

# Молекулярные механизмы нарушений репродуктивной функции у женщин с расстройствами жирового обмена (обзор литературы)

И.В.Кузнецова, Э.Р.Ведзижева, Ю.Б.Успенская, И.В.Васильева

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России

## Резюме

В последние годы накоплено большое количество данных о многообразном влиянии жировой ткани на женскую репродуктивную систему. В статье обсуждаются молекулярные механизмы регуляции репродуктивной функции гормонами жировой ткани. Описываются механизмы развития разных вариантов нарушения репродуктивной функции при ожирении.

**Ключевые слова:** жировая ткань, ожирение, овуляция, лептин, адипонектин, грелин, бесплодие.

## Molecular mechanisms of reproductive function abnormalities in women with lipid metabolism disorders (a review of literature)

IV.Kuznetsova, E.R.Vedzizheva, Yu.B.Uspenskaya, IV.Vasilyeva

## Summary

In recent years a large amount of data on a varied effect of the adipose tissue on a female reproductive system was accumulated. Molecular mechanisms of regulation reproductive function by hormones of the adipose tissue are discussed in the article. It describes the mechanisms of development different variants of reproductive function abnormalities with the obesity.

**Key words:** adipose tissue, obesity, ovulation, leptin, adiponectin, ghrelin, infertility.

## Сведения об авторах

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИО Женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ms\_smitb@list.ru

Ведзижева Элина Руслановна – аспирант НИО Женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: isbu2009@mail.ru

Успенская Юлия Борисовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. НИО Женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Васильева Ирина Вадимовна – ст. науч. сотр. НИО Женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

## Введение

Жировая ткань является важнейшим диффузным эндокринным органом в организме человека, который оказывает влияние на гомеостаз глюкозы, выработку стероидных гормонов, иммунную систему, гемопоэз и репродуктивную функцию [12, 28]. В настоящее время ожирение – серьезная проблема здравоохранения во всех странах из-за все большего его распространения и развития существенных последствий для здоровья людей, связанных с высокой заболеваемостью и смертностью. За последние три десятилетия во всем мире распространенность ожирения увеличилась почти в 2 раза. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), избыточной массой тела в современном мире страдают примерно 1,5 млрд взрослого населения [22]. Согласно данным отечественных исследований около 50% населения России имеет избыточную массу тела, а 30% – ожирение [1, 3].

Основным признаком ожирения является избыток жировой ткани: у мужчин более 20% от общей массы тела, у женщин более 30%, при индексе массы тела (ИМТ) > 25 кг/м<sup>2</sup> [68]. По данным эпидемиологических исследований женщины страдают нарушением жирового обмена чаще, чем мужчины. Так, избыточную массу тела имеют 30–60% женщин репродуктивного возраста, 25–27% страдают ожирением [2]. По данным ВОЗ, к 2025 г. ожидается увеличение частоты ожирения среди женского населения до 50% [37].

Ожирение является многофакторным хроническим заболеванием, возникающим вследствие дисбаланса между энергией, получаемой из пищи, и затраченной энергией. Развитию этого дисбаланса способствуют сложные взаимодействия между неправильным пищевым поведением человека, снижением физической активности и генетической предрасположенностью [10]. Избыточная энергия запасается в жировых клетках, что приводит к развитию дисфункции жировой ткани и другим патологическим последствиям ожирения, таким как сахарный диабет (СД), сердечно-сосудистые, онкологические и неврологические заболевания [5].

Кроме того, ожирение является важнейшим фактором риска развития нарушений репродуктивной функции у женщин. Гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось регулируется многочисленными эндогенными механизмами и факторами окружающей среды [62]. В крупных эпидемиологических и экспериментальных исследованиях показано, что наличие ожирения или избыточной массы тела у детей увеличивает риск раннего полового развития, что приводит к увеличению частоты бесплодия, формированию поликистозных яичников, овуляторным расстройствам и гипогонадизму [49]. Несмотря на интенсивные исследования в этой области, молекулярные механизмы, опосредующие связь между ожирением и расстройствами репродуктивной функции, остаются окончательно не изученными [35].

## Жировая ткань как эндокринный орган. Участие жировой ткани в осуществлении репродуктивной функции

В жировой ткани вырабатывается большое количество разнообразных пептидных продуктов. Некоторые из них синтезируются в адипоцитах, тогда как другие – в стромальных клетках жировой ткани или в макрофагах, которые мигрируют в жировую ткань при ожирении [26]. В совокупности эти продукты называют адипокинами, или адипоцитокинами, несмотря на то, что не все они являются классическими цитокинами [32]. Некоторые адипокины, например лептин, попадают в системный кровоток (и оказывают системные эффекты), в то время как другие, такие как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкин-6 и ингибитор активатора плазминогена 1, локализуются в жировой ткани и функционируют как паракринные или аутокринные регуляторы [14]. Особую роль в осуществлении регуляции репродуктивной функции играют лептин, адипонектин, резистин и ФНО- $\alpha$  [45].

