

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И БЕСПЛОДИЕ

Олтиева Малохат, Алиева Дильфуза

*Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр акушерства и гинекологии, Ташкент, Узбекистан*

Метаболический синдром (МС) представляет собой группу состояний, оказывающих негативное влияние на здоровье человека в целом. Его распространенность быстро растет во всем мире и совпала с глобальным снижением рождаемости и потенциала фертильности. Этот обзор направлен на рассмотрение этого наблюдения путем изучения взаимосвязи между метаболическим синдромом и женским репродуктивным здоровьем. Было изучено влияние ожирения, дислипидемии, гипертензии и резистентности к инсулину на женскую фертильность, и были описаны подтверждающие данные, объясняющие патофизиологию дисфункции с каждым компонентом метаболического синдрома. Принятие здорового образа жизни, по-видимому, является единственным наиболее важным вмешательством для предотвращения нежелательных последствий метаболического синдрома для здоровья и фертильности женщин.

Ключевые слова: бесплодие, женщины, метаболический синдром, ожирение.

Metabolic syndrome (MS) is a group of conditions that have a negative impact on human health in general. Its prevalence is rapidly increasing worldwide and has coincided with a global decline in fertility and fertility potential. This review aims to address this observation by examining the relationship between metabolic syndrome and women's reproductive health. The impact of obesity, dyslipidemia, hypertension, and insulin resistance on female fertility has been studied, and supporting data has been described to explain the pathophysiology of dysfunction with each component of the metabolic syndrome. Adopting a healthy lifestyle appears to be the single most important intervention to prevent the unwanted effects of metabolic syndrome on women's health and fertility.

Key words: infertility, women, metabolic syndrome, obesity.

Metabolik sindrom (MS) umuman inson salomatligiga salbiy ta'sir ko'rsatadigan kasalliklar guruhidir. Uning tarqalishi butun dunyo bo'ylab tez sur'atlar bilan o'sib bormoqda va tug'ilish va tug'ilish salohiyatining global pasayishi bilan bir vaqtga to'g'ri keldi. Ushbu sharh metabolik sindrom va ayollarning reproduktiv salomatligi o'rtasidagi munosabatlarni o'rganish orqali ushbu kuzatuvni hal qilishga qaratilgan. Semizlik, dislipidemiya, gipertenziya va insulin qarshiligining ayollarning tug'ilish qobiliyatiga ta'siri o'rganildi va metabolik sindromning har bir komponenti bilan disfunktsiyaning patofiziologiyasini tushuntirish uchun qo'llab-quvvatlovchi ma'lumotlar tasvirlangan. Sog'lom turmush tarzini qabul qilish metabolik sindromning ayollar salomatligi va tug'ilish qobiliyatiga kiruvchi ta'sirining oldini olish uchun yagona eng muhim chora bo'lib ko'rinadi.

Kalit so'zlar: bepushtlik, ayollar, metabolik sindrom, semirish.

Бесплодие характеризуется отсутствием зачатия после более чем одного года незащищенного полового акта. Примерно каждая шестая пара во всем мире страдает бесплодием, что также приводит к снижению качества жизни. Среди бесплодных пар 50 % были вызваны женскими факторами, 20 % — мужскими факторами и 30 % — необъяснимыми факторами [3].

Метаболический синдром (МС) состоит из совокупности метаболических нарушений, включая гипертонию, дислипидемию, абдоминальное ожирение и резистентность к инсулину или непереносимость глюкозы. Несмотря на связь между метаболическим синдромом и проблемами со здоровьем, его влияние на репродуктивную функцию человека еще предстоит обсудить [10]. Во-первых, как типичные характеристики метаболического синдрома, ожирение, дислипидемия и резистентность к инсулину, как полагают, оказывают неблагоприятное влияние на репродуктивную функцию самок из-за нарушения рецептивности эндометрия и скомпрометированного развития эмбриона [20,22]. Во-вторых, МС имеет относительно высокое совпадение эндокринного синдрома с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ). Бесплодие и кардиометаболические нарушения чаще встречаются при СПКЯ, частота которого у женщин составляет 5–15% [1]. Однако исследование продемонстрировало, что бесплодные женщины имели более высокий уровень холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и индекса массы тела, но артериальное давление, инсулин натощак, резистентность к инсулину и уровень глюкозы натощак не показали существенной разницы между фертильными и бесплодными женщинами []. Рассматривая МС как набор этих клинических состояний, результаты еще больше запутали нас в отношении связи между МС и женской репродуктивной функцией.

