

Станоевич И.В., Кудрина Е.А., Жолобова М.Н., Масыкина А.В., Ковалева А.М.

ОЖИРЕНИЕ И ОБМЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ КАК ФАКТОР РИСКА ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ, МИОМЫ МАТКИ И АДЕНОМИОЗА

ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России, 119991, г. Москва

Для корреспонденции: Жолобова Мария Николаевна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; e-mail: angel1345@mail.ru

Обзор посвящен роли эндокринно-обменных нарушений в развитии сочетанного клинически манифестного доброкачественного гиперпластического поражения эндо- и миометрия. Гиперлептинемия является мощным потенцирующим эндокринным фактором заболеваний матки. Современная коррекция эндокринно-обменных нарушений — ключевой компонент комплексного лечения и профилактики гиперпластических заболеваний матки.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия; миома матки; аденомиоз; обменно-эндокринные заболевания; лептин.

Для цитирования: Станоевич И.В., Кудрина Е.А., Жолобова М.Н., Масыкина А.В., Ковалева А.М. Ожирение и обменные нарушения как фактор риска гиперплазии эндометрия, миомы матки и аденомиоза. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2016; 3(3): 149—155. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-149-155>

Stanoevich I.V., Kudrina E.A., Zholobova M.N., Masyakina A.V., Kovaleva A.M.

OBESITY AND METABOLIC DISORDERS AS A RISK FACTOR OF ENDOMETRIAL HYPERPLASIA, UTERINE FIBROIDS AND ADENOMYOSIS

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, 119991, Russian Federation

The review deals with the role of endocrine and metabolic deteriorations in the development of overlapping clinically manifested benign hyperplastic lesion of endo- and myometrium. Hyperleptinemia is a powerful potentiating factor of endocrine diseases of the uterus. Modern correction of both endocrine and metabolic disorders is a key component of the comprehensive treatment and prevention of hyperplastic diseases of the uterus.

Keywords: endometrial hyperplasia; uterine fibroids; adenomyosis; metabolic and endocrine diseases; leptin.

For citation: Stanoevich I.V., Kudrina E.A., Zholobova M.N., Masyakina A.V., Kovaleva A.M. Obesity and metabolic disorders as a risk factor of endometrial hyperplasia, uterine fibroids and adenomyosis. *V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal*. 2016; 3(3): 149—155. (In Russ.). DOI <http://dx.doi.org/10.18821/2313-8726-2016-3-3-149-155>

For correspondence: Mariya N. Zholobova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Faculty of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail: angel1345@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 14.09.2016

Accepted 29.09.2016

Многие исследователи отмечают, что такие заболевания, как гиперплазия эндометрия (ГЭ), миома матки (ММ) и аденомиоз (АМ) развиваются в большинстве случаев у пациенток с той или иной формой эндокринно-обменных нарушений (ЭОН): гиперинсулинемией (ГИ), инсулинорезистентностью (ИР), нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и сахарным диабетом (СД); нарушениями липидного спектра крови, избыточной массой тела и ожирением [1—4].

Предполагается, что ввиду общности патогенетических звеньев развития, предшествующие фоновые ЭОН запускают каскад реакций, приводящих к развитию гиперпластических заболеваний матки [5, 6].

В последнее десятилетие отмечается высокий интерес к проблеме ЭОН у больных с гиперпластическими заболеваниями матки [7].

Так, С.В. Закаблукова, И.С. Сидорова (2003 г.) при изучении состояния эндометрия при различных типах ММ показали, что у женщин с «пролиферирующей»

ММ в два раза чаще выявлялись нарушения жирового обмена и в три раза чаще — НТГ и СД 2 типа.

П.В. Буданов и соавт. (2004 г.) при изучении метаболических нарушений у больных с ГЭ обнаружили, что более половины исследуемых пациенток имели избыточную массу тела, причем преобладало распределение жировой ткани по мужскому типу. Также у пациентов выявлялись ГИ и НТГ.

П.Г. Иманалиева и В.Е. Радзинский (2005 г.) выяснили, что нарушения жирового обмена занимали первое место в структуре выявленных экстрагенитальных заболеваний у обследованных женщин с ММ, АМ и их сочетанием.

Е.С. Ахметова и соавт. (2006 г.) при изучении факторов риска заболеваний эндометрия отметили, что среди экстрагенитальной патологии в группе с гиперпластическими заболеваниями женской репродуктивной системы наиболее часто встречались ЭОН: ожирение, узловой зоб, СД 2 типа, а также гипертоническая болезнь.

Н.Н. Скачков и соавт. (2008 г.) при изучении лечения ГЭ у женщин с метаболическими нарушениями выявили следующие особенности: у преобладающей части больных выявлена дислипидемия за счет повышения уровня триглицеридов — $1,8 \pm 0,15$ ммоль/л, общего холестерина — $5,8 \pm 0,6$ ммоль/л. У всех пациентов обнаружен повышенный уровень глюкозы в крови — $7,75 \pm 2,15$ ммоль/л. У 80% больных отмечались подъемы артериального давления (АД), а также повышенный индекс массы тела (ИМТ), который составил 30 кг/м^2 и более.

В 2009 г. Л.Н. Богатырева в работе о факторах риска развития гиперпластических процессов эндометрия также показала, что у больных с рецидивирующей ГЭ ИМТ составил $30,4 \pm 0,62 \text{ кг/м}^2$, а 27,8% из обследованных женщин имели избыточную массу тела, 43,1% — страдали ожирением различной степени выраженности.

В 2011 г. Е.В. Корнеева и соавт. в своей работе показали, что среди женщин перименопаузального возраста у 71,8% больных выявлена повышенная толерантность к глюкозе и ИР, средний уровень глюкозы натощак составил $6,2 \pm 0,34$ ммоль/л, с нагрузкой — $8,54 \pm 0,25$ ммоль/л; у 28,2% больных выявлен СД 2 типа, 66% имели избыточную массу тела (ИМТ $29 \pm 1,5 \text{ кг/м}^2$, соотношение окружности талии (ОТ) и окружности бедер (ОБ) — более 0,95. Также обращала на себя внимание гипертриглицеридемия, среднее значение уровня триглицеридов составило $2,4$ ммоль/л.

