

# ẢNH HƯỞNG CỦA THỪA CÂN – BÉO PHÌ Ở PHỤ NỮ LÊN ĐỘNG HỌC PHÁT TRIỂN PHÔI

CN. Đặng Thị Huyền Trang, CN. Nguyễn Thị Minh Phượng, ThS. Huỳnh Trọng Kha

Bệnh viện đa khoa Mỹ Đức

## TỔNG QUAN

Tình trạng thừa cân – béo phì đang tiếp tục gia tăng trên toàn thế giới và ảnh hưởng tiêu cực đến sức khỏe, đặc biệt ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. Năm 2014, báo cáo của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) ghi nhận khoảng 1,9 tỷ người trưởng thành thừa cân ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) và khoảng một phần ba trong số này béo phì ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ). Số lượng này cao gấp 3 lần so với năm 1975 (WHO, 2016). Tại Việt Nam, tỷ lệ thừa cân – béo phì có xu hướng tăng nhanh, đặc biệt là ở khu vực thành phố. Theo kết quả Tổng điều tra Dinh dưỡng toàn quốc trong giai đoạn từ 2019 đến 2020 của Viện dinh dưỡng quốc gia, tỷ lệ thừa cân – béo phì tăng gấp 2,2 lần, từ 8,5% năm 2010 lên thành 19,0% năm 2020 (Bộ Y tế, 2020). Ảnh hưởng của thừa cân – béo phì không chỉ khu trú ở một cơ quan hay hệ cơ quan, mà nó hầu như ảnh hưởng đến đa hoạt động, đa chức năng của nhiều cơ quan. Thừa cân – béo phì ở tuổi trưởng thành làm tăng nguy cơ mắc các bệnh mạn tính không lây nhiễm (tim mạch, rối loạn chuyển hóa, đái tháo đường) và ảnh hưởng tiêu cực lên chức năng sinh sản, thậm chí là tử vong (WHO, 2009; Garver và cs., 2013; Hawkins Bressler và cs., 2015). Hiện nay, với sự phát triển mạnh mẽ của y học, những ảnh hưởng của thừa cân – béo phì lên hoạt động của hệ sinh sản, cũng như khả năng mang thai của người phụ nữ ngày càng được chứng minh rõ ràng. Chỉ số khối cơ thể – BMI (Body mass Index) tăng có liên quan đến tăng 2 – 3 lần nguy

cơ hiếm muộn ở nữ giới và kéo dài hơn thời gian mong con (Brewer và cs., 2010). Nhiều nghiên cứu cơ bản và giả thuyết được đặt ra cho thấy thừa cân – béo phì có thể ảnh hưởng tiêu cực lên chất lượng noãn, khả năng phát triển của phôi cũng như động học phôi. Nội dung phần bài viết này cập nhật các vấn đề liên quan đến khả năng phát triển của phôi, đặc biệt là động học phát triển phôi trên nhóm bệnh nhân thừa cân – béo phì.

## Ảnh hưởng của thừa cân – béo phì lên hệ sinh sản

Thay đổi hệ thống nội tiết là một trong những tác động đầu tiên của thừa cân – béo phì. Đây có thể là nguyên nhân tiềm ẩn gây nên tình trạng chu kỳ kinh nguyệt không đều và tổn thương khả năng phát triển nang noãn. Thừa cân – béo phì đồng nghĩa với mô mỡ dư thừa tăng cao làm tăng hoạt động của aromatase, góp phần tăng chuyển đổi testosterone thành estrogen tạo phản hồi âm lên vùng hạ đồi, ức chế sự chế tiết GnRH và kết quả là tổn hại hoạt động của hệ trục hạ đồi – tuyến yên – buồng trứng. Ngoài ra, nồng độ và hoạt tính của globulin liên kết với hormone giới tính (SHBG – sex hormone binding globulin) giảm trong thừa cân – béo phì. Loại protein này có ái lực cao với testosterone giúp kéo dài thời gian chuyển hóa thành estrogen. Hệ quả làm nặng nề hơn tổn thương liên quan đến sự phát triển nang noãn và cường androgen (Tasnim Mushannen và cs., 2019; Pasquali R và cs., 2006). Ngoài ra, thừa

