

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ ЗА ПОСЛЕДНИЕ ПЯТЬ ДЕСЯТИЛЕТИЙ

© А.Н. Балтрукова^{1,2}, И.В. Берлев^{1,2}, Л.М. Берштейн²

¹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

■ Представлен сравнительный анализ изменений гормонально-метаболического статуса больных раком эндометрия, наблюдавшихся в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова на протяжении 50 лет. За последние полвека произошло постепенное эволюционирование ряда показателей, характеризующих больных раком эндометрия: увеличился их возраст в момент установления диагноза с $57,43 \pm 0,91$ года в 1965–1967 гг. до $60,66 \pm 0,73$ года в 2012–2015 гг., произошли изменения антропометрических характеристик (помимо увеличения роста, возросли масса тела, окружность талии и бедер, доля женщин с высоким индексом массы тела). Усилились проявления нарушений липидного и углеводного обмена, включая уровень триглицеридов, гликемии и инсулинемии. Отражая динамику процессов, происходящих с женской популяцией в целом, выявленные сдвиги в то же время представляют собой важный компонент условий, способствующих нарастанию частоты заболеваемости раком эндометрия.

■ **Ключевые слова:** рак эндометрия; гормонально-метаболический статус; сравнительная динамическая оценка.

COMPARATIVE EVALUATION OF HORMONAL-METABOLIC STATUS OF ENDOMETRIAL CANCER PATIENT'S OVER THE PAST FIVE DECADES

© A.N. Baltrukova^{1,2}, I.V. Berlev^{1,2}, L.M. Berstein²

¹North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

²N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint Petersburg, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases, 2016, vol. 65, No. 1, pp. 9-16

Accepted: 21.03.2016

■ Comparative analysis of changes in hormonal-metabolic status of patients with endometrial cancer seen in the Research Institute of Oncology named after N.N. Petrov for over 50 years is presented. Over the past half century there was a gradual evolution of some indicators characterizing patients with endometrial cancer: increased age at the time of diagnosis from $57,43 \pm 0,91$ years in 1965–1967 to $60,66 \pm 0,73$ years 2012–2015 and changes in the anthropometric characteristics (in addition to increasing growth, increased body weight, circumference of waist and hip, the proportion of women with high body mass index). Also, increased manifestations of disorders of lipid and carbohydrate metabolism, including triglyceride levels, blood glucose and insulinemia were revealed. Reflecting the dynamics of processes occurring with the female population in general, the revealed changes, at the same time, represent an important component of conditions conducive to the increase in the incidence of endometrial cancer.

■ **Keywords:** endometrial cancer; hormonal and metabolic status; a comparative dynamic evaluation.

Факторами риска развития рака эндометрия (РЭ), в соответствии с многочисленными исследованиями, являются некоторые показатели репродуктивной функции женщин, их образ жизни, наследственность, нарушение обменных процессов и гормональные сдвиги [4, 12, 17, 21]. Однако, несмотря на значительные успехи, достигнутые в изучении рака эндометрия, его

частота постоянно растет. Так, в Российской Федерации с 2004 по 2014 г. распространенность рака эндометрия выросла с 110,9 до 160,7 случая на 100 000 населения [6], и он продолжает занимать одно из лидирующих мест в структуре онкогинекологической заболеваемости.

Целью нашего исследования являлся сравнительный анализ гормонально-метаболического

статуса больных раком эндометрия, наблюдавшихся в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова на протяжении последних 50 лет, для выявления особенностей, которые могли бы способствовать росту заболеваемости и, не исключено, изменять некоторые характеристики самого опухолевого процесса.

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 430 пациенток с впервые установленным диагнозом «рак эндометрия», поступавшие для лечения в отделение онкогинекологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в период с 1965 по 2015 г.

Все женщины были разбиты на три группы, отражавшие определенный временной промежуток: группа А — 1965–1967 гг. (91 больная); группа Б — 1995–1999 гг. (193 больных); группа В — 2012–2015 гг. (146 больных).