Лептин (от греч. leptos – мясо) является белком массой 16 кДа, негликозилированным пептидом из 146 аминокис-

лот [19]. Он кодируется геном *ob*, который экспрессируется в жировой ткани, а также, в меньшей степени, в гипоталамусе, гипофизе, плаценте, эпителии желудка, молочных и половых желез [12]. Лептин участвует в регуляции потребления пищи, расхода энергии, запасаания жировой ткани и модулирует внутриклеточную передачу сигналов при стимуляции рецепторов инсулина [48].

Одной из наиболее важных функций лептина является защита периферических тканей от эктопического накопления липидов [43]. По мнению некоторых авторов, лептин оказывает антистеатогенное действие и подобно инсулину, регулирует гомеостаз глюкозы и предотвращающему развитию глюкозотоксичности, регулирует гомеостаз жирных кислот, предохраняя от возникновения липотоксикоза [11].

Влияние лептина на развитие инсулинорезистентности (ИР) было выявлено путем изучения метаболических показателей при лептин-дефицитных синдромах, которые сопровождаются гиперфагией, ожирением, избытком кортизола и СД типа 2. Показано, что введение экзогенного лептина способствует нормализации метаболических показателей независимо от динамики массы тела, что свидетельствует о воздействии лептина на показатели инсулинемии и ИР [41, 42]. Кроме того, выявлено, что лептин взаимодействует с различными нейропептидами в центральной нервной системе. Он подавляет синтез и секрецию орексигенного нейропептида *Y* в нейронах дугообразного ядра путем воздействия на центр насыщения в вентральном медиальном ядре гипоталамуса, где подавляет синтез другого орексигенного *Agouti*-подобного пептида [33]. В то же время лептин снижает экспрессию эндоканнабиноидов, приводящих к повышению аппетита, а также стимулирует нейроны, экспрессирующие  $\alpha$ -меланоцитстимулирующий гормон, который подавляет аппетит и снижает количество потребляемой пищи [24, 56].

Эффекты лептина на репродуктивную ось были впервые изучены на моделях мышей с нокаутом соответствующего гена. В исследовании, проведенном J. Donato и R. Cravo (2011 г.) [24], было продемонстрировано, что экзогенное введение лептина индуцирует половое созревание, развитие гонад, нормализует секрецию гонадотропинов и восстанавливает фертильность. У женщин с дефицитом лептина его экзогенное введение также приводит к увеличению концентраций гонадотропинов и эстрадиола. Авторами показано, что секреция лютеинизирующего гормона (ЛГ) зависит от уровня лептина и снижается при длительном голодании [24]. У женщин с гипоталамической формой аменореи в условиях отрицательного энергетического баланса лечение лептином приводит к увеличению частоты пиков и средней концентрации ЛГ, увеличению объема яичников, количества доминантных фолликулов и концентрации эстрадиола [27, 39]. В периферических тканях лептин экспрессируется в клетках теки, гранулезы, маточной трубы и эндометрия [15, 21]. Также было показано, что лептин усиливает эффекты гонадотропинов, инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) на стероидогенез в тканях яичника и созревание ооцитов [45].

Адипонектин является белком, состоящим из 244 аминокислот, синтезируется исключительно в адипоцитах жировой ткани [57]. Адипонектин является продуктом транскрипции гена *adipoM1* и циркулирует в плазме крови в виде тримера или олигомера [12]. На периферическом уровне адипонектин воздействует на три вида рецепторов – *AdipoR1*, *AdipoR2* и *t-кадгерин*. В отличие от других адипокинов, секреция которых увеличивается пропорционально увеличению массы жировой ткани, его уровень при ожирении ниже, чем у людей с нормальной массой тела. Выявлено, что низкий уровень адипонектина в плазме крови предшествует возникновению ИР. В исследовании, проведенном E. Budak и M. Fernandez Sanchez (2006 г.) [12], продемонстрировано, что адипонектин способствует снижению ИР, стимулируя фосфорилирование тирозина рецептора инсулина. Адипонектин также снижает поступление жирных кислот в печень и стимулирует их окисление путем активации протеинкиназы, что способствует снижению продукции глюкозы печенью и синтеза триглицеридов [73].