cân – béo phì còn liên quan đến tình trạng đề kháng insulin, xảy ra khi insulin không gắn được vào thụ thể trên tế bào ở mô đích dẫn tới glucose không được hấp thu vào tế bào. Kháng insulin sẽ làm suy giảm chức năng của ty thể trong hoạt động chuyển hóa năng lượng tạo thành ATP (Adenosine triphosphate), ảnh hưởng đến khả năng chuyển hóa năng lượng của phức hợp noãn – tế bào quanh noãn (COCs – cumulus oocytes complexes) (B. Kahn và cs., 2000). Điều này đã được thể hiện rõ thông qua nghiên cứu của Xiang-Hong Ou và cộng sự (2012), cho thấy ở cá thể chuột có hiện diện tình trạng đề kháng insulin, noãn có năng lực phát triển kém hơn, đi kèm sau đó là hệ quả tăng tỷ lệ phân mảnh phôi (Xiang-Hong Ou và cs., 2012).

#### **Ảnh hưởng của thừa cân – béo phì trong hỗ trợ sinh sản**

Thừa cân – béo phì làm suy giảm khả năng đáp ứng của buồng trứng đối với gonadotropin, do đó liều sử dụng thường cao hơn. Ngoài ra, thừa cân – béo phì có thể có liên quan đến giảm tỷ lệ thai, tăng tỷ lệ hủy chu kỳ điều trị và tỷ lệ sảy thai (Koning và cs., 2012). Tác động của thừa cân – béo phì lên sự phát triển phôi có thể là hậu quả của việc chất lượng noãn bào bị giảm. Điển hình noãn bào có kích thước nhỏ hơn, điều đó dẫn đến khả năng phát triển phôi thấp hơn khi so sánh với phụ nữ bình thường (Christine Leary và cs., 2015). Đồng thời, noãn bào được bao quanh bởi các tế bào hạt và dịch nang trong quá trình trưởng thành. Do đó, bất kỳ sự suy giảm chức năng tế bào hạt hoặc thay đổi thành phần dịch nang nào cũng có thể ảnh hưởng lên sự trưởng thành noãn bào và sau cùng là chất lượng noãn (Broughton và Moley, 2017). Nghiên cứu của Tuner và cộng sự (2015) ghi nhận dịch nang từ những phụ nữ thừa cân – béo phì điều trị hỗ trợ sinh sản có nồng độ insulin, triglyceride và acid béo chưa bão hòa cao. Sự tích tụ này tạo ra tình trạng độc tính do ứ đọng mỡ lên noãn bào (lipotoxicity), đây cũng là nguyên nhân chính gây tổn thương bào quan bên trong noãn (Irtue S và cs., 2010). Ngoài ra, các nghiên

cứu sâu hơn ở phụ nữ và mô hình động vật chỉ ra khi thừa cân – béo phì có thể ảnh hưởng đến sự hình thành trục thoi vô sắc và sự liên kết nhiễm sắc thể (Keefe DL và cs., 2019).