Сведения анамнестического и лабораторного характера о больных, наблюдавшихся в 1965–1967 гг., были получены из материалов двух кандидатских диссертаций, выполнявшихся в институте [2, 5]. Данные о пациентках за 1995–1999 гг. взяты из историй болезни, хранящихся в архиве НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, и включали результаты обследования, проводившегося в лаборатории онкоэндокринологии того же учреждения. Аналогичным образом собирались сведения о больных, обследовавшихся в период 2012–2015 гг.

Диагноз заболевания для всех больных был подтвержден гистологически после операции. С учетом современных представлений о морфологических особенностях рака эндометрия архивные гистологические препараты были пересмотрены повторно и дано их подробное описание (эти сведения, дифференцированные по изученным хронологическим периодам, будут — в силу их самостоятельного значения — представлены в отдельной работе).

Сравнительная оценка гормонально-метаболического статуса больных раком эндометрия в 1995–1999 и 2012–2015 гг. проводилась с учетом возраста, в котором был диагностирован рак эндометрия, по антропометрическим показателям, состоянию липидного и углеводного обменов, уровню эстрадиола; принимались во внимание также и показатели артериального давления. Для больных, наблюдавшихся в 1965–1967 гг., учитывали только антропометрические показатели, состояние углеводного обмена и величину артериаль-

ного давления, так как остальные показатели в 60-е гг. определялись методами, не сопоставимыми с методами, использовавшимися в 90-е и 2000-е гг.

Исследование антропометрических параметров включало измерение роста и массы тела, окружности талии и бедер (ОТ и ОБ соответственно) с последующим расчетом индексов массы тела (ИМТ) и индекса отношения талии к бедрам (ОТ/ОБ). ИМТ < 25,0 расценивался как нормальная масса тела, ИМТ 25,0–29,99 — как умеренное повышение массы тела, а ≥ 30 — как ожирение. Риск развития метаболических нарушений считался повышенным, если окружность талии была > 80 см, а окружность бедер > 88 см, и существенно повышенным при индексе ОТ/ОБ $\geq 0,85$ [25].

Липидный обмен у больных раком эндометрия оценивался по содержанию в сыворотке крови общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) и триглицеридов, а углеводный — по уровню глюкозы и инсулина в крови натощак и через 2 часа после пероральной (75 г) глюкозной нагрузки (с оценкой таких параметров, как глюкоза 0 и 120 мин и инсулин 0 и 120 мин). Дополнительно рассчитывались гипогликемический коэффициент (глюкоза 120/0) и коэффициент реактивной секреции инсулина (инсулин 120/0). Величину индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) [22] и показатель функциональной способности β -клеток поджелудочной железы (НОМА- β) [23] рассчитывали по формулам

$$НОМА-IR = \frac{\text{глюкоза натощак} \cdot \text{инсулин натощак}}{22,5},$$

$$НОМА-\beta = \frac{20 \cdot \text{инсулин натощак}}{\text{глюкоза натощак} - 3,3}.$$

Единицы измерения инсулина натощак приведены в мкЕд/мл, глюкозы натощак — в ммоль/л.

Индекс НОМА-IR более 2,7 расценивали как повышенный в соответствии с имеющимися рекомендациями, за идеально нормальную функцию β -клеток принимался показатель НОМА- β , равный 100 % [26].

Уровень эстрадиола в сыворотке крови больных определяли в 1995–1999 гг. радиоиммунологическим методом с использованием наборов фирм «Белорис» (Белоруссия) и Farmos Diagnostica (Финляндия), а в 2012–2015 гг. — методом

иммуносорбентного анализа (ELISA) с помощью наборов DRG (Германия). Статистический анализ результатов исследования проводился методами параметрической статистики с использованием программы Statistica 8.