Метаболические факторы риска, такие как ожирение, считаются основными препятствиями для женской фертильности.

Хроническое бесплодие ложится психологическим и социальным бременем на женщин, поскольку бесплодие нарушает социальные гендерные роли. Хотя ожидается, что в будущем распространенность ожирения среди женщин возрастет, значение метаболического статуса для фертильности все еще недооценивается. Тем не менее, оценка метаболических факторов риска имеет большое значение для понимания нарушений фертильности и улучшения лечения бесплодия. В этом описательном обзоре обсуждаются ассоциации метаболических факторов риска (например, ожирение, триада спортсменок оксидативный стресс) со значительным бесплодием.

Как составной синдром, МС выводится в связи с развитием репродуктивной функции человека с учетом составляющих его нарушений. Предыдущие исследования продемонстрировали отрицательную корреляцию между метаболическим синдромом и уровнем тестостерона в крови, в то время как она была положительно связана с уровнем эстрогена [5,21]. Однако влияние метаболического синдрома на репродуктивную

функцию и другие половые гормоны до сих пор остается спорным и не имеет четкого освещения. Таким образом, этот мета анализ был направлен на выяснение влияния метаболического синдрома на репродуктивную функцию и половые гормоны.

В последнее время считается, что патогенез женского бесплодия не ограничивается эндокринной или репродуктивной системами. Кроме того, было обнаружено, что женское бесплодие совпадает с несколькими нарушениями обмена веществ [6]. Бесплодные женщины имеют более высокую частоту гиперлипемии и подвергаются высокому риску артериальной гипертензии беременных после искусственного оплодотворения [32]. Механизм до сих пор не светится. Исследование показало повышение уровня липолиза в фолликулярной жидкости у пациентов с метаболическим синдромом, а также повышенный уровень липопротеинов низкой плотности, триглицеридов и холестерина. Это может привести к изменению развития эмбриона [7,23]. Все больше данных свидетельствует о связи между метаболическим синдромом и женским бесплодием. Однако это сбивает с толку ограничение размера выборки и непоследовательность в методах измерения. В этом мета анализе мы обнаружили более высокий уровень тестостерона только у женщин с метаболическим синдромом. Сообщалось о высоком уровне тестостерона в связи с женским бесплодием [9]. Из-за отсутствия соответствующих исследований нам не удалось изучить влияние метаболического синдрома на женские репродуктивные клетки.

В некоторых исследованиях рассматривалась возможная связь между репродуктивной токсичностью и воздействием АФК или их химических источников [2]. Повышенные уровни АФК непосредственно повреждают ооциты и ДНК сперматозоидов и вызывают апоптоз сперматозоидов [16]. В мужской репродуктивной системе АФК нарушают целостность ДНК сперматозоидов и способствуют перекисному окислению липидов [12]. Биологические мембраны, такие как сперматозоиды, особенно уязвимы к действию АФК [4]. Чрезмерная продукция АФК в половых путях может как нарушать текучесть плазматической мембраны сперматозоидов, так и целостность ДНК в ядре сперматозоидов, что может привести к дисфункции сперматогенеза и токсическим эффектам на сперматозоиды, вызывая перекисное окисление липидов мембраны сперматозоидов [13]. Такое перекисное окисление оказывает пагубное влияние и приводит к серьезным патологическим изменениям и бесплодию.