#### **Sự tương quan giữa thừa cân – béo phì và động học phát triển của phôi**

Các nghiên cứu đánh giá tác động của thừa cân – béo phì đối với kết quả phôi còn nhiều vấn đề tranh cãi. Sự không đồng nhất ở các nghiên cứu này có thể do sự thiếu chính xác của các phương pháp đánh giá dựa trên hình thái tĩnh. Đây là phương pháp được sử dụng phổ biến nhất từ trước đến nay để đánh giá sự phát triển của phôi (Bellver và cs., 2010; Shah DK và cs., 2011). Ngoài ra, cỡ mẫu nhỏ và số liệu còn ít liên quan đến thiết bị camera sử dụng cũng như thời gian ghi hình phôi là các hạn chế của các nghiên cứu này. Gần đây, việc sử dụng tủ nuôi cấy nhiều ngăn có tích hợp kính hiển vi và camera tự động để quan sát quá trình phân chia của phôi (Time-lapse – TL) đã giúp đánh giá chính xác hơn động học phôi. Dựa trên kỹ thuật Time-lapse, một số nghiên cứu đã được tiến hành và cho thấy thừa cân – béo phì làm thời gian đạt đến giai đoạn phôi dâu bị chậm hơn hoặc nhanh hơn so với bình thường (Bellver và cs., 2013; Christine Leary và cs., 2015). Nghiên cứu của Bellver và cộng sự (2013) ghi nhận phôi ở phụ nữ có thừa cân – béo phì có thời gian phân chia tế bào ở từng giai đoạn tương tự phôi từ những phụ nữ có cân nặng bình thường. Tuy nhiên, tM (thời điểm thụ tinh đến khi hình thành phôi dâu) kéo dài hơn ở nhóm thừa cân – béo phì. Nghiên cứu này được thực hiện trên 424 phôi được đánh giá động học bằng phần mềm của EmbryoScope™ (Unisense FertiTech, Aarhus, Đan Mạch). Phôi được chia thành 3 nhóm: nhóm A có phôi từ phụ nữ béo phì ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ); nhóm B có phôi từ phụ nữ có cân nặng bình thường ( $BMI$  từ 20 đến  $24,9 \text{ kg/m}^2$ ) và nhóm C có phôi từ người hiến noãn có khả năng sinh sản bình thường, cân nặng bình thường. Nghiên cứu dựa trên mô hình của Meseguer và cộng sự (2011) để đánh

giá động học phôi và xếp loại dựa trên khoảng thời gian phân cắt ở giai đoạn phôi phân chia. Kết quả phân tích động học thể hiện giá trị 't' trung bình có sự khác biệt đáng kể giữa phôi lấy từ nhóm C so với phôi từ nhóm B và nhóm A. Không có sự khác biệt giữa nhóm B và nhóm A. Kết quả cho thấy rằng phôi ở nhóm bệnh nhân béo phì có thời gian phân chia t2 (28,5 giờ so với 25,5 giờ), t3 (39 giờ so với 36,2 giờ), t4 (42,9 giờ so với 39,0 giờ) chậm hơn có ý nghĩa thống kê so với phôi từ nhóm bệnh nhân bình thường mặc dù tổng các mốc thời gian vẫn nằm trong khoảng tối ưu.

Christine Leary và cộng sự (2015) cũng đưa ra kết luận rằng thừa cân – béo phì có liên quan đến sự phát triển chậm của phôi và số lượng tế bào ít hơn. Nghiên cứu phân tích hồi cứu, sử dụng hệ thống Primovision Timelapse để đo động học phát triển phôi của 218 noãn bào từ 29 phụ nữ tham gia điều trị. Kết quả cho thấy kích thước của noãn bào nhỏ hơn; khả năng thụ tinh, phát triển phôi ở giai đoạn phôi phân chia và hình thành phôi nang kém hơn ở nhóm thừa cân – béo phì so với nhóm cân nặng bình thường. Cụ thể, người ta nhận thấy rằng tỷ lệ phôi đến giai đoạn phôi phân chia ngày 3 ở nhóm thừa cân – béo phì thấp hơn so với nhóm bình thường ( $r=0,23$ ,  $p<0,001$ ). Thời gian đạt đến giai đoạn phôi dâu ở nhóm thừa cân – béo phì sớm hơn 17 giờ so với những người phụ nữ bình thường. Số lượng phôi nang thu được ở phụ nữ thừa cân –

béo phì tại các mốc thời điểm tương đương nhau, nhưng kích thước phôi có xu hướng nhỏ hơn (khi phôi đã ở mức nở rộng tối đa), cũng như có ít hơn về số tế bào lá nuôi phôi (trophectoderm – TE). Kết quả phân tích đa biến xác định cân nặng của phụ nữ là một trong những yếu tố tiên lượng đến mức độ nở rộng, số lượng tế bào phôi nang và nó không phụ thuộc vào đường kính phôi, tuổi, nguyên nhân hiếm muộn cũng như cân nặng của người chồng. Cơ chế giải thích cho việc số lượng tế bào lá nuôi phôi ít hơn so với phôi của những phụ nữ bình thường chủ yếu là do trao đổi chất bị xáo trộn, khả năng chuyển hóa glucose giảm và hàm lượng triglyceride nội sinh tăng lên ở những phôi này. Việc phôi nang có ít tế bào hơn có thể sẽ ảnh hưởng đến khả năng bám và xâm lấn, phát triển tiếp theo của lá nuôi phôi; qua đó, ảnh hưởng đến khả năng làm tổ của phôi (Christine Leary và cs., 2015).

