Ilmiy tadqiqotlar va ularning yechimlari jurnali
Aoka guvohnoma № 323759 ISSN: 3060-4818

УДК: 618.11-008.64:616.43:612.397

ДИСФУНКЦИЯ ЖИРОВОЙ ТКАНИ ПРИ ПОЛИЭНДОКРИННО-МЕТАБОЛИЧЕСКОМ ОВАРИАЛЬНОМ СИНДРОМЕ: АДИПОКИНЫ, ГЕПАТОКИНЫ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ

Пирмухамедова Гулноза Нигматовна
Частная клиника «Nora Medical»,
Ташкент, Узбекистан

Тожиева Ирода Мирсоли кизи
Ташкентский Государственный
Медицинский Университет, Ташкент, Узбекистан
https://doi.org/10.5281/zenodo.23263338

АННОТАЦИЯ

Полиэндокринно-метаболический овариальный синдром (ПМОС), ранее обозначавшийся как синдром поликистозных яичников (СПКЯ), сочетает репродуктивные и метаболические нарушения. Все больше данных указывает, что метаболический риск определяется не только количеством жировой ткани, но и ее функциональным состоянием. При ПМОС описаны гипертрофия адипоцитов, нарушение адипогенеза, снижение чувствительности к инсулину, изменения липолиза и секреторной активности, в том числе у женщин с нормальным ИМТ. Наиболее изученными адипокинами остаются адипонектин, лептин, резистин и хемерин. Одновременно возрастает интерес к печени как активному участнику метаболических нарушений и к гепатокинам — фетуину-А, FGF-21, селенопротеину Р и ANGPTL3. В обзоре рассмотрены основные механизмы взаимосвязи гиперандрогении, инсулинорезистентности, жировой ткани и печени, а также их возможное клиническое значение.

Ключевые слова: ПМОС; СПКЯ; жировая ткань; инсулинорезистентность; адипокины; гепатокины; гиперандрогения; стеатотическая болезнь печени.

POLIENDOKRIN-METABOLIK OVARIAL SINDROMDA YOG‘ TO‘QIMASI DISFUNKSIYASI: ADIPOKINLAR, GEPATOKINLAR VA METABOLIK BUZILISHLAR

ANNOTATSIYA

Poliendokrin-metabolik ovarial sindrom (PMOS), ilgari tuxumdon polikistoz sindromi (TPS) deb atalgan, reproduktiv va metabolik buzilishlarni birlashtiradi. So‘nggi ma’lumotlar metabolik xavf faqat yog‘ to‘qimasi miqdori bilan emas, balki uning funksional holati bilan ham belgilanadi. PMOSda adipotsitlar gipertrofiyasi, adipogenezning buzilishi, insulinga sezgirlikning pasayishi, lipoliz va sekretor faoliyatdagi o‘zgarishlar, jumladan tana vazni normal bo‘lgan ayollarda ham, tasvirlangan. Eng ko‘p o‘rganilgan adipokinlarga adiponektin, leptin, rezistin va xemerin kiradi. Jigar ham metabolik buzilishlarning faol ishtirokchisi sifatida qaralmoqda; fetuin-A, FGF-21, selenoprotein P va ANGPTL3

kabi gepatokinlarga qiziqish ortmoqda. Sharhda giperandrogeniya, insulinrezistentlik, yog‘ to‘qimasi va jigar o‘rtasidagi asosiy bog‘lanishlar hamda ularning ehtimoliy klinik ahamiyati ko‘rib chiqiladi.

Kalit so‘zlar: PMOS; TPS; yog‘ to‘qimasi; insulinrezistentlik; adipokinlar; gepatokinlar; giperandrogeniya; steatotik jigar kasalligi.