Репродукция строго контролируется гипоталамо-гипофизарно-гонадной осью [4]. Репродуктивные системы реагируют на гормональные сигналы гипофиза, который, в свою очередь, контролируется гормонами, вырабатываемыми в гипоталамусе [31]. Прерывание этих процессов при любом функциональном событии у любого пола приводит к нарушению фертильности, включая дисгенезию гонад, аменорею, преждевременную недостаточность яичников [5]. Репродуктивная физиология млекопитающих в

первую очередь регулируется гонадотропинами, лютеинизирующим гормоном (ЛГ) и фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ), секретлируемыми передней долей гипофиза, которые действуют на гонады для выработки половых стероидов [11]. Эти гипофизарные гормоны, в свою очередь, усиливают пролиферацию фолликулярных клеток и выработку эстрогенов (главным образом эстрадиола) путем катаболизма холестерина в яичниках [8].

Антиоксидантная система играет важную роль в защите репродуктивных и других биологических тканей ниже критического порога АФК, предотвращая негативное влияние на репродукцию [14]. Травяные препараты, содержащие антиоксиданты, снижают уровень АФК, защищая зародышевые клетки от ОС-опосредованного апоптоза [6]. Их можно использовать в качестве дополнительных, альтернативных лекарств для стимуляции беременности [15].

Основными причинами женского бесплодия в западных обществах являются нарушения овуляции, проблемы с маточными трубами и хронический эндометриоз. Те же основные патофизиологические причины могут быть причиной так называемого «идиопатического бесплодия», когда причина бесплодия неизвестна. Распространенность идиопатического бесплодия у женщин колеблется от 8% до 37%. Метаболические факторы риска могут способствовать пониманию идиопатического бесплодия у женщин и, таким образом, снижению доли необъяснимого бесплодия у женщин.

Взаимодействие метаболических факторов риска, таких как ожирение и триада спортсменок (расстройство пищевого поведения, аменорея и остеопороз), с исходами бесплодия находится в центре внимания этого описательного обзора. Цель этого обзора — лучше понять взаимосвязь между специфическими для женщин причинами бесплодия и тем, как они могут усугубляться метаболическими факторами риска. Будет обсуждаться роль как ожирения, так и триады спортсменок в женском бесплодии, включая влияние окислительного стресса через повышенные уровни активных форм кислорода (АФК) в качестве опосредующей переменной. Предыдущие исследования, посвященные взаимосвязи между факторами риска и нарушениями бесплодия, имели небольшой размер выборки и низкую статистическую мощность. Следовательно, этот описательный обзор женской точки зрения на метаболические факторы риска и нарушения фертильности разделен на три раздела. Во-первых, обзор двух основных нарушений бесплодия – синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) и эндометриоза – представлен для того, чтобы представить тему основных нарушений бесплодия у женщин. Далее на основе описательного обзора литературы обсуждаются связи между метаболическими факторами риска, связанными с ожирением, и триадой спортсменок с бесплодием. Наконец, обсуждается окислительный стресс как маркер неблагоприятных факторов образа жизни, способствующих

бесплодию и ожирению, поскольку до настоящего времени этому не уделялось должного внимания в исследованиях метаболических факторов риска и бесплодия.

Ожирение и бесплодие

Бесплодие — это отсутствие беременности, несмотря на регулярные незащищенные половые контакты через год или терапевтическую донорскую инсеминацию у женщин до 35 лет и через 6 месяцев у женщин 35 лет и старше. Это одно из наиболее частых заболеваний репродуктивной системы в развивающихся странах. Хотя многие повторнородящие женщины с ожирением могут забеременеть, несмотря на их ожирение, среди женщин с ожирением отмечается повышенная распространенность бесплодия.