Из сводной информации, приведенной выше, понятно, что эндокринные и обменные нарушения часто становятся фоном для развития пролиферативных заболеваний матки [8, 9].

Таким образом, нельзя отрицать их возможную роль в патогенезе ГЭ, ММ и АМ [6, 7, 10].

При оценке риска возникновения ММ прослеживается генетическая предрасположенность к развитию данного заболевания.

Тем не менее подход к лечению пациенток с ГЭ, ММ и АМ до сих пор остается одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии ввиду прогрессивного роста заболеваемости.

Большинство проведенных исследований показали, что для женщин, предрасположенных к развитию предраковых заболеваний и рака эндометрия (РЭ), характерно наличие ЭОН: бесплодия, ановуляторных маточных кровотечений, ожирения, гиперлипидемии, ГИ, СД 2 типа [11, 12].

Синдром ЭОН (метаболический синдром, синдром X) является одним из проявлений гормонального дисбаланса при первом патогенетическом варианте РЭ, а также фоном для развития пролиферативных процессов в эндометрии [2, 3].

Несмотря на то что ММ традиционно рассматривается как доброкачественная опухоль женской половой сферы, она, так же как и пролиферативные процессы в эндометрии, сопровождается рядом эндокринно-ме-

таболических сдвигов, а пик ее заболеваемости приходится на перименопаузальный возраст [13].

Еще в 1979 г. Я.В. Бохман и соавт. разработали концепцию, не утратившую своей актуальности и в настоящее время, согласно которой существует два патогенетических варианта развития гиперпластических процессов эндометрия и РЭ.

В основе первого патогенетического варианта лежит длительная стимуляция эндометрия эстрогенами при отсутствии или недостаточности антипролиферативного влияния прогестерона. По данному сценарию ГЭ развивается у большинства (60—70%) пациенток, чаще в позднем репродуктивном и перименопаузальном возрасте, и сочетается с нарушениями жирового и углеводного обмена.

Согласно современным представлениям, ожирение является независимым фактором риска развития гиперплазии и рака эндометрия, что обусловлено рядом патогенетических механизмов, в том числе ИР [14].

Многие исследователи обращали внимание на проявление тех или иных ЭОН у больных позднего репродуктивного и перименопаузального возраста с доброкачественными пролиферативными заболеваниями матки (ГЭ, ММ и АМ, изолированных или в сочетанных формах), причем клиническая картина данных нарушений варьировала от минимальных изменений липидного и углеводного обмена до ожирения II и III степени и СД 2 типа.

Многие авторы указывают на высокую встречаемость ЭОН у пациенток с доброкачественными гиперпластическими заболеваниями матки (ДГЗМ) [15]. В патогенезе ЭОН и метаболического синдрома играют роль несколько факторов, количество которых постоянно увеличивается. Так, наряду с понятием ИР было выдвинуто предположение о существовании селективной лептинорезистентности [10].

В норме около 95—97% половых стероидов находится в связанном состоянии в комплексе с глобулином, связывающим половые гормоны (ГСПГ). В условиях ГИ, являющейся результатом ИР, в печени снижается синтез белков — переносчиков гормонов, в частности ГСПГ, а также белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста. В результате в крови увеличиваются концентрации биологически доступных фракций андрогенов, в основном тестостерона, эстрадиола, инсулиноподобного фактора роста (IGF-I), что приводит к усилению их биологического воздействия на органы и ткани. Уровень ГСПГ может служить предиктором ЭОН у женщин репродуктивного возраста. Низкий уровень ГСПГ ассоциируется с ИР, ГИ и НТГ, ожирением, высоким уровнем триглицеридов и низким уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и является предиктором развития СД 2 типа. Уровни лептина и ГСПГ взаимосвязаны с большинством метаболических проявлений у женщин с ДГЗМ, а уровень ГСПГ наиболее полно отражает тяжесть гормональных и метаболических нарушений в составе синдрома ИР [16].

Известно, что риск опухолевой трансформации ГЭ возрастает в 7—9 раз при различных метаболических нарушениях [17, 18]. Вместе с тем нет единой точки зрения на то, как рассматривать в данном контексте метаболический синдром — как один из многих известных модифицируемых факторов риска или как фундамент, на котором формируется ГЭ, которая при определенных условиях переходит в РЭ [2, 19, 20].

Однако имеются примеры отсутствия рецидива гиперплазии эндометрия, резистентной к прогестинам, у больных в сочетании с СД и ИР при терапии метформином или метформином в сочетании с комбинированными оральными контрацептивами (КОК) [17, 21, 22].

Можно предположить, что рациональная метаболическая коррекция гормональных и ЭОН у больных с ГЭ в сочетании с метаболическим синдромом и высоким риском малигнизации будет способствовать снижению риска развития РЭ [18].

В этом плане эффективна разработка как методов прогнозирования течения ГЭ на фоне метаболического синдрома, так и вариантов метаболической реабилитации таких больных [3].

Традиционно применяемые в современной клинической практике методы лечения ГЭ, в том числе на фоне метаболического синдрома, не включают коррекцию метаболических нарушений [7, 23].

Обладая сродством к рецепторам IGF-I, инсулин, совместно с IGF-I, в клетках теки и стромы яичников способствует усилению синтеза лютеинизирующего гормона (ЛГ), ЛГ-зависимого синтеза андрогенов в яичниках, повышая активность цитохрома P450c17 α , основного регулятора андрогенеза в яичниках и надпочечниках. Повышенные уровни свободного тестостерона и андростендиона, активация андрогенеза в яичниках приводят к атрезии фолликулов, способствуя развитию хронической ановуляции [24].