ADIPOSE TISSUE DYSFUNCTION IN POLYENDOCRINE METABOLIC OVARIAN SYNDROME: ADIPOKINES, HEPATOKINES AND METABOLIC DISTURBANCES

ANNOTATION

Polyendocrine metabolic ovarian syndrome (PMOS), previously referred to as polycystic ovary syndrome (PCOS), combines reproductive and metabolic abnormalities. Growing evidence indicates that metabolic risk is determined not only by the amount of adipose tissue but also by its functional state. Adipocyte hypertrophy, impaired adipogenesis, reduced insulin sensitivity, and alterations in lipolysis and secretory activity have been described in PMOS, including in women with a normal BMI. The best-studied adipokines include adiponectin, leptin, resistin and chemerin. At the same time, the liver is increasingly viewed as an active participant in metabolic dysfunction, with particular interest in fetuin-A, FGF-21, selenoprotein P and ANGPTL3. This review summarizes the main links between hyperandrogenism, insulin resistance, adipose tissue and liver dysfunction, and discusses their potential clinical significance.

Keywords: PMOS; PCOS; adipose tissue; insulin resistance; adipokines; hepatokines; hyperandrogenism; steatotic liver disease.

Полиэндокринно-метаболический овариальный синдром (ПМОС; polyendocrine metabolic ovarian syndrome, PMOS), ранее обозначавшийся как синдром поликистозных яичников (СПКЯ), относится к наиболее распространенным эндокринным заболеваниям женщин репродуктивного возраста. В 2026 году международный консенсус предложил новое название, поскольку прежний термин недостаточно отражает системный характер заболевания и чрезмерно акцентирует морфологию яичников [22].

Клиническая картина включает нарушения овуляции и менструального цикла, гиперандрогению и характерные изменения яичников, однако ПМОС далеко не ограничивается репродуктивной системой. У многих пациенток выявляются инсулинорезистентность, компенсаторная гиперинсулинемия, абдоминальное ожирение, дислипидемия и повышенный риск сахарного диабета 2 типа [2–3,5,7].

Долгое время тяжесть метаболических нарушений связывали прежде всего с ожирением. Но исследования женщин с нормальной массой тела показали, что инсулинорезистентность и дисфункция жировой ткани могут присутствовать и без явного избытка массы [6,11–12]. Это сместило внимание с количества жира на его качество: размеры адипоцитов, способность формировать новые клетки, чувствительность к инсулину и характер липолиза.

Это различие имеет не только теоретическое значение. В клинической практике две пациентки с одинаковым ИМТ могут существенно различаться по распределению жира, выраженности гиперинсулинемии и состоянию печени. Поэтому оценка метаболического

фенотипа ПМОС постепенно смещается от простого описания массы тела к оценке качества жировой ткани и последствий ее дисфункции.

Жировая ткань рассматривается как эндокринный орган, а печень — не только как орган-мишень, но и как активный участник метаболических нарушений. Через свободные жирные кислоты, адипокины и гепатокины формируется взаимное влияние жировой ткани и печени [1,15]. Цель обзора — обобщить данные о дисфункции жировой ткани при ПМОС и роли основных адипокинов и гепатокинов в формировании метаболического фенотипа заболевания.

Жировая ткань при ПМОС: распределение и функциональные нарушения

При ПМОС важен не только объем жировой ткани, но и ее функциональное состояние. Висцеральный жир обладает высокой липолитической активностью и тесно связан с печенью через портальный кровоток, поэтому его избыток закономерно ассоциируется с неблагоприятным метаболическим профилем [1]. У женщин с ПМОС нередко отмечается абдоминальное распределение жира. В исследовании Dumesic и соавт. у пациенток с нормальной массой тела увеличение внутрибрюшного жира было связано с гиперандрогенией и инсулинорезистентностью [11].

В то же время последующие работы показали, что различия в объеме висцеральной жировой ткани между женщинами с ПМОС и контролем выявляются не всегда. Это важно: сводить метаболический риск только к количеству висцерального жира недостаточно. Существенное значение имеют морфология и функция адипоцитов [6].

Одно из наиболее устойчивых наблюдений — гипертрофия подкожных адипоцитов. В работе Mannerås-Holm и соавт. размер адипоцитов обратно коррелировал с чувствительностью к инсулину даже после учета ИМТ, окружности талии, андрогенов и адипонектина [18]. Иными словами, одинаковая масса тела не означает одинаковое метаболическое состояние жировой ткани.