Исследования показали, что продолжительность, необходимая для достижения спонтанной беременности, увеличивается, а частота наступления беременности снижается у женщин с ожирением, в том числе у женщин с нормальным овуляторным ожирением. В нескольких исследованиях было обнаружено, что риск бесплодия у женщин с ожирением в три раза выше, чем у женщин без ожирения, и их фертильность, по-видимому, снижается как при естественном, так и при искусственном зачатии [28,32]. Было показано, что вероятность беременности снижается на 5% на единицу ИМТ, превышающую 29 кг/м². Связь между ожирением и более низкой рождаемостью была показана в нескольких исследованиях, и было показано, что ожирение в раннем взрослом возрасте изменяет репродуктивные функции. У этих женщин повышен риск менструальных проблем и бесплодия [16]. Ожирение вызывает бесплодие различными путями, включая нарушение развития фолликулов яичников, качественное и количественное развитие ооцита, оплодотворение, развитие эмбриона и имплантацию [24]. Взаимодействие между ожирением и плодовитостью до конца не изучено. Похоже, что точной причиной бесплодия является длительная ановуляция из-за гиперандрогении. Что ановуляторное бесплодие было выше у пациенток с избыточной массой тела и ожирением, у которых ИМТ превышал 26,9 кг/м². Ожирение влияет на ось HPG за счет увеличения уровня свободных эстрогенов из-за увеличения превращения андрогенов в эстрогены в жировой ткани. Повышенный уровень эстрогена вызывает снижение уровня ГнРГ посредством отрицательной обратной связи. Таким образом, пораженная ось ГнРГ вызывает нерегулярные или ановуляторные циклы. У женщин с избыточным весом и ожирением чаще наблюдаются нарушения менструальной функции и ановуляция. Что менструальные нарушения в четыре раза чаще встречаются у женщин с ожирением. Обнаружили, что эта заболеваемость в 3,1 раза выше у женщин с ожирением. Несколько исследований показали связь между ановуляторным бесплодием и ожирением [19].

Как упоминалось выше, ановуляция также является результатом воздействия гиперинсулинемии, резистентности к инсулину и гиперандрогении на стероидогенез и яичники. Другой ситуацией, связанной с

ановуляцией и ожирением, является СПКЯ. До 35-60% пациентов с СПКЯ страдают ожирением, а нарушения менструального цикла, ановуляция и бесплодие чаще встречаются у этих пациентов с ожирением, чем у пациентов с СПКЯ без ожирения [17]. Гиперинсулинемия и резистентность к инсулину были обнаружены у большого числа пациентов с СПКЯ с ожирением или без него. Однако в некоторых исследованиях сообщалось о снижении фертильности у женщин с избыточным весом и ожирением с регулярными менструациями [25]. Эти данные свидетельствуют о том, что-либо ановуляция продолжается, несмотря на регулярные менструации, либо комбинация возможных неблагоприятных эффектов повышенного уровня андрогенов на эндометрий и развивающиеся ооциты и неблагоприятные эффекты повышенного уровня циркулирующего лептина на гранулезные и тека-клетки приводят к бесплодию.

Синдром поликистоз яичников

Регуляторный дисбаланс между репродукцией и обменом веществ, вызванный такими расстройствами, как СПКЯ (при котором симптомы обусловлены повышенным уровнем андрогенов), часто приводит к дисфункции яичников и увеличивает риск сердечно-сосудистых и метаболических нарушений у женщин. СПКЯ представляет собой сложное и многогранное эндокринное заболевание у женщин репродуктивного возраста, поражающее примерно 2–20%, в зависимости от клинических критериев включения. СПКЯ влияет на различные аспекты жизни женщины, такие как эстетика, репродукция, обмен веществ, психологическое благополучие и сексуальность [9]. Наиболее важными факторами риска СПКЯ у взрослых женщин являются диабет 1 или 2 типа и гестационный диабет. Инсулин резистентность встречается у 50–70% женщин с СПКЯ и приводит к ряду сопутствующих заболеваний, включая метаболический синдром, гипертензию, дислипидемию, непереносимость глюкозы и диабет. Исследования показывают, что женщины с СПКЯ с большей вероятностью имеют повышенный показатель кальция в коронарных артериях и увеличенную толщину комплекса интима-медиа сонных артерий, которые являются предикторами субклинического атеросклероза и других сердечно-сосудистых событий [29]. Психические расстройства, включая депрессию, тревогу, биполярное расстройство, пьянство и расстройства пищевого поведения, также чаще встречаются у женщин с СПКЯ.

