, Kuller L, Langer R, et al. Risk of cardiovascular disease by hysterectomy status, with and without oophorectomy: the Women's Health Initiative Observational Study. *Circulation*. 2005;111(12):1462-1470. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000159344.21672.FD>.
32. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322. <https://doi.org/10.1161/CIR.000000000000152>.
33. Ben Ali S, Belfki-Benali H, Aounallah-Skhiri H, et al. Menopause and metabolic syndrome in tunisian women. *Biomed Res Int*. 2014;2014:457131. <https://doi.org/10.1155/2014/457131>.
34. Meirelles RMR. Menopausa e síndrome metabólica. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(2):91-96. (In Spanish). <https://doi.org/10.1590/0004-2730000002909>.
35. Reckelhoff JF. Basic research into the mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Int J Clin Pract*. 2004;58(S139):13-19.
36. Wassertheil-Smoller S, Anderson G, Psaty BM, et al. Hypertension and its treatment in postmenopausal women. *Hypertension*. 2000;36(5):780-789. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.36.5.780>.
37. Hajian-Tilaki K, Heidari B. Comparison of abdominal obesity measures in predicting of 10-year cardiovascular risk in an Iranian adult population using ACC/AHA risk model: A population based cross sectional study. *Diabetes Metab Syndr*. 2018;12(6):991-997. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.06.012>.
38. Lambrinoudaki I. Cardiovascular risk in postmenopausal women with the polycystic ovary syndrome. *Maturitas*. 2011;68(1):13-16. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.09.005>.
39. Amsterdam EA-SrPCWG. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2012;27(1):14-24. <https://doi.org/10.1093/humrep/der396>.
40. Овсянникова Т.В. Инновационная терапия климактерических расстройств в постменопаузе // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. — 2009. — № 2. — С. 3–5. [Ovsyannikova TV. *Innovatsionnaya terapiya klimaktericheskikh rasstroystv v postmenopauze*. *Zhurnal Rossiyskogo obshchestva akusherov-ginekologov*. 2009;(2):3-5. (In Russ.)]
41. Подзолков В.И., Никитина Т.И., Подзолкова Н.М., Брагина А.Е. Гистерэктомия как звено сердечно-сосудистого континуума // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2010. — № 3. — С. 73–79. [Podzolkov VI, Nikitina TI, Podzolkova NM, Bragina AE. Hysterectomy as a part of cardiovascular continuum. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2010;(3):73-79. (In Russ.)]
42. Коваленко Л.В., Белоцерковцева Л.Д., Корнеева Е.В. Патогенетическое обоснование терапии метаболических нарушений у женщин на фоне дефицита эстрогенов // Лечащий врач. — 2011. — № 7. — С. 56. [Kovalenko LV, Belotserkovtseva LD, Korneeva EV. *Patogeneticheskoe obosnovanie terapii metabolicheskikh narusheniy u zhenshchin na fone defitsita estrogenov*. *Practitioner*. 2011;(7):56. (In Russ.)]
43. Writing Group on behalf of Workshop Consensus G. Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT. International Menopause Society Consensus Statement. *Climacteric*. 2009;12(5):368-377. <https://doi.org/10.1080/13697130903195606>.
44. Scheen AJ. Cardiovascular outcome studies with incretin-based therapies: Comparison between DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Diabetes Res Clin*

- Pract.* 2017;127:224-237. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.009>.
45. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, et al. Cardiovascular actions and clinical outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Circulation.* 2017;136(9):849-870. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028136>.
 46. Altabas V. Drug treatment of metabolic syndrome. *Curr Clin Pharmacol.* 2013;8(3):224-231. <https://doi.org/10.2174/1574884711308030009>.
 47. Сметник В.П., Кулаков В.И. Руководство по климактерию. — М.: МИА, 2001. [Smetnik VP, Kulakov VI. Rukovodstvo po klimakteriyu. Moscow: MIA; 2001. (In Russ.)]
 48. Ettinger B. Effect of the Women's Health Initiative on women's decisions to discontinue postmenopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol.* 2003;102(6):1225-1232. <https://doi.org/10.1016/j.obstetgynecol.2003.08.007>.
 49. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric.* 2012;15(5):419-429. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.707385>.
 50. Hodis HN, Collins P, Mack WJ, Schierbeck LL. The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with hormone therapy: past, present and future in perspective. *Climacteric.* 2012;15(3):217-228. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.656401>.
 51. Oliver-Williams C, Glisic M, Shahzad S, et al. The route of administration, timing, duration and dose of postmenopausal hormone therapy and cardiovascular outcomes in women: a systematic review. *Hum Reprod Update.* 2019;25(2):257-271. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmy039>.
 52. Мохорт Т.В. Менопаузальный метаболический синдром: обоснование и возможности коррекции // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2011. — № 2. — С. 123–133. [Mokhort TV. Menopauzal'nyiy metabolicheskiy sindrom: obosnovanie i vozmozhnosti korrektsii. *Reproductive health. Eastern Europe.* 2011;(2):123-133. (In Russ.)]
 53. Hulley S. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA.* 1998;280(7):605. <https://doi.org/10.1001/jama.280.7.605>.
 54. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 2006;21(4):363-366. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1497.2006.00389.x>.
 55. Kriplani A, Periyasamy AJ, Agarwal N, et al. Effect of oral contraceptive containing ethinyl estradiol combined with drospirenone vs. desogestrel on clinical and biochemical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Contraception.* 2010;82(2):139-146. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.02.009>.
 56. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA.* 2013;310(13):1353-1368. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.278040>.
 57. Tan J. Efficacy and safety of combined ethinyl estradiol/drospirenone oral contraceptives in the treatment of acne. *Int J Women Health.* 2009:213. <https://doi.org/10.2147/ijwh.s3916>.
 58. Gaspard U, Endrikat J, Desager JP, et al. A randomized study on the influence of oral contraceptives containing ethinylestradiol combined with drospirenone or desogestrel on lipid and lipoprotein metabolism over a period of 13 cycles. *Contraception.* 2004;69(4):271-278. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2003.11.003>.
 59. Геворкян М.А., Манухин И.Б., Юрковец М.Г. Гормональная контрацепция: консультирование в выборе методов и режимов предохранения от нежелательной беременности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2011. — Т. 10. — № 1. — С. 83–86. [Gevorkyan MA, Manukhin IB, Yurkovets MG. Hormonal contraception: counseling in choosing methods and regimens of preventing undesirable pregnancy. *Problems of gynecology, obstetrics, and perinatology.* 2011;10(1):83-86. (In Russ.)]
 60. Cuyas E, Martin-Castillo B, Bosch-Barrera J, Menendez JA. Metformin inhibits RANKL and sensitizes cancer stem cells to denosumab. *Cell Cycle.* 2017;16(11):1022-1028. <https://doi.org/10.1080/15384101.2017.1310353>.
 61. Scheen AJ, Philips JC, Kridelka F. Role of metformin in gynecology and obstetrics. *Rev Med Liege.* 2018;73(12):597-602.

■ Информация об авторах (Information about the authors)

Мария Александровна Шалина — канд. мед. наук, врач-акушер-гинеколог отдела эндокринологии репродукции, руководитель центра «Климакс и здоровье женщины». ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург. **E-mail:** amarus@inbox.ru.

Maria A. Shalina — MD, PhD, the Head of the Menopause and Women's Health Center. The Department of Endocrinology of Reproduction, The Research Institute of Obstetrics, Gynecology, and Reproductology named after D.O. Ott, Saint Petersburg, Russia. **E-mail:** amarus@inbox.ru.