Гипертрофированный адипоцит постепенно утрачивает способность безопасно депонировать поступающие липиды. На этом этапе усиливается выход свободных жирных кислот, меняется продукция адипокинов и формируется локальная воспалительная реакция. Предполагается, что недостаточная способность подкожной жировой ткани к дальнейшему расширению способствует перераспределению липидов в висцеральное депо, печень и скелетную мускулатуру. Такая модель хорошо объясняет, почему метаболические нарушения могут быть выраженными даже при умеренном избытке общей жировой массы.

Метаболически более благоприятным считается расширение жировой ткани за счет образования новых небольших адипоцитов, а не только увеличения уже существующих клеток. Андрогены способны тормозить дифференцировку клеток-предшественников жировой ткани [4,8], поэтому гиперандрогения может ограничивать физиологический адипогенез и способствовать гипертрофии адипоцитов. Особенно показательны пациентки с нормальным ИМТ: у них также выявляются увеличенные адипоциты и инсулинорезистентность жировой ткани [6,12].

При этом данные по адипогенезу при ПМОС не всегда однозначны. В отдельных исследованиях более активное образование новых адипоцитов у женщин с нормальной массой тела ассоциировалось с лучшей чувствительностью к инсулину. Это позволяет предположить,

что сам по себе рост жировой ткани не обязательно неблагоприятен: значение имеет способность ткани адаптироваться к избытку энергии без выраженной гипертрофии клеток и эктопического накопления липидов.

Инсулинорезистентность жировой ткани

Инсулинорезистентность при ПМОС носит системный характер, но жировая ткань занимает особое место, поскольку регулирует как утилизацию глюкозы, так и поток свободных жирных кислот. В норме путь IRS/PI3K/Akt обеспечивает перемещение GLUT-4 к мембране адипоцита и одновременно подавляет липолиз.

При ПМОС выраженный дефект ранних звеньев инсулинового сигнала обнаруживается не всегда, тогда как снижение экспрессии GLUT-4 воспроизводилось в разных исследованиях [6,13]. Одним из возможных механизмов является гиперэкспрессия miR-93, способной подавлять GLUT-4; более высокий уровень miR-93 связан с выраженной инсулинорезистентностью [10].

Это наблюдение отличает жировую ткань при ПМОС от упрощенной модели классической инсулинорезистентности, где предполагается последовательное повреждение всего сигнального пути. Вероятно, у части пациенток сохраняются относительно интактные проксимальные звенья инсулиновой передачи, тогда как нарушения проявляются на уровне транспорта глюкозы, регуляции липолиза и экспрессии отдельных белков. Такая избирательность может быть одной из причин неоднородности результатов, полученных в разных исследованиях.

Нарушается и антилиполитическое действие инсулина, хотя результаты исследований неоднородны [14]. Избыточный поток свободных жирных кислот в печень и мышцы способствует эктопическому накоплению липидов. В печени этот процесс усиливается гиперинсулинемией и сохраненным стимулирующим влиянием инсулина на липогенез. Поэтому системное значение жировой ткани определяется не столько ее собственным потреблением глюкозы, сколько регуляцией липолиза и потока липидных субстратов.

Основные адипокины при ПМОС

Секреторная функция жировой ткани — еще одно важное звено метаболических нарушений. Наибольший интерес представляют адипонектин, лептин, резистин и хемерин. Их концентрации зависят не только от самого ПМОС, но и от ожирения, распределения жира, инсулинорезистентности и гиперандрогении [6,15].

Адипонектин

Адипонектин повышает чувствительность к инсулину, способствует окислению жирных кислот и обладает противовоспалительными свойствами. Его снижение при ПМОС описано неоднократно. Метаанализ исследований у женщин без ожирения также показал более низкие уровни адипонектина по сравнению с контролем [17], поэтому связать это изменение только с избыточной массой тела нельзя. Кроме того, при СПКЯ отмечена измененная реакция секреции адипонектина на провоспалительные стимулы [9].