Результаты и их обсуждение

При сравнительной оценке 3 групп женщин, наблюдавшихся в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова по поводу рака эндометрия, установлено, что средний возраст пациенток группы В (2012–2015) на момент установления диагноза был статистически достоверно выше ($p < 0,05$) возраста пациенток, наблюдавшихся в 1965–1967 и 1995–1999 гг. (груп-

пы А и Б). При этом распределение пациенток по возрастным подгруппам показало, что доля больных раком эндометрия старших подгрупп (60–69 лет, 70 и старше) за 50 лет заметно возросла (табл. 1).

Отмеченная тенденция может свидетельствовать о том, что рак эндометрия стал развиваться у женщин в более позднем возрасте. Аналогичные данные получены исследователями, занимающимися изучением этого вопроса в Португалии и Великобритании [14, 18]. Так, по португальским данным, средний возраст пациенток при первичном установлении диагноза в 1963–1968 гг. был равен 60 годам, в 1991–1993 гг. — 63, а в 2000–2010 гг. — 67 годам [14].

Таблица 1

Средний возраст больных раком эндометрия, распределение их по возрастным подгруппам, антропометрические показатели

Показатели	Группа А (1965–1967)	Группа Б (1995–1999)	Группа В (2012–2015)
Средний возраст (лет)	57,43 ± 0,91	58,01 ± 0,65	60,66 ± 0,73 ^{1,2}
Распределение по возрастным подгруппам (%):			
20–29	1,1	0,52	–
30–39	–	2,07	1,37
40–49	16,48	16,06	8,22
50–59	46,15	36,26	36,30
60–69	30,77	33,67	40,41
70 и старше	5,50	11,40	13,70
Всего	100	100	100
Рост (см)	156,80 ± 0,76	160,16 ± 0,42 ¹	162,52 ± 0,50 ^{1,2}
Масса тела (кг)	76,45 ± 1,85	76,34 ± 1,19	88,72 ± 1,75 ^{1,2}
ИМТ (кг/м ²)	31,02 ± 0,61	29,75 ± 0,35	33,45 ± 0,40 ^{1,2}
ОТ (см)	–	92,71 ± 1,75	99,77 ± 1,35 ³
Распределение по ОТ (%)			
≤ 80 см	–	19,18	13,57
> 80 см	–	80,82	86,43
ОБ (см)	–	109,07 ± 1,47	114,62 ± 1,32 ³
Распределение по ОБ (%)			
< 88 см	–	1,37	0,71
> 88 см	–	98,63	99,29
ОТ/ОБ	–	0,85 ± 0,01	0,87 ± 0,01
Распределение по ОТ/ОБ (%)			
≤ 0,85	–	53,43	33,57
> 0,85... ≤ 0,95	–	41,09	60,71
> 0,95	–	5,48	5,72

¹ — различия между группой А и группами Б и В ($p < 0,001$); ² — различия между группами Б и В ($p < 0,001$); ³ — различия между группами Б и В ($p < 0,05$)

Средний рост пациенток, страдающих раком эндометрия, за последние 50 лет существенно увеличился и оказался достоверно более высоким в группах Б и В по сравнению с группой А, а также в группе В при сравнении с группой Б ($p < 0,001$) (см. табл. 1). Обсуждая эти сведения, следует в то же время учитывать, что за последние 50 лет произошло увеличение роста населения России в среднем на 5 см и что в 2010–2012 гг. у жительниц России и Санкт-Петербурга в возрасте 55–65 лет он составлял 158,7–161,2 см и 158,5–161,3 см соответственно [8, 9].

В группе В достоверно ($p < 0,001$) увеличилась масса тела по сравнению с предыдущими периодами наблюдения (1965–1967 и 1995–1999 гг.) в среднем на 12,45 кг и 12,38 кг соответственно (см. табл. 1). Тем не менее увеличение массы тела в сочетании с увеличением роста не позволяет объективно судить об ее избыточности, что заставляет ориентироваться на величину ИМТ. Оценка этого параметра показала, что за последние годы (2012–2015) ИМТ достоверно ($p < 0,001$) увеличился по сравнению как с 1965–1967 гг., так и с 1995–1999 гг. (на 7,83 и 12,43 % соответственно), причем в особенности за счет больных раком эндометрия с ИМТ ≥ 30 кг/м² (рис. 1), что отличает эту группу и от здоровых жительниц России и Санкт-Петербурга в период 2010–2012 гг. [9].