Эндометриоз

Еще одним заболеванием, оказывающим негативное влияние на репродуктивную функцию, является эндометриоз, состояние, при котором образуются специфические тканевые спайки вне матки, часто в яичниках и фаллопиевых трубах. Распространенность эндометриоза, о которой сообщалось в исследованиях в общей популяции, колебалась примерно от 1% до 10%, обычно в конце репродуктивного периода, но до менопаузы, в возрасте от 35 до 50 лет. Некоторые исследования обнаружили обратную связь

между индексом массы тела (ИМТ) и эндометриозом, а также снижение частоты эндометриоза 1 стадии у женщин с ожирением [21]. Следовательно, у женщин с ожирением относительный риск эндометриоза был ниже по сравнению с женщинами с нормальным весом (18,5–24,9 кг/м²). С другой стороны, противоположные результаты также предполагают смешанные результаты. Таким образом, роль ИМТ в причине или следствии эндометриоза остается неясной. Однако ИМТ можно использовать для подклассификации эндометриоза. Эстрогены оказывают различное функциональное влияние на обмен веществ у женщин, включая регуляцию висцерального распределения жировой массы, пролиполитическую (способность расщеплять жир) активность и антилипогенную (способность расщеплять жир) активность в адипоцитах, а также активность β -клеток поджелудочной железы, который участвует в развитии резистентности к инсулину [18].

Бесплодие и окислительный стресс

АФК способствуют воспалению и являются одной из причин бесплодия [5,17]. Длительный высокий окислительный стресс и хроническое воспаление влияют на репродуктивную систему. Продукты перекисного окисления липидов в яйцках определяли путем измерения малонового диальдегида (МДА) [30]. Повышенный уровень МДА свидетельствует о тяжелых окислительных повреждениях и может вызывать бесплодие. Повышенный уровень TNF- α является индикатором воспаления [18]. *Ядерный фактор каппа-легкая цепь-энхансер активированных В-клеток* (NF - κ B) известен как важный медиатор воспаления. Экспрессия NF- κ B приводит к клеточной дисфункции и гибели клеток. Активация NF- κ B окислительным стрессом стимулирует про воспалительную реакцию, активацию эндотелина и апоптоз. Провоспалительные цитокины, такие как IL-6 и TNF- α , усиливают экспрессию супрессии или цитокиновой сигнализации 3 (SOCS3), вовлеченной в опосредованную воспалением резистентность к инсулину в печени и адипоцитах. Семенник представляет собой высокопродуктивную ткань с системой быстрого клеточного обновления, богатой полиненасыщенными жирными кислотами и ферментами, удаляющими АФК, с низкой концентрацией в плазмалемме сперматозоидов, и по этим причинам он становится легкой мишенью для радиационно-индуцированного повреждения, опосредованного свободными радикалами [16]. Патогенные бактерии вызывают воспаление и гистопатологические изменения в эндометрии и нарушают инволюцию матки, овуляцию и выживание эмбриона [13]. Бактериальный эндометрит связан с комплексным сигнальным процессом толл-подобного рецептора 4 (TLR-4) и секрецией хемокинов и цитокинов, включая фактор некроза опухоли (TNF- α), интерлейкин 1A и 6 (IL 1A и IL6). TNF- α и IL1A стимулируют экспрессию генов мощных хемотаксических факторов (IL-8), моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1) и молекул адгезии на эндотелиальных клетках сосудов, что приводит к рекрутированию PMN в очаг воспаления и последующей мобилизации

нейтрофилов. путем фагоцитоза проникающих в просвет матки возбудителей. Клетки эндометрия экспрессируют TLR-4 для распознавания липополисахаридного эндотоксина грамотрицательных бактерий, что приводит к секреции IL-6, IL-8 и простагландина E2.