Особый интерес представляет связь адипонектина с морфологией адипоцитов. Более крупный размер клеток сопровождается снижением его концентрации, причем эта связь может сохраняться независимо от общего ИМТ. Поэтому адипонектин можно рассматривать скорее как

отражение функционального состояния жировой ткани, чем как специфический показатель ПМОС. Именно это объясняет его привлекательность для исследований и одновременно ограничивает диагностическую ценность в повседневной практике.

Лептин

Лептин отражает энергетические запасы организма и обычно повышается по мере увеличения жировой массы. При ПМОС гиперлептинемия особенно характерна для пациенток с ожирением и инсулинорезистентностью. Ее интерпретация требует осторожности: высокий уровень лептина скорее отражает лептинорезистентность и общий метаболический дисбаланс, чем специфический признак ПМОС [15].

Резистин и хемерин

Резистин связывает воспаление и инсулинорезистентность; у человека значительная его часть образуется моноцитами и макрофагами. В ряде исследований при ПМОС уровень резистина был повышен, в том числе у женщин без ожирения, но результаты остаются неоднородными [17]. Хемерин участвует в адипогенезе, обмене глюкозы и липидов и миграции иммунных клеток. Его повышение чаще ассоциируется с абдоминальным ожирением, инсулинорезистентностью и воспалением. Для обоих маркеров пока трудно отделить влияние самого ПМОС от общего метаболического неблагополучия.

Для хемерина ситуация также остается неоднозначной. Его повышение выявляют при ожирении, метаболическом синдроме и сахарном диабете 2 типа, поэтому трудно определить, какая часть изменений связана непосредственно с ПМОС. Кроме того, биологическая активность хемерина зависит от его молекулярной формы, что не всегда учитывается при лабораторном определении общего уровня белка. Эти методологические различия, вероятно, частично объясняют расхождения между исследованиями.

В целом более убедительной представляется не роль одного «ведущего» адипокина, а нарушение общего секреторного баланса жировой ткани. Другие молекулы — висфатин, оментин, васпин и RBP-4 — также изучаются, но данные по ним еще менее последовательны.

Печень и основные гепатокины при ПМОС

Печень при ПМОС является одновременно органом-мишенью и активным участником метаболических нарушений. Повышенное поступление свободных жирных кислот и гиперинсулинемия способствуют накоплению внутрипеченочного жира, окислительному стрессу и печеночной инсулинорезистентности. На этом фоне изменяется секреция гепатокинов [15].

Фетуин-А

Фетуин-А способен подавлять тирозинкиназную активность инсулинового рецептора, активировать воспалительные пути и снижать продукцию адипонектина. При ПМОС более высокие уровни фетуина-А ассоциировались с ИМТ, триглицеридами, инсулинорезистентностью и содержанием жира в печени [15]. Однако его повышение неспецифично и встречается при многих метаболических состояниях.

Связь фетуина-А с жировой тканью двусторонняя. Повышенный поток свободных жирных кислот стимулирует его продукцию в печени, а сам фетуин-А способен ухудшать действие инсулина в адипоцитах и снижать секрецию адипонектина. Благодаря этому он рассматривается как один из наиболее вероятных посредников между стеатозом печени и периферической инсулинорезистентностью. Однако высокая зависимость от ожирения и состояния печени не позволяет считать его специфичным для ПМОС.

FGF-21

FGF-21 в физиологических условиях улучшает окисление жирных кислот и чувствительность к инсулину. Парадоксально, но при ожирении, инсулинорезистентности и ПМОС его концентрация часто повышена. Это может отражать компенсаторную реакцию или снижение чувствительности к FGF-21, хотя концепция такой «резистентности» пока не считается окончательно доказанной [15].

Для ПМОС повышение FGF-21 интересно еще и тем, что оно может наблюдаться независимо от ИМТ и коррелировать со свободными жирными кислотами, инсулином и признаками поражения печени. Тем не менее пока остается неясным, является ли это повышение адаптивным ответом на метаболический стресс или отражает снижение эффективности сигнала. Поэтому термин «резистентность к FGF-21» следует использовать осторожно, особенно при обсуждении клинических данных.