Помимо накопления стероидных гормонов, в жировой ткани идет активная их конверсия. Под действием ароматазы жировой ткани происходит превращение андрогенов в эстрогены, главным образом андростендиона в эстрон [7].

Если у женщин с нормальной массой тела лишь около 1% андростендиона конвертируется в эстрон, то при ожирении его конверсия увеличивается в 10 раз [25].

Таким образом, при ожирении, особенно при его абдоминальном фенотипе, за счет повышения концентрации эстрона и фракции биодоступного эстрадиола развивается относительная гиперэстрогения [4].

Длительное монотонное воздействие эстрогенов на эндометрий при абсолютном дефиците прогестерона и отсутствии его нормальной секреторной трансформации способствует развитию ГЭ [26—28].

В то же время под воздействием повышенных концентраций эстрона в эндометрии увеличивается экспрессия IGF-I, а пониженный уровень связывающих белков увеличивает биодоступность этого фактора роста [29].

Следует отметить, что исследователи часто отмечают развитие ГЭ на фоне метаболического синдрома [15, 26, 30—32]. Довольно часто встречаются данные о влиянии ЭОН и метаболического синдрома на развитие и прогрессирование миомы матки [33, 34]. Данные же о повышенной частоте развития АМ на фоне метаболического синдрома в литературе встречаются редко.

Инсулин и IGF-I способны напрямую, без участия эстрогенов, стимулировать пролиферацию эндометрия. Кроме того, и IGF-I, и эстрогены могут одновременно активировать ранние ответы некоторых онкогенов, участвующих в регуляции клеточного роста, что указывает на синергизм их действия в индукции клеточной пролиферации.

Таким образом, IGF-I поддерживает эстрогензависимую пролиферацию, а в условиях гиперэстрогении участвует в формировании гиперпластических процессов эндометрия и миометрия.

Многие гормональные препараты способствуют развитию и усугублению метаболических расстройств, наблюдаемых при ожирении. Так, было показано, что при применении даназола у женщин с ГЭ и метаболическим синдромом повышается индекс массы тела (ИМТ), ухудшаются показатели как углеводного, так и жирового обмена, повышается артериальное давление (АД), а на фоне приема норэтистерона ацетата усугубляются нарушения жирового обмена. В другом исследовании продемонстрировано неблагоприятное влияние на ИР и дислипидемию терапии медроксипрогестерона ацетатом.

Наиболее безопасна с точки зрения метаболизма терапия агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГРГ), но их высокая стоимость ограничивает показания к назначению данного вида терапии.

Альтернативой может служить сочетанная терапия гормонами и препаратами, улучшающими чувствительность тканей к инсулину.

Наиболее часто с этой целью назначается метформин. На фоне его использования многие исследователи отмечают нормализацию показателей как углеводного обмена, так и гормонального профиля, что проявляется в снижении концентрации основных яичниковых андрогенов — тестостерона и андростендиона [7, 35].

По мнению других авторов, при применении гормонотерапии у женщин с ГЭ и метаболическим синдромом происходит ухудшение не столько углеводного, сколько жирового обмена.

В связи с этим было предложено совместное назначение гестагенов (норэтистерона ацетат) и статинов (симвастатин и ловастатин). При применении данной комбинации препаратов отмечалось улучшение как показателей липидного спектра крови, так и в целом переносимости гормонотерапии.

При этом не следует забывать о потенциальном влиянии статинов на состояние печени. По данным Ж.Д. Кобалава и соавт. (2007 г.), при назначении гиполипидемической терапии всегда следует тщательно оценить

состояние гепатобилиарной системы и соотношение пользы и риска для каждого пациента ввиду возможного проявления гепатотоксичности.

Однако у женщин с ожирением применение адъювантной терапии без мероприятий, направленных на снижение массы тела, ввиду сохранения негативных влияний избытка жировой ткани не приводит к адекватному восстановлению функций репродуктивной системы [20].

В 1988 г. G. Reaven описал симптомокомплекс, включавший ГИ, НТГ, гипертриглицеридемию, низкий уровень ЛПВП и артериальную гипертензию (АГ), под названием «синдром X».

Метаболический синдром встречается у 35—49% женщин в постменопаузе, и частота этого синдрома неуклонно увеличивается [3, 36].

В свою очередь, состояние женской репродуктивной системы, а также гормональный фон влияют на основные виды обменных процессов, при определенных обстоятельствах провоцируя метаболические сдвиги, которые могут либо лежать в основе формирования метаболического синдрома, либо усугублять имеющиеся нарушения.

По некоторым данным [7], увеличение массы тела начинается в возрасте 42—46 лет, что соответствует началу пременопаузы. У женщин 40—45 и 50—60 лет часто выявляется развитие дислипидемии, а также отмечается ее прогрессирование в постменопаузе. В многочисленных исследованиях показана взаимосвязь между ожирением, особенно абдоминальным, и некоторыми метаболическими факторами риска, в частности гипергликемией и гиперхолестеринемией [38]. Наличие одновременно нескольких из них значительно ухудшает прогноз.

Частота и тяжесть сопряженных с ожирением нарушений и заболеваний зависят не только от степени ожирения (по ИМТ), но и особенностей отложения жировой ткани в организме [4]. Согласно современным представлениям, объединяющая основа всех проявлений метаболического синдрома — первичная ИР и сопутствующая системная ГИ.

ГИ, с одной стороны, является компенсаторной, то есть необходимой для преодоления ИР и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки, с другой — патологической, способствующей возникновению и развитию метаболических, гемодинамических и органных нарушений. Это доказано большим количеством экспериментальных и клинических исследований [14].

Как показали исследования последних лет, жировая ткань обладает ауто-, пара- и эндокринной функцией и секретирует большое количество веществ, обладающих различными биологическими эффектами, которые могут вызвать развитие сопутствующих ожирению нарушений углеводного обмена, в том числе и ИР [25].