Оценивая полученные данные, следует отметить, что распространенность повышенного ИМТ, как косвенного проявления ожирения, примерно с 80-х гг. прошлого столетия возросла среди населения многих стран, что уже давно рассматривается как эпидемия, заслуживающая серьезного внимания [15, 16], и, несомненно, служит одним из стимулов к росту заболеваемости раком тела матки [3, 4, 13, 24].

Такие параметры, как ОТ, ОБ и ОТ/ОБ, наряду с показателями липидного и углеводного обменов, а также — в немалой степени, хотя и неофициаль-

но [1, 11, 20] — с массой тела, являются индикаторами риска развития метаболического синдрома, который, в свою очередь, может рассматриваться как фактор риска рака эндометрия [10, 19, 24, 25]. Соответствующие измерения показали, что у больных раком эндометрия с 1995–1999 гг. (группа Б) к 2012–2015 гг. (группа В) ОТ в среднем увеличилась на 7,8%, а ОБ на 5,2%. Доля больных, имеющих ОТ > 80 см и ОБ > 88 см, превалировала как в группе Б, так и в группе В, а отношение ОТ/ОБ $> 0,85$ было обнаружено в 46,57 и 66,43% соответственно (см. табл. 1).

Повышенные масса тела и величина ОТ и ОБ нередко, хотя и не всегда [3], могут сочетаться с соответствующими лабораторными проявлениями гормонально-метаболических нарушений. Оценка состояния липидного обмена показала, что уровень общего холестерина в крови во всех наблюдаемых группах и подгруппах в среднем не превышал верхнюю границу нормы и оставался на протяжении изучаемого периода на одном уровне (табл. 2). Среднее содержание ХС-ЛПВП и триглицеридов у больных раком эндометрия во всех группах было в пределах нормы, а средний уровень ХС-ЛПНП в 2012–2015 гг. (группа В) превышал норму для здоровых женщин. В то же время с 1995–1999 гг. (группа Б) до 2012–2015 гг. (группа В) средний уровень в крови как ХС-ЛПНП, так и ХС-ЛПВП (несмотря на параллельную тенденцию к повышению триглицеридемии) у больных раком эндометрия достоверно вырос ($p < 0,001$), свидетельствуя о своеобразных нарушениях липидного обмена у больных раком эндометрия на протяжении времени.

Существует немало данных, свидетельствующих о том, что у больных раком эндометрия нередко отмечаются расстройства углеводного обмена по типу нарушенной толерантности к глюкозе или явного сахарного диабета [5, 7]. Исследования показали (см. табл. 2), что уро-

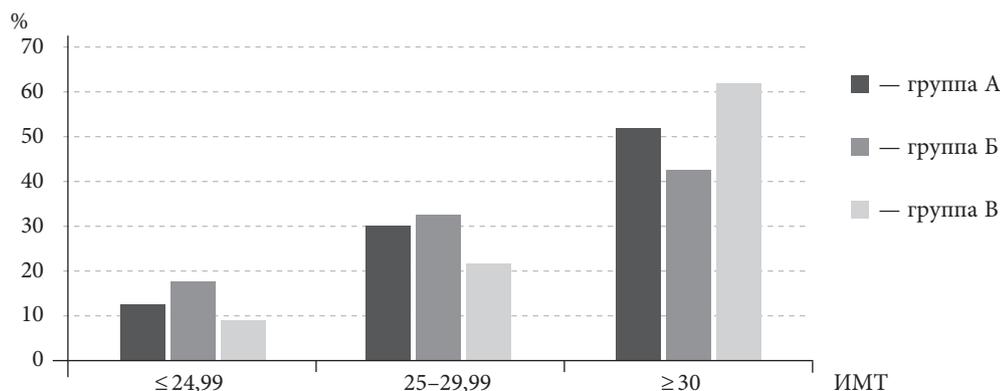


Рис. 1. Распределение ИМТ в группах женщин, больных раком эндометрия

Таблица 2

Показатели липидного и углеводного обмена, инсулинемии и эстрадиолемии, а также артериального давления крови у больных раком эндометрия, обследовавшихся в 1965–1967 (А), 1995–1999 (Б) и 2012–2015 (В) гг.