Селенопротеин P и ANGPTL3

Селенопротеин P участвует в антиоксидантной защите и метаболической регуляции; при ПМОС описаны его связи с инсулинорезистентностью и уровнем андрогенов, но результаты исследований противоречивы. ANGPTL3 синтезируется гепатоцитами и регулирует обмен триглицеридов через липопротеинлипазу и эндотелиальную липазу. В отдельных исследованиях его повышение ассоциировалось с ИМТ, триглицеридами и HOMA-IR [15]. Данных пока недостаточно для клинического применения обоих маркеров.

Таким образом, гепатокины расширяют представление о роли печени при ПМОС, но сегодня их основная ценность остается патофизиологической, а не диагностической.

Взаимосвязь гиперандрогении, жировой ткани и печени

Репродуктивные и метаболические проявления ПМОС тесно переплетены. Андрогенные рецепторы присутствуют в преадипоцитах и зрелых адипоцитах, поэтому избыток андрогенов может нарушать адипогенез и способствовать формированию гипертрофированных клеток [4,8]. В свою очередь, инсулинорезистентность приводит к гиперинсулинемии, которая усиливает синтез андрогенов в тека-клетках и снижает печеночную продукцию ГСПГ, увеличивая долю свободного тестостерона.

Параллельно нарушение антилиполитического действия инсулина повышает поступление свободных жирных кислот в печень. Формирование стеатоза и печеночной инсулинорезистентности поддерживает гиперинсулинемию и сопровождается изменением секреции гепатокинов [15]. Поэтому здесь правильнее говорить не о линейной цепи, а о системе взаимного усиления: гиперандрогения ухудшает функцию жировой ткани, дисфункция

адипоцитов усиливает инсулинорезистентность, а печень становится дополнительным источником метаболических сигналов.

В этой системе печень выполняет еще одну важную функцию: гиперинсулинемия снижает синтез глобулина, связывающего половые гормоны. За счет этого увеличивается биодоступность андрогенов, и метаболические нарушения получают дополнительную связь с репродуктивным фенотипом. Таким образом, печень одновременно участвует в обмене липидов, регуляции глюкозы, секреции гепатокинов и контроле циркулирующей свободной фракции половых гормонов.

Эта модель объясняет клиническую неоднородность ПМОС. У одних пациенток доминируют ожирение и выраженная инсулинорезистентность, у других — гиперандрогения при нормальном ИМТ, у третьих — дислипидемия и стеатотическая болезнь печени. Поэтому один универсальный механизм вряд ли способен объяснить все фенотипы заболевания.



Рисунок 1. Взаимосвязь гиперандрогении, дисфункции жировой ткани, инсулинорезистентности и печени при ПМОС.

Клиническое значение

Адипокины и гепатокины привлекательны как потенциальные маркеры метаболического риска, однако их рутинное определение пока не обосновано. Для большинства отсутствуют стандартизованные пороговые значения, а концентрации существенно зависят от массы тела, состава жировой ткани, возраста, инсулинорезистентности и состояния печени [6,15]. Поэтому ни один из них сегодня не заменяет обычную клинико-метаболическую оценку.

Практически более важен другой вывод: нормальный ИМТ не исключает метаболический риск. У женщин с ПМОС без ожирения могут сохраняться гипертрофия адипоцитов и инсулинорезистентность жировой ткани [6,12]. Оценка должна учитывать не только массу тела,

но и углеводный и липидный обмен, артериальное давление и состояние печени. Связь стеатоза и фиброза с инсулинорезистентностью и гиперандрогенией показана и у молодых женщин с СПКЯ [20].

Это особенно важно для женщин, у которых клиническая картина ПМОС представлена преимущественно гиперандрогенией и нарушением овуляции. Отсутствие ожирения может создавать ложное впечатление низкого метаболического риска, хотя у части таких пациенток уже присутствуют нарушения чувствительности к инсулину и неблагоприятные изменения жировой ткани. Поэтому решение о метаболическом обследовании не должно основываться только на ИМТ.