Причиной развития ИР в периферических тканях могут являться гормон лептин и адипоцитокينات, такие как фактор некроза опухоли (TNF), ингибитор активатора

плазминогена I типа, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкин-8 (ИЛ-8), адипонектин, грелин и др. [2, 20, 29].

Гипоадипонектинемия вместе с увеличением уровня TNF, связанные с висцеральным ожирением, могут быть основным фоном сосудистых нарушений, а также метаболических расстройств, включая ИР, которые входят в состав метаболического синдрома [2]. При метаболическом синдроме и СД 2 типа у пациентов отмечено снижение уровня IGF-I. При этом определена способность IGF-I улучшать тканевую чувствительность к инсулину и непосредственно ингибировать секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. Установлено, что IGF-I является предиктором сердечно-сосудистых заболеваний, и поэтому определение данного показателя у пациенток с метаболическими нарушениями имеет важное значение в отношении прогноза и исходов метаболического синдрома [2]. Многие исследователи рассматривают TNF в качестве медиатора ИР при ожирении [41]. Экспрессия TNF более всего выражена в адипоцитах висцеральной жировой ткани.

TNF снижает активность тирозинкиназы инсулинового рецептора и фосфорилирование тирозина субстрата инсулинового рецептора, а также тормозит экспрессию внутриклеточных переносчиков глюкозы GLUT-4 в мышечной и жировой ткани. Как показано *in vivo*, он может действовать в синергизме с другими цитокинами, секретируемыми адипоцитами, — интерлейкином-1 (ИЛ-1) и интерлейкином-6 (ИЛ-6), а также стимулировать секрецию лептина [29].

Установлено, что только 24% женщин в периоде перименопаузы имеют нормальный ИМТ, 48% — избыток массы тела, 19% — ожирение легкой степени, 6% — ожирение средней степени, и 3% женщин имеют крайне выраженное ожирение. При ИМТ 25—29,9 нарушения углеводного обмена выявлены в 35,7% случаев: в том числе ГИ — в 21,4%, ИР — в 23,8%, и сочетание этих нарушений — в 10%. В группе женщин с ИМТ 30—34,9 ГИ диагностирована в 37,5%, а ИР — в 41,7% случаев. В группе с ИМТ более 35 на фоне ГИ и ИР в 62,5% случаев выявлено НТГ [3, 36].

Одной из основных причин, вызывающих и поддерживающих нарушения углеводного обмена, является ожирение и особенно прибавка массы тела в период климактерия, отмечаемая более чем у половины женщин старшей возрастной группы [36, 37, 39]. Увеличение массы тела в климактерии приводит к формированию менопаузального метаболического синдрома, основными проявлениями которого являются абдоминальное ожирение, дислипидемия и нарушения углеводного обмена [36, 40—42]. Эстрогены способствуют аккумуляции жировой ткани в области бедер и ягодиц [7], а снижение уровня эстрогенов в период перименопаузы приводит к развитию абдоминального ожирения [42]. Увеличение количества висцерального жира является обычным и типичным изменением в композиционном строении тела (в плане его количественного состава) у

женщин перименопаузального возраста [7]. Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации, богаче иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой.

Прямое поступление свободных жирных кислот, а также других биологически активных субстанций, выделяющихся из жировой ткани в печень, по мнению ряда исследователей, и представляет собой один из патогенетических механизмов ИР. Одним из звеньев патогенеза ожирения при менопаузальном метаболическом синдроме является замедление базального метаболизма (расхода энергии) на фоне дефицита половых стероидов.

У женщин в климактерии снижается уровень ГСПГ, что приводит к повышению концентрации свободного тестостерона и также способствует развитию абдоминального ожирения и ИР.

Как показали исследования последних лет, жировую ткань можно рассматривать как эндокринный орган, секретирующий большое количество веществ, обладающих различными биологическими эффектами, которые могут вызвать развитие сопутствующих ожирению осложнений, в том числе ИР, ГИ, а также НТГ и СД 2 типа [4, 43, 44].

Лептин — гормон жировой ткани [45] — представляет собой белок с молекулярной массой 16058 Да, кодируемый геном *OB* (*obese gene*, или ген ожирения). По своей структуре белок близок к первому классу цитокинов [41]. Первоначально считалось, что лептин секретируется адипоцитами белой жировой ткани [46]. Однако впоследствии было выяснено, что этот белок в меньших количествах экспрессируется также в желудочном эпителии, скелетных мышцах и плаценте [47, 48].

Содержание лептина в объеме общей циркуляции крови коррелирует с массой тела, поэтому чем больше масса белой жировой ткани, тем больше она секретирует гормона в кровяное русло.

Лептин, секретируемый преимущественно адипоцитами, осуществляет свое действие на уровне гипоталамуса, регулируя пищевое поведение и активность симпатической нервной системы, а также ряд нейроэндокринных функций [49, 50].

В печени он может тормозить действие инсулина на глюконеогенез путем влияния на активность фосфоэнолпируваткарбоксикиназы — фермента, ограничивающего скорость глюконеогенеза [51].

В жировой ткани лептин может подавлять стимулированный инсулином транспорт глюкозы (аутокринное действие) [52, 53]. Показана не зависящая от ИМТ положительная корреляция между продукцией лептина, ГИ и ИР. Однако имеется несколько сообщений о том, что лептин способен повышать поглощение глюкозы жировыми клетками [54—56]. На продукцию лептина оказывают влияние и гормональные факторы: как показано *in vivo*, концентрацию лептина в крови снижают

глюкокортикоиды, ИЛ-1, ИЛ-6, а также TNF, продуцируемый белой жировой тканью [29, 41]. По другим данным, TNF стимулирует секрецию лептина.