В крупном проспективном исследовании было выявлено, что низкий уровень адипонектина в плазме крови является сильным и независимым предиктором развития СД типа 2 [34]. Кроме того, считается, что высокая концентрация адипонектина снижает риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и частоту инфаркта миокарда, ускоряя процесс регенерации эндотелия [64]. Как и другие адипокины, адипонектин участвует в регуляции сосудистого тонуса и артериального давления. Он вызывает эндотелизависимую вазодилатацию посредством влияния на калиевые каналы. Одним из наиболее хорошо изученных эффектов адипонектина является увеличение синтеза оксида азота [54]. Кроме того, адипонектин обладает антиатерогенным и противовоспалительным действием, что обуславливает его кардиопротективные свойства [14].

Адипонектин регулирует выработку гормонов и экспрессию генов в соматотрофах и гонадотрофах гипофиза, ингибируя секрецию ЛГ, но не оказывает влияния на концентрации фолликулостимулирующего гормона [25]. В ряде исследований показано, что на периферическом уровне рецепторы адипонектина экспрессируются клетками теки и гранулезы, что приводит к увеличению ИФР-1-зависимого синтеза прогестерона и эстрадиола [16]. Синергизм адипонектина с инсулином или ИФР-1 в клетках теки обусловлен его способностью увеличивать чувствительность тканей к инсулину. Учитывая, что при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) в большинстве случаев наблюдается сочетание избыточной массы тела или ожирения с ановуляцией, в нескольких исследованиях изучалось изменение плазменной концентрации адипонектина при этом заболевании. Метаанализ данных исследований продемонстрировал, что при СПКЯ наблюдается статистически значимое снижение концентрации адипонектина в плазме крови [74]. Выявлено, что концентрации адипонектина были связаны с чувствительностью к инсулину; выраженная ИР у пациенток ассоциирована с более низкими концентрациями адипонектина. Кроме того, у женщин с СПКЯ концентрации адипонектина отрицательно коррелируют с концентрациями тестостерона, холестерина, триглицеридов, глюкозы и диастолическим артериальным давлением [7, 38].

ФНО- $\alpha$  продуцируется многими типами клеток, включая макрофаги, лимфоциты и адипоциты [75]. Макрофаги, число которых увеличивается при ожирении, являются основным источником ФНО- $\alpha$  [46]. Кроме того, показано, что половые стероиды могут влиять на синтез ФНО- $\alpha$ . В исследовании, проведенном S. Blum и V. Muller (2009 г.) [8], выявлено, что уровень ФНО- $\alpha$  значительно увеличивается в период ранней постменопаузы по сравнению с более молодыми женщинами и снижается в ответ на лечение эстрогенами. Одним из механизмов ИР при ожирении может быть ингибирование ФНО- $\alpha$  передачи сигналов инсулина [53]. ФНО- $\alpha$  препятствует секреции инсулина путем ингибирования активности тирозинкиназы и фосфорилирования субстрата инсулинового рецептора 1 [51]. Кроме того, ФНО- $\alpha$  снижает секрецию адипонектина адипоцитами и подавляет экспрессию GLUT-4 транспортеров глюкозы и рецепторов инсулина [76]. В нескольких исследованиях было показано: ФНО- $\alpha$  уменьшает секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) и ЛГ, что влияет на стероидогенез в яичниках [5].

Резистин представляет собой полипептид, который секретируется преимущественно преадипоцитами и в меньшей степени – зрелыми адипоцитами абдоминальной локализации. Резистин регулирует гомеостаз глюкозы и чувствительность к инсулину [78]. Он вовлечен в метаболизм глюкозы на разных уровнях: от ингибирования транспортеров глюкозы и блокады внутриклеточной сигнализации инсулина до стимуляции синтеза глюкозы печенью [67]. Несмотря на активное изучение, роль резистина в патогенезе ожирения и ИР остается недостаточно ясной – в настоящее время данный гормон рассматривается в качестве регулятора адипогенеза, поскольку он ингибирует дифференцировку первичных преадипоцитов в адипоциты [13, 79].

Экспрессия мРНК резистина была выявлена в гипофизе и гипоталамусе. Его концентрации в гипофизе очень низки

при рождении и увеличиваются в период полового созревания, тогда как экспрессия клетками гипоталамуса практически постоянна в течение жизни [47]. В гипоталамусе клетки, синтезирующие резистин, располагаются рядом с нейронами, участвующими в регуляции пищевого поведения, что обусловлено ролью резистина в центральной регуляции голода. Несмотря на большое количество проведенных исследований, статистически значимых изменений концентрации резистина у женщин с ожирением и нарушением репродуктивной функции к настоящему времени выявлено не было [79].