Терапевтические вмешательства следует рассматривать прежде всего через их влияние на общий метаболический фенотип. Снижение массы тела и физическая активность улучшают чувствительность к инсулину; метформин преимущественно снижает печеночную продукцию глюкозы; агонисты рецепторов ГПП-1 у пациенток с ожирением уменьшают массу тела и могут улучшать ряд метаболических и репродуктивных показателей [6]. Прямое воздействие на отдельные адипокины или гепатокины пока остается исследовательским направлением.

В этом контексте изменения адипокинов или гепатокинов на фоне лечения интересны как показатели ответа ткани, но пока не как самостоятельные терапевтические цели. Даже если концентрация определенного маркера меняется после снижения массы тела или приема препарата, остается вопрос, отражает ли это прямое воздействие на соответствующий путь или является вторичным следствием общего улучшения метаболического состояния.

Нерешенные вопросы и перспективы

Главный нерешенный вопрос — является ли дисфункция жировой ткани ранним компонентом ПМОС или формируется вторично под влиянием гиперандрогении, инсулинорезистентности и ожирения. Ответ, вероятно, различается между фенотипами. Дополнительную неопределенность создают небольшие выборки, объединение разных фенотипов и преобладание поперечных исследований.

Не менее важна стандартизация будущих исследований. Сопоставимость результатов ограничивают различия в критериях включения, методах оценки инсулинорезистентности, характеристиках контрольных групп и лабораторных методиках определения адипокинов и гепатокинов. Разделение пациенток по фенотипам ПМОС, ИМТ и наличию стеатотической болезни печени могло бы существенно повысить информативность таких работ.

Особенно важны проспективные работы у женщин с нормальной массой тела, где можно лучше отделить собственно ПМОС от влияния ожирения. Перспективным представляется не поиск одного универсального биомаркера, а создание комплексных моделей риска, объединяющих клинические данные, состав тела, состояние печени и ограниченное число наиболее информативных метаболических маркеров.

Отдельной задачей остается оценка прогностической ценности изучаемых маркеров. Большинство опубликованных работ показывает различия между группами, но значительно реже отвечает на практический вопрос: позволяет ли исходный уровень адипокина или гепатокина предсказать развитие сахарного диабета 2 типа, прогрессирование стеатотической болезни

печени или ухудшение репродуктивных исходов. Без таких данных даже биологически убедительный маркер остается преимущественно исследовательским инструментом.

Заключение

ПМОС следует рассматривать как системное эндокринно-метаболическое заболевание, при котором значение имеет не только количество, но и функциональное состояние жировой ткани. Гипертрофия адипоцитов, нарушение адипогенеза, инсулинорезистентность и измененная секреция адипокинов могут присутствовать даже при нормальном ИМТ.

Наиболее важный вывод для клинициста состоит в том, что отсутствие выраженного ожирения не исключает дисфункцию жировой ткани. Именно поэтому метаболическая оценка должна определяться совокупностью факторов риска и клиническим фенотипом, а не только цифрой ИМТ. Такой подход лучше соответствует современному представлению о ПМОС как о неоднородном заболевании с различным вкладом гиперандрогении, инсулинорезистентности и эктопического накопления жира.

Жировая ткань, гиперандрогения и печень образуют взаимосвязанную метаболическую систему. Адипонектин, лептин, резистин, хемерин, фетуин-А, FGF-21, селенопротеин Р и ANGPTL3 помогают раскрыть отдельные звенья этого взаимодействия, но пока остаются преимущественно исследовательскими маркерами. Практическая задача состоит не в расширении списка анализов, а в более точной стратификации метаболического риска у конкретной пациентки.