Кроме регуляции пищевого поведения лептин выполняет и другие функции. В частности, имеются данные о том, что инъекции лептина могут восстановить нарушения циклов репродуктивной системы женщин, вызванные значительным снижением массы тела [43, 57]. Это объясняется тем, что достаточное содержание лептина в крови служит сигналом, указывающим на готовность организма к выполнению репродуктивной функции, обусловленную наличием в нем достаточных запасов питательных веществ, а его недостаток задерживает начало выполнения этих функций. Лептиновый рецептор, *ob-r*, экспрессируется в основном в нейронах гипоталамуса и в гонадах. Рецепторы к лептину выявляются также в периферических тканях, включая легкие, почки, печень, поджелудочную железу, надпочечники, скелетные мышцы, что свидетельствует о разнообразии выполняемых гормоном функций.

Исходя из того, что у многих пациентов с избыточной массой тела уровень лептина гораздо выше нормы, следует заключить, что ключевую роль играет как концентрация, так и восприимчивость к лептину его рецепторов [58, 59].

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гуменюк Е.Г. *Клинико-патогенетический подход к терапии дисфункциональных маточных кровотечений в перименопаузе*: Дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 1999.
2. Романцова Т.И. Особенности метаболического синдрома у женщин в менопаузе. В кн.: *Тезисы докладов Сателлитного симпозиума «Метаболический синдром» IX Российского национального конгресса «Человек и лекарство»*. М.; 2002: 13-6.
3. Kim J.B., Sarraf P., Wright M., Yao K.M., Mueller E., Solanes G. et al. Nutritional and insulin regulation of fatty acid synthetase and leptin gene expression through ADD1/SREBP1. *J. Clin. Invest.* 1998; 101: 1-9.
4. Unger R.H., Orci L. Lipoptosis: its mechanism and its diseases. *Biochim. Biophys. Acta.* 2002; 1585: 202-12.
5. Киселёв В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Муйжнек Е.Л. *Гиперпластические процессы женской репродуктивной системы: теория и практика*. М.: Медпрактика-М; 2010.
6. Сидорова И.С. *Миома матки: современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения*. М.: МИА; 2003.
7. Станоевич И.В. Доброкачественные гиперпластические заболевания матки: от тактики лечения к стратегии профилактики. *Врач.* 2009; (2): 9-12.
8. Манухин И.Б. *Клинические лекции по гинекологической эндокринологии: Руководство для врачей*. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2006.
9. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Коган Е.А., Леваков С.А. Новые аспекты патогенеза и патогенетически обоснованной терапии аденомиоза. *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии*. 2006; (9): 38-43.
10. Laughlin G.A., Morales A.J., Yen S.S. Serum leptin levels in women with polycystic ovary syndrome: the role of insulin resistance/hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 1692-6.
11. Чехоева А.Н. *Система обследования и тактика лечения больных с гиперпластическими процессами эндометрия в репродуктивном периоде и пременопаузе*: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2000.
12. Мезинова Н.Н., Патрушева А.С. Факторы риска развития рака эндометрия при миоме матки. *Вопросы онкологии*. 1985; 31 (6): 60-3.
13. Гаврилов А.С. *Гиперпластические процессы. Профилактика рака эндометрия*: Дисс. ... канд. мед. наук. Благовещенск; 2005.