В последние годы активно изучается влияние грелина на репродуктивную функцию женщин. Этот гормон представляет собой пептид из 28 аминокислот, секретируемый в желудке и в значительной степени контролирующей пищевое поведение и энергетический гомеостаз. Грелин оказывает орексигенный эффект с помощью прямого воздействия на центры, регулирующие аппетит, в головном мозге после прохождения через гематоэнцефалический барьер [66]. Кроме того, рецепторы грелина экспрессируются на афферентных волокнах блуждающего нерва. Таким образом, стимулирующее влияние данного гормона на потребление пищи может быть опосредовано активацией парасимпатической нервной системы [4].

Известно, что грелин стимулирует секрецию гормона роста, инсулина, пролактина и адренкортикотропного гормона [61]. Кроме того, грелин влияет на многие физиологические процессы, такие как сон, моторика желудка, регулирует деятельность сердечно-сосудистой системы и поведение человека, а также стимулирует пролиферацию и дифференцировку клеток, синтез провоспалительных цитокинов и глюкозы [20, 50]. В нескольких исследованиях также была продемонстрирована роль грелина в регуляции функций женской репродуктивной системы и его влияние на синтез и секрецию половых гормонов гипоталамуса и гипофиза [65, 72].

Полученные к настоящему времени данные о влиянии грелина на секрецию гормонов гипоталамуса и гипофиза весьма противоречивы. Несмотря на то что в большинстве исследований было показано, что грелин уменьшает секрецию ГнРГ и ЛГ, есть исследования, которые продемонстрировали стимулирующий эффект этого гормона на продукцию фолликулостимулирующего гормона и ЛГ [60]. Однако доминирует теория, согласно которой грелин уменьшает секрецию ЛГ косвенно, посредством ингибирования ГнРГ и подавления экспрессии гена KISS1, ответственного за синтез кисспептина, играющего важную роль в регуляции полового созревания [60, 69].

Новые данные убедительно показывают, что грелин и его рецепторы (GHS-R1a и GHS-R1b) присутствуют в тканях яичников млекопитающих. У человека грелин был выявлен в интерстициальных клетках, ооцитах и клетках желтого тела [60]. В связи с этим считается, что грелин играет роль системного и паракринного регулятора развития и созревания фолликулов [31]. В исследованиях *in vitro* показана способность грелина ингибировать стероидогенез в человеческой культуре клеток гранулезы независимо от присутствия хорионического гонадотропина человека путем воздействия на рецепторы ГнРГ [20]. Кроме того, в экспериментах на животных также продемонстрировано ингибирующее влияние грелина на секрецию ИФР-1 и простагландина F клетками гранулезы. С физиологической точки зрения это может быть обусловлено целесообразностью подавления репродуктивной функции в условиях алиментарной недостаточности и голодания [4, 71]. Установлено также антиапоптотическое и пролиферативное действие грелина на ткани яичника [30, 59].

Важно отметить, что грелин и его рецепторы были обнаружены в тканях эндометрия, а также клетках морулы и на более поздних стадиях развития эмбриона [60]. Выявлено, что грелин негативно регулирует жизнеспособность и пролиферацию клеток эмбриона [40, 61]. Эти данные свидетельствуют о том, что высокие уровни грелина могут ингибировать предимплантационное развитие эмбрионов через свои рецепторы. Таким образом, в условиях недостаточного потребления пищи энергетические резервы орга-

низма направляются на реализацию процессов, необходимых для выживания организма [20].

Представленные данные свидетельствуют о целесообразности дальнейшего изучения роли грелина в осуществлении репродуктивной функции.

### **Репродуктивная функция женщины при нарушении жирового обмена**

В настоящее время убедительно показано, что увеличение ИМТ и ожирение ассоциированы с развитием нарушений репродуктивного здоровья, которые включают нарушения менструального цикла, как правило, вследствие ановуляции, бесплодие, развитие гиперпластических процессов эндометрия и онкологических заболеваний [52]. Метаболические нарушения, индуцированные ожирением, приводят к формированию ИР, лежащей в основе таких эндокриннообусловленных патологических состояний, как СПКЯ, сопровождающийся олигоменореей и гиперандрогенией [10]. Однако не всегда ановуляция на фоне ожирения развивается по этому патогенетическому сценарию. Как уже обсуждалось ранее, адипокины оказывают множественные эффекты на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, что приводит к подавлению овуляции и представляет собой еще один возможный механизм, посредством которого ожирение может увеличить риск возникновения нерегулярных менструаций и ановуляции [70].