Một nghiên cứu với cỡ mẫu lớn nhất từ trước đến nay của Bartolacci và cộng sự (2019) đã tiến hành phân tích mối tương quan giữa thừa cân – béo phì và động học hình thái phôi trên 7.180 phôi từ 1.528 bệnh nhân. Trong nghiên cứu này, bệnh nhân sẽ được chia thành 4 nhóm: nhóm A là nhóm nhẹ cân; nhóm B là nhóm cân nặng bình thường; nhóm C là nhóm thừa cân và nhóm D là nhóm béo phì. Phôi được nuôi cấy, phân tích các thông số hình thái động học trong hệ thống nuôi cấy phôi Time-lapse của EmbryoScopeTM; Vitrolife, Göteborg, Thụy Điển và việc thu nhận hình ảnh phôi được thực hiện bằng phần mềm EmbryoViewer (Unisense FertilTech, Aarhus, Đan Mạch). Cũng giống như các nghiên cứu khác, các thời điểm đánh giá cũng sẽ gồm có các mốc: thời gian phân cắt (là thời điểm khi quá trình phân chia tế bào hoàn thành và đã hoàn toàn tách biệt), t2, t3, t4, t5, t8, cc2, cc3, s2, s3. Tuy nhiên, sự khác biệt của nghiên cứu này so với nghiên cứu khác là sử dụng phần mềm EmbryoViewer để ghi hình phôi liên tục, từ đó đưa ra các mốc thời gian đánh giá phôi tương đối chính xác hơn để vận dụng các con số này vào thuật toán phân tích. Bên cạnh đó, sau khi

**Bảng 1. Thông số động học của phôi ở các nhóm khác nhau (Bellver và cs., 2013).**

|     | Nhóm A<br>(n = 71) | Nhóm B<br>(n = 242) | Nhóm C<br>(n = 111) | p     |
|-----|--------------------|---------------------|---------------------|-------|
| t2  | 28,5 (5,4)         | 25,9 (9,1)          | 26,5 (3,6)*         | 0,016 |
| t3  | 39,0 (5,5)         | 38,5 (8,2)          | 36,2 (6,2)*         | 0,014 |
| t4  | 42,9 (6,9)         | 41,3 (8,2)          | 39,0 (6,7)*         | 0,003 |
| t5  | 51,2 (9,7)         | 51,7 (9,6)          | 48,3 (8,3)          | 0,040 |
| Cc2 | 10,8 (5,1)         | 9,4 (5,5)           | 9,3 (5,3)           | NS    |
| Cc3 | 12,0 (5,3)         | 13,5 (7,9)          | 12,3 (5,2)          | NS    |
| s2  | 3,3 (5,6)          | 2,6 (4,6)           | 2,3 (4,7)           | NS    |

cân chỉnh các yếu tố gây nhiễu mà các nghiên cứu trước mắc phải như tuổi mẹ và nguyên nhân hiếm muộn, thì hai thông số hình thái động học là t5 và t8 có sự thay đổi đáng kể ở các nhóm khác nhau. Cụ thể là phôi từ những phụ nữ béo phì (nhóm D) có thời gian phân cắt t5 chậm hơn so với nhóm bình thường (nhóm B) [50,84 giờ (46,31 – 55,29) so với 49,24 giờ (45,69 – 53,22),  $p < 0,05$ ]. Hơn nữa, thời gian phân cắt t8 ở phôi từ phụ nữ thừa cân (nhóm C) và phụ nữ béo phì (nhóm D) chậm hơn so với phôi thai từ phụ nữ cân nặng bình thường (nhóm B) [56,72 giờ (51,83 – 63,92) và 57,89 giờ (51,60 – 65,94) so với 55,66 giờ (50,89 – 62,89),  $p < 0,01$ ] (Bảng 2).