14. Tritos N., Mantzoros C.S. Leptin: its role in obesity and beyond. *Diabetologia*. 1997; 40: 1371-9.
15. Задонская Ю.Н. *Гиперпластические процессы эндометрия в перименопаузе: современные аспекты патогенеза и лечения*: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2009.
16. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-607.
17. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Лечение атипичской гиперплазии эндометрия. *Практическая онкология*. 2004; 5 (1): 52-5.
18. Cinti S., Frederick R.C., Zingaretti M.C. Immunohistochemical localization of leptin and uncoupling protein in white and brown adipose tissue. *Endocrinology*. 1997; 138: 797-804.
19. Ашрафян Л.А., Киселёв В.И., Муйжнек Е.Л. *Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов*. М.: Димитрейд График Групп; 2009.
20. Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога. *Рос. мед. журн.* 2001; 9 (2): 82-7.
21. Ашрафян Л.А., Тё С.А., Огрызкова В. и др. Возможности современных ультразвуковых технологий в уточняющей диагностике рака эндометрия. *Практическая онкология*. 2004; 5 (1): 16-24.
22. Романовский О.Ю. Гиперпластические процессы эндометрия в репродуктивном периоде. *Гинекология*. 2004; 6 (6): 24-9.
23. Дамиров М.М. *Гиперпластические процессы в матке: роль фосфоинозитидов в патогенезе, диагностике и в оценке результатов лечения*: Дисс. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2000.
24. Осипова В.А., Ведерникова Н.В. *Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний*. М.; 2004: 92-4.
25. Wong S.L., De Paoli A.M., Lee J.H., Mantzoros C.S. Leptin hormonal kinetics in the fed state: effects of adiposity, age, and gender on endogenous leptin production and clearance rates. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89 (6): 2672-7.
26. Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д., Панкратов В.В. Гиперпластические процессы эндометрия. В кн.: *«Клинические лекции по акушерству и гинекологии»*. Под ред. А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковцевой. М.: Медицина; 2000: 215-30.
27. Пестрикова Т.Ю., Безрукова Н.И., Беликов В.А. Ранняя диагностика и патогенетическое обоснование терапии при гиперпластических процессах эндометрия. *Акуш. и гин.* 2003; (3): 36-40.
28. Савельева Г.И., Серов В.Н. *Предрак эндометрия*. М.: Медицина; 1980.
29. Акулинина И.Н. *Клинико-патогенетическое обоснование выбора метода лечения больных с гиперпластическими процессами эндометрия*. Дисс. ... канд. мед. наук. Омск; 2002.
30. Ахметова Е.С. Факторы риска заболеваний эндометрия. В кн.: *Материалы VIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя»*. М.; 2006: 322-3.
31. Буданов П.В. Коррекция метаболических и эндокринных расстройств у больных с доброкачественными заболеваниями эндометрия. В кн.: *Материалы VII Российского форума «Мать и дитя»*. М.; 2004: 338.
32. Бурак А.Т. *Оптимизация лечения гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузальном периоде*: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2004.
33. Буянова С.Н., Юдина Н.В., Гукасян С.А. Современные аспекты роста миомы матки. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012; 12 (4): 42-8.
34. Гуриев Т.Д. *Сочетание миомы матки и аденомиоза: новые аспекты патогенеза, диагностики и лечения*: Дисс. ... канд. мед. наук. М.; 2005.
35. Чернуха Е.Г., Сметник В.П. Применение метформина у больных с яичниковыми формами гиперандрогении и рецидивирующей гиперплазией эндометрия. *Проблемы репродукции*. 2001; (1): 36-40.
36. Москвичева Ю.Б. Питание в период менопаузы. *Медицина*. 2004; 3 (6): 82-4.
37. Савельева Л.В. Современные подходы к лечению ожирения. *Врач*. 2000; (12): 12-4.
38. Иманалиева П.Г. Генетическое прогнозирование гиперпластических процессов эндометрия. В кн.: *Материалы VII Российского форума «Мать и дитя»*. М.; 2005: 386.
39. Cinel L., Polat A., Aydin O., Dusmez D., Egilmez R. Bcl-2, iNOS, p53 and PCNA expression in normal, disordered proliferative, hyperplastic and malignant endometrium. *Path. Int.* 2002; 52 (5-6): 384-9.
40. Toth M.J., Tchernof A., Sites C.K. et al. Menopausal-related changes in body fat distribution. *Ann. J. Scand. Sci.* 2000; 904: 502-6.
41. Schrauwen P., van Marken Lichtenbelt W.D., Westerterp K.R., Saris W.H. Effect of diet composition on leptin concentration in lean subjects. *Metabolism*. 1997; 46: 420-4.
42. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А. Жировая ткань как эндокринный орган. *Ожирение и метаболизм*. 2006; (1): 7-13.
43. Correia M.L., Haynes W.G., Rahmouni K., Morgan D.A., Sivitz W.I., Mark A.L. The concept of selective leptin resistance: evidence from agouti yellow obese mice. *Diabetes*. 2002; 51: 439-42.
44. Bessler M. Multidisciplinary Management of Obesity. 85th Clinical Congress of American Collage of Surgeons, 1999. In: *Contemporary Diagnosis and Management of Obesity*. 1998: 131-66.
45. Kallen C.B., Lazar M.A. Antidiabetic thiazolidin ediones inhibit leptin (ob) gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996; 93: 5793-6.
46. Janik J.E., Cutri B.D., Considine R.V., Rager H.C., Powers G.C., Alford W.G. et al. Interleukin 1a increases serum leptin concentrations in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 3084-6.
47. Shimizu H., Shimomura Y., Nakanishi Y., Futawatari T., Ohtani K., Sato N. et al. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J. Endocrinol.* 1997; 154: 285-92.
48. Mantzoros C.S. The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 671-80.
49. Kolaczynski J.W., Nyce M.R., Considine R.V., Boden G., Nolan J.J., Henry R. et al. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: studies in vivo and in vitro. *Diabetes*. 1996; 45: 699-701.
50. Ryan A.S., Elahi D. The effects of acute hyperglycemia and hyperinsulinemia on plasma leptin levels: its relationships with body fat, visceral adiposity, and age in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 4433-8.
51. Montague C.T., Prins J.B., Sanders L., Digby J.E., O'Rahilly S. Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes*. 1997; 46: 342-7.
52. Wabitsch M., Jensen P.B., Blum W.F., Christoffersen C.T., Englaro P., Heinze E. et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes*. 1996; 45: 1435-8.
53. Scully R.E., Bonfiglio T.A., Kurman R.J., Silverberg S.G. et al. Uterine corpus. In: *World Health Organization: Histological Typing of Female Genital Tract Tumors*. N.Y.: Springer-Verlag; 1994: 13-31.
54. Bell-Anderson K.S., Bryson J.M. Leptin as a potential treatment for obesity: progress to date. *Treat. Endocrinol.* 2004; 3: 11-8.
55. Haynes W.G. Role of leptin in obesity related hypertension. *Exp. Physiol.* 2005; 90: 683-8.
56. Tavassoli F.A., Devilee P. (Eds). *World Health Organization. Classification of Tumors, Pathology and Genetics, Tumors of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2003: 217-32.
57. Wajchenberg B.L. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Horm. Metab. Res.* 2002; 34: 616-21.
58. Kopelman P.G., Caterson I.D., Dietz W.H. *Clinical Obesity an Adults and Children*. Carlton: Blackwell Publishing; 2005.
59. Maia H. Jr, Maltez A., Studart E. et al. Proliferation kinetics in adenomyosis during the menstrual cycle and during oral contraceptive use. *Gynecol. Endocrinol.* 2004; 18 (2): 101-6.