Параметр	Группа			Параметр	Группа		
	А	Б	В		А	Б	В
Общий холестерин (ммоль/л)	–	5,78 ± 0,14	5,51 ± 0,09	Инсулин 120 (мкЕд/мл)	–	65,63 ± 5,84	52,49 ± 4,98
ХС-ЛПВП (г/л)	–	1,12 ± 0,04	1,40 ± 0,06 ²	Инсулин 120/0 (мкЕд/мл)	–	4,82 ± 0,30	2,76 ± 0,23
ХС-ЛПНП (г/л)	–	4,18 ± 0,14	5,06 ± 0,15 ²	НОМА-IR	–	5,51 ± 1,87	6,56 ± 0,38
Триглицериды (ммоль/л)	–	1,76 ± 0,08	1,91 ± 0,05	НОМА-β (%)	–	179,16 ± 15,49	201,31 ± 16,61
Глюкоза 0 (ммоль/л)	5,45 ± 0,18	5,54 ± 0,11	6,59 ± 0,15 ^{1,2}	Эстрадиол (пмоль/л)	–	169,90 ± 27,35	162,09 ± 16,41
Глюкоза 120 (ммоль/л)	8,31 ± 0,28	8,71 ± 0,44	7,97 ± 0,33	САД (мм рт. ст.)	146,42 ± 3,97	138,56 ± 2,19	131,39 ± 1,301 ^{1,4}
Глюкоза 120/0 (ммоль/л)	1,56 ± 0,04	1,42 ± 0,04 ³	1,42 ± 0,14	ДАД (мм рт. ст.)	79,62 ± 1,50	82,22 ± 0,89	81,83 ± 0,71
Инсулин 0 (мкЕд/мл)	–	17,20 ± 2,77	22,05 ± 1,08 ²		–	–	–

¹ — различия между группами А и В ($p < 0,001$); ² — различия между группами Б и В ($p < 0,001$); ³ — различия между группами А и Б ($p < 0,05$); ⁴ — различия между группами Б и В ($p < 0,05$)

вень глюкозы в крови в точке 0 (т. е. натощак) у больных раком эндометрия на протяжении 50 лет в среднем не превышал 6,6 ммоль/л, однако в 2012–2015 гг. (группа В) он был достоверно выше ($p < 0,001$), чем у больных в 1965–1967 и 1995–1999 гг. (группы А и Б соответственно). Средний уровень глюкозы в точке 120 мин во всех группах был выше 7,9 ммоль/л, что позволяет предположить наличие сниженной толерантности больных раком эндометрия к глюкозе. О возможном нарушении толерантности к глюкозе косвенно свидетельствует и величина

гликемического коэффициента (глюкоза 120/0). Так, для группы А он составил $1,56 \pm 0,04$, а для групп Б и В — $1,42 \pm 0,04$ и $1,42 \pm 0,14$ соответственно (см. табл. 2), отражая больший относительный рост постнагрузочной гликемии в первой из этих групп.

Учитывая повсеместно отмечаемую эпидемию диабета и более частое повышение индекса инсулинорезистентности [11, 21], были определены доли больных раком эндометрия, страдающих явным диабетом и имеющих пониженную толерантность к глюкозе (табл. 3) [27].