Từ bằng chứng hiện tại và kết quả thu được, nghiên cứu đã đưa lý giải về sự phát triển chậm của phôi do sự bất ổn định về vật liệu di truyền từ mẹ, đặc biệt là do sự suy giảm telomere, một hiện tượng do tăng stress oxy hóa noãn bào (Andrico S và cs., 2002). Nhìn chung, nghiên cứu này tương đồng quan điểm với nghiên cứu của Bellver và cộng sự (2013). Dữ liệu hiện nay thúc đẩy các nghiên cứu sâu hơn đánh giá tác động cơ bản của thừa cân – béo phì đối với chất

lượng phôi và tầm quan trọng trong việc giúp tăng khả năng sinh sản với nhóm bệnh nhân này.

### CHIẾN LƯỢC TIẾP CẬN TRƯỚC ĐIỀU TRỊ THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM

Từ những hiểu biết về cơ chế bệnh sinh và tác động tiêu cực của thừa cân – béo phì đến động học phôi, nhiều biện pháp can thiệp đã được nghiên cứu và có thể mang đến lợi ích bao gồm: thay đổi lối sống như thay đổi chế độ ăn uống lành mạnh, luyện tập thể chất, sử dụng các loại thuốc giảm cân theo hướng dẫn của bác sĩ nội tiết – dinh dưỡng. Qua đó, có thể giúp duy trì mức cân nặng bình thường và hạn chế các ảnh hưởng tiêu cực.

Các khuyến cáo hiện tại về điều chỉnh lối sống đối với bệnh nhân béo phì của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ bao gồm giảm 7% trọng lượng cơ thể và tăng hoạt động thể chất lên ít nhất 150 phút mỗi tuần với các hoạt động vừa phải như đi bộ (ADA, 2021). Giảm 500 – 1.000 kcal/ngày so với chế độ ăn thông thường sẽ dẫn đến giảm cân 0,45 – 0,9 kg mỗi tuần, với chế

Bảng 2. Thông số động học của phôi ở các nhóm khác nhau (Bartolacci và cs, 2019)

|     | Nhóm A (BMI < 18,5)<br>n = 593 | Nhóm B (BMI = 18,5 – 24,99)<br>n = 5.248 | Nhóm C (BMI = 25,0 – 29,99)<br>n = 1.053 | Nhóm D (BMI ≥ 30)<br>n = 286 |
|-----|--------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------|
| t2  | 26,39<br>(24,51 – 28,42)       | 25,95<br>(23,99 – 28,10)                 | 26,06<br>(24,47 – 28,45)                 | 26,17<br>(24,41 – 28,77)     |
| t3  | 36,97<br>(34,76 – 39,55)       | 36,81<br>(34,39 – 39,48)                 | 37,26<br>(34,91 – 39,76)                 | 37,42<br>(34,74 – 39,97)     |
| t4  | 38,18<br>(36,10 – 40,90)       | 37,91<br>(35,46 – 40,82)                 | 38,37<br>(35,98 – 41,26)                 | 38,51<br>(35,99 – 41,84)     |
| t5  | 50,01<br>(46,53 – 53,45)       | 49,24<br>(45,69 – 53,22)                 | 50,12<br>(46,42 – 53,90)                 | 50,84<br>(46,31 – 55,29) *   |
| t8  | 55,49<br>(51,37 – 63,48)       | 55,66<br>(50,89 – 62,89)                 | 56,72<br>(51,83 – 63,92) **              | 57,89<br>(51,60 – 65,94) **  |
| Cc2 | 11,05<br>(10,26 – 11,82)       | 11,06<br>(10,25 – 11,86)                 | 11,23<br>(10,33 – 12,16)                 | 11,26<br>(10,25 – 12,10)     |
| Cc3 | 12,84<br>(11,46 – 14,30)       | 12,74<br>(11,29 – 14,26)                 | 13,03<br>(11,55 – 14,46)                 | 13,16<br>(11,76 – 15,07)     |
| s2  | 0,67<br>(0,33 – 1,25)          | 0,66<br>(0,33 – 1,27)                    | 0,65<br>(0,32 – 1,33)                    | 0,75<br>(0,33 – 1,50)        |
| s3  | 4,07<br>(2,50 – 12,96)         | 4,50<br>(2,33 – 13,72)                   | 5,00<br>(2,67 – 14,18)                   | 5,00<br>(2,66 – 14,13)       |