REFERENCES

1. Gumenyuk E.G. *Clinical and Pathogenetic Approach to the Treatment of Dysfunctional Uterine Bleeding in Perimenopausal*: Diss. Moscow; 1999. (in Russian)
2. Romantsova T.I. Features of the metabolic syndrome in postmenopausal women. In: *Abstracts of the Satellite Symposium "Metabolic Syndrome" IX "Man and Medicine" Russian National Congress. [Tezisy dokladov satelitinogo simpoziuma «Metabolicheskiy sindrom» IX Rossiyskogo natsional'nogo kongressa «Chelovek i lekarstvo»]*. Moscow; 2002: 13-6. (in Russian)
3. Kim J.B., Sarraf P., Wright M., Yao K.M., Mueller E., Solanes G. et al. Nutritional and insulin regulation of fatty acid synthetase and leptin gene expression through ADD1 / SREBP1. *J. Clin. Invest.* 1998; 101: 1-9.
4. Unger R.H., Orci L. Lipoapoptosis: its mechanism and its diseases. *Biochim. Biophys. Acta.* 2002; 1585: 202-12.
5. Kiselev V.I., Sidorova I.S., Unanyan A.L., Muijzhnek E.L. *Hyperplastic Processes of the Female Reproductive System: Theory and Practice. [Giperplasticheskiye protsessy zhenskoy reproduktivnoy sistemy: teoriya i praktika]*. Moscow: Medpraktika M; 2010. (in Russian)
6. Sidorova I.S. *Uterine Fibroids: Current Problems of Etiology, Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. [Mioma matki: sovremennyye problemy etiologii, patogeneza, diagnostiki i lecheniya]*. Moscow: MIA; 2003. (in Russian)
7. Stanoyevich I.V. Benign hyperplastic diseases of the uterus: the tactics of treatment to prevention strategies. *Vrach.* 2009; (2): 9-12. (in Russian)