Таблица 3

Распределение больных раком эндометрия по частоте нарушений углеводного обмена и величине индекса инсулинорезистентности на разных этапах исследования

Показатели	Группа А (1965–1967)	Группа Б (1995–1999)	Группа В (2012–2015)
Доля больных с пониженной толерантностью к глюкозе (%)			
Глюкоза 120 > 7,8 и < 11,1 ммоль/л	58,69 %	13,23 %	14,89 %
Доля больных с явным диабетом (%)			
Глюкоза 0 > 7 ммоль/л и / или глюкоза 120 > 11,1 ммоль/л	15,22 %	13,76 %	27,66 %
Распределение по величине НОМА-IR (%)			
≤ 2,7	–	44,59	14,39
> 2,7	–	55,41	85,61
Распределение по величине НОМА-β (%)			
≤ 100 %	–	35,62	30,22
> 100 %	–	64,38	69,78

Анализ показал, что в обследованных группах наблюдается нарастание частоты сахарного диабета на 12,44% к 2012–2015 гг. по сравнению с 1965–1967 гг. и параллельное снижение частоты нарушений толерантности к глюкозе на 45,46 и 43,8% в 1995–1999 и 2012–2015 гг. соответственно по сравнению с 1965–1967 гг.

Между глюкозой и инсулином существует тесная связь, так как первая обладает способностью стимулировать секрецию инсулина в β -клетках поджелудочной железы, а гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, что важно для обсуждаемой проблемы, принадлежат к числу факторов риска развития рака эндометрия [10, 19].

При оценке уровней инсулина 0 и инсулина 120 в сыворотке крови больных раком эндометрия (см. табл. 2) было установлено, что в 2012–2015 гг. наблюдался достоверный рост тощаковой инсулинемии ($p < 0,001$), что соответствует повышению в этот период массы тела больных. При этом существенно, что эстрадиолемиа, по средним данным, в отличие от динамики уровня инсулина к периоду 2012–2015 гг. практически не изменялась (см. табл. 2), не исключено, что это указывает на важность изменений с годами в нестероидной сфере.

Коэффициент секреции инсулина (инсулин 120/0) в 1995–1999 гг. превышал 2,9, что можно расценивать как проявление инсулинорезистентности или глюкозоиндуцированного гормонального эффекта. В то же время отношение инсулин 120/0 к 2012–2015 гг. снизилось на 57,26%, что говорит о более слабом «реактивном» ответе инсулина на глюкозу в группе В. Расчет индексов НОМА-IR и НОМА- β (см. табл. 3) показал их высокое значение у пациенток групп Б и В, хотя статистически значимого различия между сравниваемыми группами выявлено не было ($p > 0,05$). С другой стороны, высокая доля пациенток с индексом НОМА-IR $> 2,7$ и ее увеличение в группе В на 30,2% по сравнению с группой Б свидетельствует о заметном росте инсулинорезистентности среди больных раком эндометрия.

Учитывая, что уровень артериального давления является одним из показателей метаболического синдрома, нами оценивались изменения САД и ДАД. Сравнительный анализ показал (см. табл. 2), что средний уровень САД у больных раком эндометрия в группе В (2012–2015) был достоверно ниже ($p < 0,001$ и $p < 0,05$), чем у больных групп А и Б

(1965–1967 и 1995–1999 гг.). В то же время, несмотря на то, что, как следует из представленных данных, масса тела больных раком эндометрия за 50-летний период наблюдения заметно возросла, нами за тот же период были отмечены противоположной направленности изменения в показателях артериального давления крови (снижение систолического давления и слабовыраженная тенденция к повышению диастолического) (см. табл. 2), что требует дополнительного анализа для объяснения причин подобного явления.