độ ăn ít calo 1.000 – 1.200 kcal/ngày sẽ giảm trung bình 10% tổng trọng lượng cơ thể trong 6 tháng (ASRM, 2015). Thói quen ăn uống thay đổi bao gồm: ăn chậm, nhai kỹ; ăn đúng và đủ bữa; sử dụng nước lọc là thức uống chính; giảm lượng bột, đường, béo, muối đồng thời với tăng rau xanh, trái cây, các loại hạt trong khẩu phần ăn hằng ngày. Bổ sung đầy đủ các loại vitamin, canxi, các loại thực phẩm có acid béo không bão hòa. Về điều trị nội khoa, các thuốc có thể được chỉ định cho bệnh nhân khi bệnh nhân không giảm được ít nhất 10% trọng lượng cơ thể mặc dù thay đổi lối sống và chế độ ăn uống (Teede và cs., 2018). Loại thuốc được sử dụng phổ biến nhất trong nhóm này là Orlistat, một chất ức chế lipase. Orlistat ngăn cản quá trình thủy phân chất béo thành các acid béo tự do có thể hấp thụ được, do đó làm giảm khoảng 30% sự hấp thụ chất béo từ ruột. Bên cạnh đó, có thể chỉ định Liraglutide, một loại đồng vận của thụ thể glucagon-like peptide 1 (GLP-1), là thuốc tiêm dưới da.

Ngoài ra, phẫu thuật giảm cân (Bariatric surgery) cũng có thể là một lựa chọn cho những phụ nữ béo phì không thể giảm cân bằng các biện pháp khác. Tuy nhiên, số liệu liên quan đến hiệu quả và tính an toàn của phương pháp này còn hạn chế và mới chỉ dừng lại ở mức độ “thử nghiệm”.

## KẾT LUẬN

Dữ liệu từ các nghiên cứu cho thấy mối liên quan chặt chẽ giữa thừa cân – béo phì và động học của phôi ở nhóm bệnh nhân thừa cân – béo phì. Do đó, cần có chiến lược tiếp cận phù hợp cho nhóm bệnh nhân này trong đó việc kiểm soát cân nặng là hết sức quan trọng. Để đạt được điều này, thay đổi lối sống là ưu tiên hàng đầu, tiếp theo là biện pháp điều trị nội khoa, ngoại khoa.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Diabetes Association (2021). Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 44(Suppl 1):S4–S6.
2. American Society for Reproductive Medicine (2015). Obesity and reproduction: a committee opinion. *Fertility and sterility*;104(5):1116–1126.

3. Bartolacci, A, Buratini, J, Moutier, C, et al (2019). Maternal body mass index affects embryo morphokinetics: a time-lapse study. *J Assist Reprod Genet*; 36: 1109–1116.
4. Bellver J, Pellicer A, García-Velasco JA, Ballesteros A, Remohí J, Meseguer M (2013). Obesity reduces uterine receptivity: clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors. *Fertil Steril*;100(4):1050–8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.06.001>.
5. Leary C, Leese HJ, Sturme RG (2015). Human embryos from overweight and obese women display phenotypic and metabolic abnormalities. *Hum Reprod*;30(1):122–32. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu276>.
6. Meseguer M, Rubio I, Cruz M, Basile N, Marcos J, Requena A (2011). Embryo incubation and selection in a time-lapse monitoring system improves pregnancy outcome compared with a standard incubator: a retrospective cohort study. *Fertil Steril*;98(6):1481–9.e10. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.08.016>.
7. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. (2018). Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertility and sterility*;110(3):364–379.