Экстракт растений и бесплодие

Некоторые растительные экстракты и чистые молекулы растительного происхождения продемонстрировали свои защитные эффекты при различных типах заболеваний, в том числе тех, которые поражают репродуктивную систему [30]. Недавние исследования показали, что введение растительных экстрактов улучшает параметры спермы, андрогенный статус, индекс фертильности и оказывает положительное влияние на качество спермы у мужчин [26]. У женщин фитотерапия влияет на молекулярный механизм и предотвращает эстроген-зависимую гиперплазию эндометрия, улучшая дисфункцию яичников, фолликулы яичников и повышая рецептивность эндометрия [28]. Кроме того, травяная терапия, воздействующая на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, может влиять на репродуктивную физиологию и улучшать некоторые проблемы бесплодия [14]. Гонадотропное действие экстрактов характеризовалось следующими биологическими показателями: увеличением массы яичника и матки; индукция овуляции; повышение уровня эстрадиола, прогестерона, белка; снижение уровня холестерина и т. д. [32]. Антимутатогенные или защитные эффекты приписываются многим классам фитосоединений, в основном флавоноидам и фенольным соединениям. Природные антиоксиданты со способностью поглощать свободные радикалы привлекли большое внимание как потенциальные средства для лечения окислительного стресса и аномальных функций гормонов [8]. Антиоксиданты могут напрямую уничтожать АФК, инактивировать их и устранять повреждения. Кроме того, они показали разнообразную биологическую активность, обусловленную их способностью имитировать действие эндогенного эстрогена, ингибировать действие гормонов и модулировать выработку гормонов [23,25]. Антиоксидантная способность фенольных соединений, флавоноидов и пищевых продуктов, богатых этими соединениями, неоднократно демонстрировалась в различных системах *in vitro* и *in vivo*. В этом настоящем исследовании мы стремились изучить эффекты и механизмы воздействия различных растительных экстрактов и натуральных продуктов на репродуктивную систему. Большое количество растений использовалось для лечения бесплодия на протяжении тысячелетий по всему миру. Кроме того, было обнаружено, что многочисленные натуральные продукты, в том числе растительные экстракты, обладают потенциальными эффектами в отношении изменения репродуктивной активности как у мужчин, так и у женщин. Натуральные продукты происходят из растений, животных и грибов, и их формы варьируются от соединений, экстрактов, а также до многочисленных формул. Исследования обнаружили структурные и функциональные

улучшения в репродуктивной системе при выявлении конкретных механизмов воздействия. Однако также наблюдались побочные эффекты, связанные с использованием некоторых натуральных продуктов.

Литература

1. Серов В.Н. Метаболический синдром: гинекологические проблемы. Акушерство и гинекология. 2016;9-10 (приложение).
2. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А., Подзолков А.В. Терапия бесплодия у пациенток с ожирением: современный взгляд на проблему. Проблемы репродукции. 2012; 3:37-41
3. Беляков Н.А. Метаболический синдром у женщин. СПб: НДСПБМАПО 2015; 438.
4. Благодосклонная Я. В., Красильникова Е.И., Бабенко А.Ю. Ожирение и его потенциальная роль в развитии метаболического синдрома. Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости 2018; 4: 6: 43—48.
5. Макацария А.Д., Передеряева Т., Пшеничникова Т.Я. Натуральный прогестерон в профилактике осложненного течения беременности у женщин с метаболическим синдромом. Врач 2017; 12: 40—43. 13.
6. Мамедов М.Н., Метельская В.А., Петрова Н.В. Метаболический синдром: пути реализации атеротромбогенного потенциала. Кардиология 2010; 2: 83—89.
7. Payette C., Blackburn P., Lamarche B., et al. Sex differences in postprandial plasma tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and C-reactive protein concentrations. *Metabolism*. 2019;58(11):1593-1601.
8. Metwally M., Li T., Ledger W. The impact of obesity on female reproductive function. *Obesity Reviews*. 2017;8(6):515-523.
9. Robker R., Akison L., Bennett B., et al. Obese Women Exhibit Differences in Ovarian Metabolites, Hormones, and Gene Expression Compared with Moderate-Weight Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2019;94(5):1533-1540.
10. Sahmay S., Usta T., Erel C., et al. Is there any correlation between amh and obesity in premenopausal women? *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(3):661-665.
11. Panidis D., Rousso D., Koliakos G., et al. Plasma metastin levels are negatively correlated with insulin resistance and free androgens in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2016;85(6):1778-1783.
12. Chen X., Mo Y., Li L., Chen Y., Li Y., Yang D. Increased plasma metastin levels in adolescent women with polycystic ovary syndrome. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2010;149(1):72-76.
13. Chang P., Chen P., Hsieh C., Chiu L. Risk factors on the menstrual cycle of healthy Taiwanese college nursing students. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 2019;49(6):689- 694.