Абдоминальное ожирение связано с повышенными циркулирующими концентрациями инсулина в плазме крови [55], которые приводят к подавлению печеночного синтеза глобулина, связывающего половые гормоны. Он играет существенную роль в связывании и транспорте гормонов в ткани-мишени, и его снижение обуславливает увеличение фракции свободных биологически активных андрогенов. Кроме того, инсулин повышает ЛГ-опосредованный стероидогенез в клетках теки яичника, что приводит к увеличению синтеза андрогенов в яичниках [29]. Суммой этих процессов является гиперандрогения, оказывающая негативные эффекты на процессы фолликулогенеза. На уровне яичников гиперандрогения способствует активации апоптоза клеток гранулезы. С другой стороны, периферическая конверсия избытка андрогенов в эстрогены в жировой ткани обуславливает развитие гиперэстрогении, что приводит к ингибированию нормальной секреции гонадотропинов и как следствие – нарушению регуляции овуляторной функции яичников [44]. Кроме того, сами андрогены оказывают ингибирующее влияние на синтез глобулина, связывающего половые гормоны, что дополнительно вносит свой вклад в нарушение их обмена.

В многонациональном когортном исследовании, проведенном N.Santoro и B.Lasley (2004 г.) [63], показано, что у женщин с избыточной массой тела статистически значимо чаще наблюдаются нерегулярные менструальные циклы, в связи с чем авторы сделали вывод, что ожирение негативно влияет на функцию желтого тела. В другом перекрестном исследовании с участием 266 женщин с ожирением и нормальной фертильностью у 64,3% отмечался регулярный менструальный цикл, у 21,4% – олигоменорея и у 14,3% – гиперменорея и/или полименорея. Выявлено, что пациентки с олигоменореей имели наибольшую окружность талии, ИМТ и концентрации инсулина в крови по сравнению с женщинами с нормальным менструальным циклом [23].

Ановуляция может быть причиной развития гиперпластических процессов эндометрия, метроррагии и дисфункциональных маточных кровотечений. Длительное воздействие низких концентраций эстрогенов в отсутствие адекватного воздействия прогестерона приводит к стимуляции эндометрия и развитию гиперплазии, а в дальнейшем – кровотечений [2, 49]. Низкие концентрации эстрогенов также являются причиной асинхронной пролиферации эндометрия и наличия в нем одновременно очагов отторжения и пролиферации [75].

Кроме того, выявлено, что ожирение связано с более низкими концентрациями антимюллерова гормона, который секретируется клетками гранулезы яичника и в настоящее время используется в качестве индикатора снижения овариального резерва [17, 18]. Наличие метаболического син-

дрома у женщины может оказывать прямое влияние на качество ооцитов. У женщин с ожирением наблюдается увеличение концентрации С-реактивного белка в фолликулярной жидкости, что указывает на то, что метаболическая среда организма имеет прямое воздействие на процессы фолликулогенеза [30, 36]. Увеличение этого маркера воспаления и оксидативного стресса в фолликулярной жидкости статистически достоверно связано со снижением потенциала развития ооцитов [22, 58]. В свою очередь, нарушения метаболизма у женщины и снижение качества ооцитов может привести к развитию аномалий эмбрионального развития. Плохое качество эмбрионов может быть обусловлено плохим качеством ооцита, однако считается, что состояние эндометрия также может влиять на качество эмбрионов [28]. В исследовании *in vitro* было продемонстрировано, что предимплантационная обработка эмбрионов избыточным количеством пальмитиновой кислоты – жирной кислоты, которая определяется в матке и маточных трубах при ожирении, приводит к аномальной эмбриональной экспрессии рецептора ИФР-1, который отвечает за сигнализацию инсулина в тканях эмбриона. При развитии беременности такими плодами отмечалась высокая частота задержки роста плода, а также метаболического синдрома у потомства [37]. Данные исследования с аналогичной моделью СД типа 2 показали, что эмбриональная ИР ассоциируется с повышенным риском самопроизвольного выкидыша, также авторами выявлено, что метформин, препарат, сенсibiliзирующий к инсулину, значительно снижает этот риск [36]. Важно отметить, что рандомизированные контролируемые исследования, подтверждающие эффективность использования метформина у женщин с ожирением и невынашиванием беременности, отсутствуют [22].