Tiếp theo bài → **VAI TRÒ CỦA KISSPEPTIN TRONG HỖ TRỢ SINH SẢN**  
ở trang 53

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abbbara, A., Al-Memar, M., Phylactou, M., Kyriacou, C., Eng, P. C., Nadir, R., Izzi-Engbeaya, C., Clarke, S. A., Mills, E. G., Daniels, E., Huo, L., Pacuska, E., Yang, L., Patel, B., Tan, T., Bech, P., Corninos, A. N., Fourie, H., Kelsey, T. W., ... Dhillu, W. S. (2021). Performance of plasma kisspeptin as a biomarker for miscarriage improves with gestational age during the first trimester. *Fertility and Sterility*, 116(3), 809–819. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2021.04.031>
2. Abbbara, A., Eng, P. C., Phylactou, M., Clarke, S. A., Richardson, R., Sykes, C. M., Phumsatitpong, C., Mills, E., Modi, M., Izzi-Engbeaya, C., Papadopoloulou, D., Purugganan, K., Jayasena, C. N., Webber, L., Salim, R., Owen, B., Bech, P., Corninos, A. N., McArdle, C. A., ... Dhillu, W. S. (2020). Kisspeptin receptor agonist has therapeutic potential for female reproductive disorders. *The Journal of Clinical Investigation*, 130(12), 6739–6753. <https://doi.org/10.1172/JCI139681>
3. Abbbara, A., Jayasena, C. N., Christopoulos, G., Narayanaswamy, S., Izzi-Engbeaya, C., Nijher, G. M. K., Corninos, A. N., Peters, D., Buckley, A., Ratnasabapathy, R., Prague, J. K., Salim, R., Lavery, S. A., Bloom, S. R., Szegedi, M., Ashby, D. A., Trew, G. H., & Dhillu, W. S. (2015). Efficacy of Kisspeptin-54 to Trigger Oocyte Maturation in Women at High Risk of Ovarian Hyperstimulation Syndrome (OHSS) During In Vitro Fertilization (IVF) Therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 100(9), 3322. <https://doi.org/10.1210/clinem.2015-2332>
4. Birinci, H., Vatansever, H. S., & Yüncü, M. (2021). Effect of kisspeptin-54 on ovarian levels of pigment epithelium-derived factor (PEDF) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in an experimental model of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). *Reproduction, Fertility, and Development*. <https://doi.org/10.1071/RD21140>
5. Cao, Y., Li, Z., Jiang, W., Ling, Y., & Kuang, H. (2019). Reproductive functions of Kisspeptin/KISS1R Systems in the Periphery. *Reproductive Biology and Endocrinology*; RB&E, 17(1), 65. <https://doi.org/10.1186/s12958-019-0511-x>
6. Jayasena, C. N., Abbbara, A., Corninos, A. N., Nijher, G. M. K., Christopoulos, G., Narayanaswamy, S., Izzi-Engbeaya, C., Sridharan, M., Mason, A. J., Warwick, J., Ashby, D., Ghatel, M. A., Bloom, S. R., Carby, A., Trew, G. H., & Dhillu, W. S. (2014). Kisspeptin-54 triggers egg maturation in women undergoing in vitro fertilization. *The Journal of Clinical Investigation*, 124(8), 3667–3677. <https://doi.org/10.1172/JCI75730>
7. Jayasena, C. N., Abbbara, A., Izzi-Engbeaya, C., Corninos, A. N., Harvey, R. A., Gonzalez Maffei, J., Sarang, Z., Ganiyu-Dada, Z., Padilha, A. I., Dhanjal, M., Williamson, C., Regan, L., Ghatel, M. A., Bloom, S. R., & Dhillu, W. S. (2014). Reduced Levels of Plasma Kisspeptin During the Antenatal Booking Visit Are Associated With Increased Risk of Miscarriage. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(12), E2652–E2660. <https://doi.org/10.1210/clinem.2014-1953>
8. Romero-Ruiz, A., Skorupskaitė, K., Gaytan, F., Torres, E., Perdices-Lopez, C., Mannaerts, B. M., Qi, S., Leon, S., Manfredi-Lozano, M., Lopez-Rodriguez, C., Avendaño, M. S., Sanchez-Garrido, M. A., Vazquez, M. J., Pinilla, L., van Duin, M., Kohout, T. A., Anderson, R. A., & Tena-Sempere, M. (2019). Kisspeptin treatment induces gonadotropic responses and rescues ovulation in a subset of preclinical models and women with polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction*, 34(12), 2495–2512. <https://doi.org/10.1093/humrep/dez205>
9. Xiao, Y., Ni, Y., Huang, Y., Wu, J., Grossmann, R., & Zhao, R. (2011). Effects of kisspeptin-10 on progesterone secretion in cultured chicken ovarian granulosa cells from preovulatory (F1-F3) follicles. *Peptides*, 32(10), 2091–2097. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2011.09.001>