8. Manukhin I.B. *Clinical Lectures on Gynaecological Endocrinology: a Guide for Physicians. [Klinicheskiye lektsii po ginekologicheskoy endokrinologii: Rukovodstvo dlya vrachey]*. Moscow: GEOTAR-Med; 2006. (in Russian)
9. Sidorova I.S., Unanyan A.L., Kogan E.A., Levakov S.A. New aspects of the pathogenesis and therapy of adenomyosis pathogenetically substantiated. *Effektivnaya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii*. 2006; (9): 38-43. (in Russian)
10. Laughlin G.A., Morales A.J., Yen S.S. Serum leptin levels in women with polycystic ovary syndrome: the role of insulin resistance / hyperinsulinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 1692-6.
11. Chekhoeva A.N. *System of Inspection and Tactics of Treatment of Patients with Endometrial Hyperplasia in Reproductive Age and Premenopausal Period: Diss.* Moscow; 2000. (in Russian)
12. Mezinova N.N., Patrusheva A.S. Risk factors of endometrial uterine myoma. *Voprosy onkologii*. 1985; 31 (6): 60-3. (in Russian)
13. Gavrilov A.C. *Hyperplastic Processes. Prevention of Endometrial Cancer: Diss.* Blagoveshchensk; 2005. (in Russian)
14. Tritos N., Mantzoros C.S. Leptin: Its role in obesity and beyond. *Diabetologia*. 1997; 40: 1371-9.
15. Zadonskaya Y.N. *Endometrial Hyperplastic Processes in Perimenopausal: Modern Aspects of Pathogenesis and Treatment: Diss.* Moscow; 2009. (in Russian)
16. Reaven G.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-607.
17. Novikova E.G., Chulkova O.V., Pronin S.M. Treatment of atypical endometrial hyperplasia. *Prakticheskaya onkologiya*. 2004; 5 (1): 52-5. (in Russian)
18. Cinti S., Frederick R.C., Zingaretti M.C. Immunohistochemical localization of leptin and uncoupling protein in white and brown adipose tissue. *Endocrinology*. 1997; 138: 797-804.
19. Ashrafyan L.A., Kiselev V.I., Muzyhnek E.L. *Pathogenic Prevention of Cancer of the Reproductive Organs. [Patogeneticheskaya profilaktika raka reproduktivnykh organov]*. Moscow: Dimitryev Grafik Grupp; 2009. (in Russian)
20. Mel'nichenko G.A. Obesity in the practice of the endocrinologist. *Ros. Med. Zhurn.* 2001; 9 (2): 82-7. (in Russian)
21. Ashrafyan L.A., Te S.A., Ogryzkova V. et al. The possibilities of modern ultrasound technology in specifying the diagnosis of endometrial cancer. *Prakticheskaya onkologiya*. 2004; 5 (1): 16-24. (in Russian)
22. Romanovskiy O.Yu. Endometrial hyperplastic processes in the reproductive period. *Ginekologiya*. 2004; 6 (6): 24-9. (in Russian)
23. Damirov M.M. *Hyperplastic Processes in Uterus: the Role of Phosphoinositides in the Pathogenesis, Diagnosis and Assessment of Treatment Outcomes: Diss.* St. Petersburg; 2000. (in Russian)
24. Osipova V.A., Vedernikova N.V. *Modern Technology in the Diagnosis and Treatment of Gynecological Diseases. [Sovremennyye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevaniy]*. Moscow; 2004: 92-4. (in Russian)
25. Wong S.L., De Paoli A.M., Lee J.H., Mantzoros C.S. Leptin hormonal kinetics in the fed state: effects of adiposity, age, and gender on endogenous leptin production and clearance rates. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2004; 89 (6): 2672-7.
26. Davydov A.I., Belotserkovtseva L.D., Pankratov V.V. Endometrial hyperplastic processes. In: *Clinical Lectures on Obstetrics and Gynecology. [Klinicheskiye lektsii po akusherstvu i ginekologii]*. Eds A.N. Strizhakov, A.I. Davydov, L.D. Belotserkovtseva. Moscow: Meditsina; 2000: 215-30. (in Russian)
27. Pestrikova T.Yu., Bezrukova N.I., Belikov V.A. Early diagnosis and pathogenetic substantiation of therapy for endometrial hyperplastic processes. *Akush. i gin.* 2003; (3): 36-40. (in Russian)
28. Savel'yeva G.I., Serov V.N. *Precancer of the Endometrium. [Pre-drak endometriya]*. Moscow: Meditsina; 1980. (in Russian)
29. Akulinina I.N. *Clinical and Pathogenetic Rationale for the Choice of Treatment in Patients with Endometrial Hyperplasia: Diss.* Omsk; 2002. (in Russian)
30. Akhmetova E.S. Risk factors for endometrial diseases. In: *Proceedings of VIII All-Russian Scientific Forum "Mother and Child". [Materialy VIII Vserossiyskogo nauchnogo foruma «Mat' i ditya»]*. Moscow; 2006: 322-3. (in Russian)
31. Budanov P.V. Correction of metabolic and endocrine disorders in patients with benign diseases of the endometrium. In: *Proceedings of the VII Russian forum "Mother and Child". [Materialy VII Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya»]*. Moscow: 2004: 338. (in Russian)
32. Burak A.T. *Optimization of Treatment of Endometrial Hyperplasia in Women in Perimenopausal Period: Diss.* Moscow; 2004. (in Russian)
33. Buyanova S.N., Yudina N.V., Ghukasyan S.A. Modern aspects of uterine fibroid growth. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2012; 12 (4): 42-8. (in Russian)
34. Guriev T.D. *The Combination of Uterine Fibroids and Adenomyosis, New Aspects of Pathogenesis, Diagnosis and Treatment: Diss.* Moscow; 2005. (in Russian)
35. Chernukha E.G., Smetnik V.P. The use of metformin in patients with ovarian hyperandrogenism and recurrent forms of endometrial hyperplasia. *Problemy Reproduktivnoy Meditsiny*. 2001; (1): 36-40. (in Russian)
36. Moskvicheva Y.B. Nutrition during menopause. *Meditsina*. 2004; 3 (6): 82-4. (in Russian)
37. Savel'yeva L.V. Current approaches to the treatment of obesity. *Vrach.* 2000; (12): 12-4. (in Russian)
38. Imanalieva P.G. Genetic prediction of endometrial hyperplastic processes. In: *Proceedings of the VII Russian forum "Mother and Child". [Materialy VII Rossiyskogo foruma «Mat' i ditya»]*. Moscow: 2005: 386. (in Russian)
39. Cinel L., Polat A., Aydin O., Dusmez D., Egilmez R. Bcl-2, iNOS, p53 and PCNA expression in normal, disordered proliferative, hyperplastic and malignant endometrium. *Path. Int.* 2002; 52 (5-6): 384-9.
40. Toth M.J., Tchernof A., Sites C.K. et al. Menopausal-related changes in body fat distribution. *Ann. J. Scand. Sci.* 2000; 904: 502-6.
41. Schrauwen P., van Marken Lichtenbelt W.D., Westerterp K.R., Saris W.H. Effect of diet composition on leptin concentration in lean subjects. *Metabolism*. 1997; 46: 420-4.
42. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Butrova S.A. Adipose tissue as an endocrine organ. *Ozhireniye i metabolizm*. 2006; (1): 7-13. (in Russian)
43. Correia M.L., Haynes W.G., Rahmouni K., Morgan D.A., Sivitz W.I., Mark A.L. The concept of selective leptin resistance: evidence from agouti yellow obese mice. *Diabetes*. 2002; 51: 439-42.
44. Bessler M. Multidisciplinary Management of Obesity. 85th Clinical Congress of American College of Surgeons, 1999. In: *Contemporary Diagnosis and Management of Obesity*. 1998: 131-66.
45. Kallen C.B., Lazar M.A. Antidiabetic thiazolidin ediones inhibit leptin (ob) gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996; 93: 5793-6.
46. Janik J.E., Cutri B.D., Considine R.V., Rager H.C., Powers G.C., Alford W.G., et al. Interleukin 1a increases serum leptin concentrations in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 3084-6.
47. Shimizu H., Shimomura Y., Nakanishi Y., Futawatari T., Ohtani K., Sato N. et al. Estrogen increases in vivo leptin production in rats and human subjects. *J. Endocrinol.* 1997; 154: 285-92.
48. Mantzoros C.S. The role of leptin in human obesity and disease: A review of current evidence. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 671-80.
49. Kolaczynski J.W., Nyce M.R., Considine R.V., Boden G., Nolan J.J., Henry R., et al. Acute and chronic effects of insulin on leptin production in humans: studies in vivo and in vitro. *Diabetes*. 1996; 45: 699-701.
50. Ryan A.S., Elahi D. The effects of acute hyperglycemia and hyperinsulinemia on plasmaleptin levels: its relationships with body fat, visceral adiposity, and age in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 4433-8.
51. Montague C.T., Prins J.B., Sanders L., Digby J.E., O'Rahilly S. Depot- and sex-specific differences in human leptin mRNA expression: implications for the control of regional fat distribution. *Diabetes*. 1997; 46: 342-7.
52. Wabitsch M., Jensen P.B., Blum W.F., Christoffersen C.T., Englaro P., Heinze E. et al. Insulin and cortisol promote leptin production in cultured human fat cells. *Diabetes*. 1996; 45: 1435-8.
53. Scully R.E., Bonfiglio T.A., Kurman R.J., Silverberg S.G. et al. Uterine corpus. In: *World Health Organization: Histological Typing of Female Genital Tract Tumors*. N.Y.: Springer-Verlag; 1994: 13-31.
54. Bell-Anderson K.S., Bryson J.M. Leptin as a potential treatment for obesity: progress to date. *Treat. Endocrinol.* 2004; 3: 11-8.
55. Haynes W.G. Role of leptin in obesity related hypertension. *Exp. Physiol.* 2005; 90: 683-8.
56. Tavassoli F.A., Devilee P. (Eds). *World Health Organization. Classification of Tumors, Pathology and Genetics, Tumors of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2003: 217-32.
57. Wajchenberg B.L. Depot-specific hormonal characteristics of subcutaneous and visceral adipose tissue and their relation to the metabolic syndrome. *Horm. Metab. Res.* 2002; 34: 616-21.
58. Kopelman P.G., Caterson I.D., Dietz W.H. *Clinical Obesity in Adults and Children*. Carlton: Blackwell Publishing; 2005.
59. Maia H. Jr, Maltez A., Studart E. et al. Proliferation kinetics in adenomyosis during the menstrual cycle and during oral contraceptive use. *Gynecol. Endocrinol.* 2004; 18 (2): 101-6.