14. Gracia C., Freeman E., Sammel M., Lin H., Nelson D. The relationship between obesity and race on inhibin B during the menopause transition. *Menopause*. 2005;12(5):559-566.
15. Freeman E., Sammel M., Lin H., Gracia C. Obesity and reproductive hormone levels in the transition to menopause. *Menopause*. 2010:1.
16. Shalini M., Suresh B.K., Srinivasa M.A., Girish B., Mounika K., Vaishnavi B. Metabolic syndrome among urban and rural women population – a cross sectional study. *J Clin Diagn Res*. 2013;7(9):1938-1940.
17. Liang H., Chen X., Chen Q., et al. The metabolic syndrome among postmenopausal women in rural Canton: prevalence, associated factors, and the optimal obesity and atherogenic indices. *PLoS One*. 2013;8(9): e74121.
18. Wahab F., Ullah F., Chan Y.M., Seminara S.B., Shahab M. Decrease in hypothalamic Kiss1 and Kiss1r expression: a potential mechanism for fasting-induced suppression of the HPG axis in the adult male rhesus monkey (*Macaca mulatta*). *Horm Metab Res*. 2016;43(2):81-85.
19. Tatone C., Carbone M.C., Campanella G., et al. Female reproductive dysfunction during ageing: role of methylglyoxal in the formation of advanced glycation endproducts in ovaries of reproductively-aged mice. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2018;24(1):63-72
20. Penranda E.K., Shokar N., Ortiz M. Relationship between Metabolic Syndrome and History of Cervical Cancer among a US National Population. *ISRN Oncol*. 2013; 2013:840964.
21. Rosato V., Zucchetto A., Bosetti C., Montella M., et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer risk. *Ann Oncol*. 2017;22(4):884-889
22. Boden G, Chen X, DeSantis RA, Kendrick Z. Effects of age and body fat on insulin resistance in healthy men. *Diabetes Care*. 2018;16(5):728-33.
23. Marcondes JA, Hayashida SA, Barcellos CR, Rocha MP, Maciel GA, Baracat EC. Metabolic syndrome in women with polycystic ovary syndrome: prevalence, characteristics and predictors. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2017;51(6):972-9.
24. Espinós-Gómez JJ, Rodríguez-Espinosa J, Ordóñez-Llanos J, Calaf-Alsina J. Metabolic syndrome in Mediterranean women with polycystic ovary syndrome: when and how to predict its onset. *Gynecol Endocrinol*. 2016;28(4):264-8.
25. Vrbíková J, Vondra K, Cibula D, Dvoráková K, Stanická S, Srámková D, et al. Metabolic syndrome in young Czech women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2015;20(12):3328-32.
26. Miccoli R, Bianchi C, Odoguardi L, Penno G, Caricato F, Giovannitti MG, et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Italian adults according to ATP III definition. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2015;15(4):250-4.
27. Hildrum B, Mykletun A, Hole T, Midthjell K, Dahl AA. Age-specific prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes

- Federation and the National Cholesterol Education Program: the Norwegian HUNT 2 study. *BMC Public Health*. 2017; 7:220.
28. Vural B, Caliskan E, Turkoz E, Kilic T, Demirci A. Evaluation of metabolic syndrome frequency and premature carotid atherosclerosis in young women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2015;20(9):2409-13.
 29. Carmina E, Napoli N, Longo RA, Rini GB, Lobo RA. Metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome (PCOS): lower prevalence in southern Italy than in the USA and the influence of criteria for the diagnosis of PCOS. *Eur J Endocrinol*. 2016;154(1):141-5.
 30. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev*. 2012;33(6):981-1030.
 31. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev*. 1997;18(6):774-800.
 32. Maternal weight gain in different periods of pregnancy and childhood cardio-metabolic outcomes. *The Generation R Study / R. Gaillard [et al.] // Intern. J. of Obesity*. – 2015. – Vol. 39, N 4. – P. 677–685. DOI: 10.1038/ijo.2014.175