Избыточная масса тела также является значимым фактором риска развития некоторых онкологических заболеваний. У женщин ожирение является фактором риска рака эндометрия, яичников, шейки матки, а также злокачественных опухолей молочной железы [9]. Недавний метаанализ, в который были включены 25 157 женщин с раком яичников, показал, что значительно увеличение риска рака яичников сопровождается увеличением ИМТ [6]. Выявлено, что риск развития рака яичников не меняется в зависимости от других факторов, а также гистологических подтипов рака, за исключением пограничных серозных опухолей. Развитие рака шейки матки также ассоциировано с ожирением. У женщин с избыточной массой тела риск развития рака шейки матки в 2 раза выше (отношение шансов 2,1; 95% доверительный интервал 1,1–3,8) по сравнению с женщинами, которые не страдают ожирением [6]. Кроме того, ожирение является основным фактором риска развития рака эндометрия: установлено, что 30–34% всех случаев данного заболевания наблюдается у пациенток с избыточной массой тела или ожирением [77].

## Заключение

Таким образом, ожирение – одна из наиболее серьезных и актуальных проблем современной медицины. В последние десятилетия выявлено множество факторов, участвующих в патогенезе ожирения, которые оказывают влияние на разные этапы репродуктивного процесса и приводят к неблагоприятным репродуктивным исходам у женщин. Тем не менее современные исследования зачастую демонстрируют противоречивые и неоднозначные результаты, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований.

## Литература

1. Косыгина АВ. Новое в патогенезе ожирения: адипокины – гормоны жировой ткани. *Проблемы эндокринологии*. 2009; 55 (1): 44–50.
2. Манухин ИБ, Геворкян МА, Чагай НБ. Ановуляция и инсулино-резистентность. М., 2006.
3. Мельниченко ГА, Романцова ТИ. Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика. М.: МИА, 2004.
4. Angelidis G, Dafopoulos K, Messini CI et al. Ghrelin: new insights into female reproductive system-associated disorders and pregnancy. *Reprod Sci* 2012; 19 (9): 903–10.
5. Badman MK, Flier JS. The adipocyte as an active participant in energy balance and metabolism. *Gastroenterology* 2007; 132: 2103–15.

6. Beral VC. Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. *PLoS Med* 2012; 9: 100–20.
7. Bik W, Baranowska-Bik A, Wolinska-Witort E et al. The relationship between metabolic status and levels of adiponectin and ghrelin in lean women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23 (6): 325–31.
8. Blum CA, Muller B, Huber P et al. Low-grade inflammation and estimates of insulin resistance during the menstrual cycle in lean and overweight women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 90: 3230–5.
9. Boeing H. Obesity and cancer – the update 2013. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2013; 27: 219–27.
10. Bobler H, Moksabagundam S, Winters SJ. Adipose tissue and reproduction in women. *Fertil Steril* 2010; 94 (3): 795–825.
11. Brinkoetter M, Magkos F, Vamvini M et al. Leptin treatment reduces body fat but does not affect lean body mass or the myostatin-follistatin-activin axis in lean hypoleptinemic women. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 301 (1): 99–104.
12. Budak E, Fernandez Sanchez M, Bellver J et al. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. *Fertil Steril* 2006; 85: 1563–81.
13. Burnett MS, Devaney JM, Adenika RJ et al. Cross-sectional associations of resistin, coronary heart disease, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (1): 64–8.
14. Campos DB, Palin MF, Bordignon V et al. The 'beneficial' adipokines in reproduction and fertility. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32 (2): 223–31.