Таким образом, за последние 50 лет (с 1965 по 2015 г.) наблюдается постепенное изменение (эволюционирование) некоторых параметров, характеризующих больных раком эндометрия: увеличился их возраст в момент установления диагноза с $57,43 \pm 0,91$ года в 1965–1967 гг. до $60,66 \pm 0,73$ года в 2012–2015 гг., произошли изменения антропометрических характеристик (помимо увеличения роста, возросли масса тела, окружность талии и бедер, доля женщин с высоким индексом массы тела). Усилились проявления нарушений липидного и углеводного обмена, включая уровень триглицеридов, гликемии и инсулинемии натощак. Отражая динамику процессов, происходящих с женской популяцией в целом, выявленные сдвиги вместе с тем представляют собой важный компонент условий, способствующих нарастанию частоты заболеваемости раком эндометрия. Ближайшие задачи исследования будут сводиться к сравнению характеристик репродуктивной функции больных женщин и морфологических особенностей опухолевой ткани в упоминавшиеся временные периоды.

Литература

1. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Корнеева Е.В., и др. Критерии диагностики метаболического синдрома // Особенности метаболического синдрома у женщин в различные периоды жизни: патогенез, клиника, диагностика, лечение.— М., 2010.— С. 36-38. [Belocerkovceva LD, Kovalenko LV, Korneeva EV, et al. Criteria for diagnosis of metabolic syndrome. In: *Osobennosti metabolicheskogo sindroma u zhenshhin v razlichnye periody zhizni: patogenez, klinika, diagnostika, lechenie*. Moscow; 2010. P. 36-38. (In Russ).]
2. Берштейн Л.М. Выделение классических эстрогенов и суммарных фенолстероидов у больных раком тела матки: Дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1967. [Bershtejn LM. Vydelenie klassicheskikh jestrogenov i summarnyh fenolsteroidov u bol'nyh rakom tela matki [dissertation]. Leningrad; 1967. (In Russ).]

3. Берштейн Л.М., Берлев И.В., Васильев Д.А., и др. Ожирение и особенности рака эндометрия: меняется ли что-нибудь с годами? // Вопросы онкологии. 2015. — Т. 61. — № 4. — С. 575–579. [Bershtejn LM, Berlev IV, Vasil'ev DA, et al. Ozhirenie i osobennosti rak jendometrija: menjaetsja li chto-nibud' s godami? *Voprosy onkologii*. 2015; 61(4):575-79. (In Russ).]
4. Бохман Я.В. Рак тела матки. — Кисленев: Штиинца, 1972. [Bohman JV. Rak tela matki. Kishenev: Shtiinca; 1972. (In Russ).]
5. Данова Л.А. О некоторых функциях печени и особенностях углеводного обмена у больных раком тела матки: Дис. ... канд. мед. наук. — Л., 1968. [Danova LA. O nekotoryh funkcijah pecheni i osobennostjah uglevodnogo obmena u bol'nyh rakom tela matki [dissertation]. Leningrad; 1968. (In Russ).]
6. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. — М., 2015. [Sostojanie onkologicheskoi pomoshhi naseleniju Rossii v 2014 godu. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. M.; 2015. (In Russ).]
7. Коваленко И.М., Берштейн Л.М. Сахарный диабет как модификатор течения опухолей женской репродуктивной сферы // Вопросы онкологии. — 2014. — Т. 60. — № 1. — С. 25–31. [Kovalenko IM, Bershtejn LM. Saharnyj diabet kak modifikator techenija opuholej zhenskoj reproduktivnoj sfery. *Voprosy onkologii*. 2014;60(1):25-31. (In Russ).]
8. Миронов Б.Н. Историческая антропометрия: задачи, теория и методология // Благосостояние населения и революции в имперской России: XVIII — начало XX века. — М., 2010. — С. 75–98. [Mironov BN. Istoricheskaja antropometrija: zadachi, teorija i metodologija. Historical anthropometrics: goals, theory and methodology. *Blagosostojanie naselenija i revoljucii v imperskoj Rossii: XVIII — nachalo XX veka*. Moscow; 2010:75-98. (In Russ).]
9. Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А., и др. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. — М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2014. [Rudnev SG, Soboleva NP, Sterlikov SA, et al. Bioimpedansnoe issledovanie sostava tela naselenija Rossii. M.: RIO CNIOIZ; 2014. (In Russ).]
10. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Юнусова Н.В., Кондакова И.В. Прогноз течения рака эндометрия у больных с метаболическим синдромом // Онкогинекология. — 2012. — № 2. — С. 32–38. [Chernyshova AL, Kolomiec LA, Junusova NV, Kondakova IV. Prognoz techenija raka jendometrija u bol'nyh s metabolicheskim sindromom. *Onkoginekologija*. 2012;2:32-8. (In Russ).]
11. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-5. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644.
12. Ali AT. Reproductive factors and the risk of endometrial cancer. *J Gynecol Cancer*. 2014;24 (3):384-93. doi: 10.1097/IGC.0000000000000075
13. Arem H, Irwin ML. Obesity and endometrial cancer survival: a systematic review. *J Obes*. 2013;37(5):634-9. doi: 10.1038/ijo.2012.94
14. Bartosch C, Gomes B, Jerónimo C, Lopes JM. Endometrial carcinoma in Portugal: demographic, diagnostic and treatment changes in the last 5 decades. *Int J Gynecol pathol*. 2015;34(2):159-68. doi: 10.1097/PGP.0000000000000124
15. Branca F, Nikogosian H, Lobstein T. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ и стратегии ее решения. Копенгаген: Европейское региональное бюро ВОЗ; 2009. [Branca F, Nikogosian H, Lobstein T. Problema ozhireniya v Evropejskom regione VOZ i strategii ee resheniya. Kopenhagen: Evropejskoe regional'noe byuro VOZ; 2009.]
16. Bromley C, et al. The Scottish health survey. 2003; 2. Adults. Edinburgh: Scottish Executive Health Department; 2005.
17. Carlson MJ, Theil K, Yang S, Leslie KK. Catch it before it kills: progesterone, obesity, and the prevention of endometrial cancer. *Discov Med*. 2012;14(76):215-22.
18. Evans T, Sany O, Pearmain P, Ganesan R, Blann A, Sundar S. Differential trends in the rising incidence of endometrial cancer by type: data from a UK population-based registry from 1994 to 2006. *Br J Cancer*. 2011;104(9):1505-10. doi: 10.1038/bjc.2011.68
19. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine*. 2014;45(1):28-36. doi: 10.1007/s12020-013-9973-3
20. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2005;48:1684-99. doi: 10.1007/s00125-005-1876-2
21. Liao C, Zhang D, Mungo C, et al. Is diabetes mellitus associated with increased incidence and disease-specific mortality in endometrial cancer? A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Gynecol Oncol*. 2014;135(1):163-71. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.07.095
22. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose

- and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-9. doi: 10.1007/BF00280883
23. McAuley KA, Williams SM, Mann JI, et al. Diagnosing insulin resistance in the general population. *Diabetes Care*. 2001;24:460-4. doi: 10.2337/diacare.24.3.460
24. Seidell JC. Waist circumference and waist/hip ratio in relation to all cause mortality, cancer and sleep apnea. *Eur J Clin Nutrition*. 2010;64(1):35-41. doi: 10.1038/ejcn.2009.71
25. Waist circumference and waist-hip ratio: report of a WHO expert consultation. Geneva, 8-11 December 2008. Geneva: WHO; 2011.
26. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487-95. doi: 10.2337/diacare.27.6.1487
27. WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. Geneva: WHO; 1999.

■ Адреса авторов для переписки

Александра Николаевна Балтрукова — ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: baltrukovaa@mail.ru.

Игорь Викторович Берлев — д-р мед. наук, профессор. ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Минздрава России. E-mail: i.berlev@gmail.ru.

Лев Михайлович Берштейн — д-р мед. наук, профессор. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. E-mail: levmb@endocrin.spb.ru.

Alexandra N. Baltrukova — North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. E-mail: baltrukovaa@mail.ru.

Igor V. Berlev — MD, Professor. North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St.Petersburg. E-mail: i.berlev@gmail.ru.

Lew M. Berstein — MD, Professor. N.N. Petrov Research Institute of Oncology. E-mail: levmb@endocrin.spb.ru