Литература

1. Azzu V, Vacca M, Virtue S, Allison M, Vidal-Puig A. Adipose tissue-liver cross talk in the control of whole-body metabolism: implications in nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology. 2020;158(7):1899–1912.
2. Behboudi-Gandevani S, Amiri M, Yarandi RB, et al. The risk of metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf). 2018;88(2):169–184.
3. Berni TR, Morgan CL, Rees DA. Women with polycystic ovary syndrome have an increased risk of major cardiovascular events: a population study. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106(9):e3369–e3380.
4. Blouin K, Nadeau M, Perreault M, et al. Effects of androgens on adipocyte differentiation and adipose tissue explant metabolism in men and women. Clin Endocrinol (Oxf). 2010;72(2):176–188.
5. Bozdag G, Mumusoglu S, Zengin D, Karabulut E, Yildiz BO. The prevalence and phenotypic features of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2016;31(12):2841–2855.
6. Bril F, Ezeh U, Amiri M, et al. Adipose tissue dysfunction in polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2024;109(1):10–24.
7. Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, Shaw CS, Teede HJ, Stepto NK. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. Hum Reprod. 2016;31(11):2619–2631.

8. Chazenbalk G, Singh P, Irge D, Shah A, Abbott DH, Dumesic DA. Androgens inhibit adipogenesis during human adipose stem cell commitment to preadipocyte formation. Steroids. 2013;78(9):920–926.
9. Chazenbalk G, Trivax BS, Yildiz BO, et al. Regulation of adiponectin secretion by adipocytes in the polycystic ovary syndrome: role of tumor necrosis factor-α. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95(2):935–942.
10. Chen YH, Heneidi S, Lee JM, et al. miRNA-93 inhibits GLUT4 and is overexpressed in adipose tissue of polycystic ovary syndrome patients and women with insulin resistance. Diabetes. 2013;62(7):2278–2286.
11. Dumesic DA, Akopians AL, Madrigal VK, et al. Hyperandrogenism accompanies increased intra-abdominal fat storage in normal weight polycystic ovary syndrome women. J Clin Endocrinol Metab. 2016;101(11):4178–4188.
12. Dumesic DA, Phan JD, Leung KL, et al. Adipose insulin resistance in normal-weight women with polycystic ovary syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 2019;104(6):2171–2183.
13. Ezeh U, Chen IY, Chen YH, Azziz R. Adipocyte insulin resistance in PCOS: relationship with GLUT-4 expression and whole-body glucose disposal and β-cell function. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(7):e2408–e2420.
14. Ezeh U, Arzumanyan Z, Lizneva D, et al. Alterations in plasma non-esterified fatty acid kinetics and relationship with insulin resistance in polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2019;34(2):335–344.
15. Freitas de Medeiros S, Maciel GAR. Relationship between adipose tissue and liver dysfunction in women with polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. Metabolites. 2026;16:393.
16. Iglesias P. The endocrine role of hepatokines: implications for human health and disease. Front Endocrinol. 2025;16:1663353.
17. Lin K, Sun X, Wang X, Wang H, Chen X. Circulating adipokine levels in nonobese women with polycystic ovary syndrome and in nonobese control women: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:537809.
18. Mannerås-Holm L, Leonhardt H, Kullberg J, et al. Adipose tissue has aberrant morphology and function in PCOS: enlarged adipocytes and low serum adiponectin, but not circulating sex steroids, are strongly associated with insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96(2):E304–E311.
19. Miao X, Alidadipour A, Saed V, et al. Hepatokines: unveiling the molecular and cellular mechanisms connecting hepatic tissue to insulin resistance and inflammation. Acta Diabetol. 2024;61:1339–1361.
20. Petta S, Ciresi A, Bianco J, et al. Insulin resistance and hyperandrogenism drive steatosis and fibrosis risk in young females with PCOS. PLoS One. 2017;12(11):e0186136.
21. Schüler-Toprak S, Ortmann O, Buechler C, Treeck O. The complex roles of adipokines in polycystic ovary syndrome and endometriosis. Biomedicines. 2022;10(10):2503.
22. Teede HJ, Khomami MB, Morman R, et al. Polyendocrine metabolic ovarian syndrome, the new name for polycystic ovary syndrome: a multistep global consensus process. Lancet. 2026;407:1–10.
23. Zhang Y, Wang Y, Liu J. Friend or foe for obesity: how hepatokines remodel adipose tissues and translational perspective. Genes Dis. 2023;10:825–847.