15. Cervero A, Horcajadas JA, Dominguez F et al. Leptin system in embryo development and implantation: a protein in search of a function. *Reprod Biomed Online* 2005; 10 (2): 217–23.
16. Chabrolle C, Tosca L, Rame C et al. Adiponectin increases insulin-like growth factor 1-induced progesterone and estradiol secretion in human granulosa cells. *Fertil Steril* 2009; 92 (6): 1988–96.
17. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA. A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63 (1): 78–86.
18. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA. Diet and lifestyle in the prevention of ovulatory disorder infertility. *Obstetrics and gynecology* 2007; 110 (5): 1050–8.
19. Cbou SH, Mantzoros C. 20 years of leptin: role of leptin in human reproductive disorders. *J Endocrinol* 2014; 223 (1): 49–62.
20. Cominos AN, Jayasena CN, Dbillo WS. The relationship between gut and adipose hormones, and reproduction. *Hum Reprod Update* 2014; 20 (2): 153–74.
21. Craig JA, Zhu H, Dyce PW et al. Leptin enhances porcine preimplantation embryo development *in vitro*. *Mol Cell Endocrinol* 2005; 229 (1–2): 141–7.
22. Crujeiras AB, Casanueva FF. Obesity and the reproductive system disorders: epigenetics as a potential bridge. *Hum Reprod Update* 2014; 34 (5): 123–36.
23. De Pergola G, Tartagni M, d'Angelo F et al. Abdominal fat accumulation, and not insulin resistance, is associated to oligomenorrhea in non-hyperandrogenic overweight/obese women. *J Endocrinol Invest* 2009; 32 (2): 98–101.
24. Donato Jr J, Cravo RM, Frazao R et al. Hypothalamic sites of leptin action linking metabolism and reproduction. *Neuroendocrinology* 2011; 93 (1): 9–18.
25. Dos Santos E, Pecquery R, de Mazancourt P. Adiponectin and reproduction. *Vitam Horm* 2012; 90: 187–209.
26. Fain JN, Buehrer B, Babouth SW et al. Comparison of messenger RNA distribution for 60 proteins in fat cells vs the nonfat cells of human omental adipose tissue. *Metabolism* 2008; 57: 1005–15.
27. Fietta P. Focus on leptin, a pleiotropic hormone. *Minerva Med* 2005; 96: 65–75.
28. Fischer-Posovszky P, Wabitsch M, Hochberg Z. Endocrinology of adipose tissue – an update. *Horm Metab Res* 2007; 39: 314–21.
29. Freeman EW, Gracia CR, Sammel MD et al. Association of anti-müllerian hormone levels with obesity in late reproductive-age women. *Fertil Steril* 2007; 87 (1): 101–6.
30. Galliano D, Bellver J. Female obesity: short- and long-term consequences on the offspring. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29 (7): 626–31.
31. Garcia MC, Lopez M, Alvarez CV. Role of ghrelin in reproduction. *Reproduction* 2007; 133 (3): 531–40.
32. Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines – novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 505–28.
33. Hausman GJ, Barb CR, Lents CA. Leptin and reproductive function. *Biochimie* 2012; 94 (10): 2075–81.
34. Heidemann C, Sun Q, van Dam RM et al. Total and high-molecular weight adiponectin and resistin in relation to the risk for type 2 diabetes in women. *Ann Intern Med* 2008; 149 (5): 307–16.
35. Hirschberg AL. Polycystic ovary syndrome, obesity and reproductive implications. *Womens Health (Lond Engl)* 2009; 5 (5): 529–40.
36. Jungheim ES, Moley KH. The impact of type 1 and type 2 diabetes mellitus on the oocyte and the preimplantation embryo. *Seminars in reproductive medicine* 2008; 26 (2): 186–95.
37. Jungheim ES, Travieso JL, Carson KR. Obesity and reproductive function. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2012; 39 (4): 479–93.
38. Jungheim ES, Travieso JL, Hopeman MM. Weighing the impact of obesity on female reproductive function and fertility. *Nutr Rev* 2013; 71: 3–8.

39. Kelesidis T, Mantzoros CS. The emerging role of leptin in humans. *Pediatr Endocrinol Rev* 2006; 3: 239–48.
40. Lorenzi T, Meli R, Marzioni D et al. Ghrelin: a metabolic signal affecting the reproductive system. *Cytokine Growth Factor Rev* 2009; 20: 137–52.
41. Mantzoros CS. Leptin in relation to the lipodystrophy-associated metabolic syndrome. *Diabetes Metab J* 2012; 36 (3): 181–9.
42. Mantzoros CS, Magkos F, Brinkoetter M et al. Leptin in human physiology and pathophysiology. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2011; 301 (4): 567–84.
43. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50 (9): 1511–25.
44. Metwally M, Li TC, Ledger WL. The impact of obesity on female reproductive function. *Obes Rev* 2007; 8 (6): 515–23.
45. Michalakis K, Mintziori G, Kaprara A. The complex interaction between obesity, metabolic syndrome and reproductive axis: a narrative review. *Metabolism* 2013; 62 (4): 457–78.
46. Mitchell M, Armstrong DT, Robker RL. Adipokines: implications for female fertility and obesity. *Reproduction* 2005; 130: 583–97.
47. Morash BA, Ur E, Wiesner G et al. Pituitary resistin gene expression: effects of age, gender and obesity. *Neuroendocrinology* 2004; 79 (3): 149–56.
48. Moreno-Aliaga MJ, Lorente-Cebrian S, Martinez JA. Regulation of adipokine secretion by n-3 fatty acids. *Proc Nutr Soc* 2010; 69 (3): 324–32.
49. Motta AB. The role of obesity in the development of polycystic ovary syndrome. *Curr Pharm Des* 2012; 18 (17): 2482–91.
50. Muccioli G, Lorenzi T, Lorenzi M. Beyond the metabolic role of ghrelin: a new player in the regulation of reproductive function. *Peptides* 2011; 32 (12): 2514–21.
51. O'Brien SM, Fitzgerald P, Scully P et al. Impact of gender and menstrual cycle phase on plasma cytokine concentrations. *Neuroimmunomodulation* 2007; 14: 84–90.
52. Obesity and reproduction: an educational bulletin. *Fertil Steril* 2008; 90 (Suppl. 5): 21–9.
53. Ogbuji QC. Obesity and reproductive performance in women. *Afr J Reprod Health* 2010; 14 (3): 143–51.
54. Ouchi N, Shibata R, Walsb K. Cardioprotection by adiponectin. *Trends Cardiovasc Med* 2006; 16 (5): 141–6.
55. Payette C, Blackburn P, Lamarche B et al. Sex differences in postprandial plasma tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin-6, and C-reactive protein concentrations. *Metabolism* 2009; 58 (11): 1593–601.
56. Petzel M. Action of leptin on bone and its relationship to menopause. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2007; 151 (2): 195–9.
57. Pisto P, Ukkola O, Santaniemi M et al. Plasma adiponectin – an independent indicator of liver fat accumulation. *Metabolism* 2011; 60 (11): 1515–20.
58. Purcell SH, Moley KH. The impact of obesity on egg quality. *J Assist Reprod Genet* 2011; 28 (6): 517–24.
59. Rak-Mardyla A. Ghrelin role in hypothalamus-pituitary-ovarian axis. *J Physiol Pharmacol* 2013; 64 (6): 695–704.
60. Repaci A, Gambineri A, Pagotto U. Ghrelin and reproductive disorders. *Mol Cell Endocrinol* 2011; 340 (1): 70–9.
61. Roa J, Tena-Sempere M. Connecting metabolism and reproduction: Roles of central energy sensors and key molecular mediators. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 45: 128–43.
62. Sanchez-Garrido MA, Tena-Sempere M. Metabolic control of puberty: roles of leptin and kisspeptins. *Horm Behav* 2013; 64: 187–94.
63. Santoro N, Lasley B, McConnell D et al. Body size and ethnicity are associated with menstrual cycle alterations in women in the early menopausal transition: the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) Daily Hormone Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89 (6): 2622–31.
64. Savopoulos C, Michalakis K, Apostolopoulou M et al. Adipokines and stroke: a review of the literature. *Maturitas* 2011; 70 (4): 322–7.
65. Sirotkin AV, Pavlova S, Tena-Sempere M et al. Food restriction, ghrelin, its antagonist and obestatin control expression of ghrelin and its receptor in chicken hypothalamus and ovary. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2013; 164: 141–53.
66. Stengel A, Tache Y. Ghrelin – a pleiotropic hormone secreted from endocrine  $\alpha/a$ -like cells of the stomach. *Front Neurosci* 2012; 6: 24.
67. Stoffkova A. Resistin and visfatin: regulators of insulin sensitivity, inflammation and immunity. *Endocr Regul* 2010; 44 (1): 25–36.
68. Sturm R, An R. Obesity and economic environments. *CA Cancer J Clin* 2014; 64 (5): 337–50.
69. Szczepankiewicz D, Skrzypski M, Pruszyńska-Oszmalek E et al. Importance of ghrelin in hypothalamus-pituitary axis on growth hormone release during normal pregnancy in the rat. *J Physiol Pharmacol* 2010; 61: 443–9.
70. Taylor PD, Samuelsson AM, Poston L. Maternal obesity and the developmental programming of hypertension: a role for leptin. *Acta Physiol (Oxf)* 2014; 210 (3): 508–23.
71. Tena-Sempere M. Ghrelin and reproduction: ghrelin as novel regulator of the gonadotropic axis. *Vitam Horm* 2008; 77: 285–300.
72. Tena-Sempere M. Ghrelin, the gonadal axis and the onset of puberty. *Endocr Dev* 2013; 25: 69–82.
73. Tomas E, Tsao TS, Saba AK et al. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99 (25): 16309–13.
74. Toulis KA, Goulis DG, Farmakiotis D et al. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009; 15 (3): 297–307.
75. Trujillo ME, Scherer PE. Adipose tissue-derived factors: impact on health and disease. *Endocr Rev* 2006; 27: 762–78.
76. Tzanavari T, Giannogonas P, Karalis KP. TNF- $\alpha$  and obesity. *Curr Dir Autoimmun* 2010; 11: 145–56.
77. Webb PM. Obesity and gynecologic cancer etiology and survival. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2013; 33: 222–8.
78. Yamauchi J, Osawa H, Takasuka T et al. Serum resistin is reduced by glucose and meal loading in healthy human subjects. *Metabolism* 2008; 57 (2): 149–56.
79. Zhang J, Zhou L, Tang L et al. The plasma level and gene expression of resistin in polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27 (12): 982–7.