



## A influência da nutrição e a atuação da leptina e kisspeptina no ciclo reprodutivo da égua

*The influence of nutrition and the action of leptin and kisspeptin on the mare's reproductive cycle*

Jéssica Maresch de Araújo<sup>1</sup>, Rodrigo Arruda de Oliveira<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mestranda do programa de Ciências Animais da Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília (FAV/UnB), Brasília, DF, Brasil.

<sup>2</sup>Professor Doutor de Reprodução Animal da Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária da Universidade de Brasília (FAV/UnB), Brasília, DF, Brasil.

Correspondência: jessica.maresch.vet@gmail.com

### Resumo

A domesticação do equino pelo homem acarretou alterações de manejo e alimentação devido à necessidade de adaptação dos animais a novos exercícios e condições limitantes impostas a estes pelo homem. Um dos avanços alcançados através da mudança alimentar imposta aos equinos mediante o fornecimento de alimentos concentrados é a possibilidade de melhor eficiência reprodutiva. As éguas são poliéstricas estacionais fotoperíodo positivas, naturalmente entrando em anestro nos meses de inverno, em regiões afastadas da linha do Equador. Estudos indicam que éguas com bom índice de escore corporal podem não entrar em anestro nesse período, oferecendo a possibilidade de reprodução ao longo de todo o ano sem a necessidade de aplicação de hormônios exógenos. A correlação entre nutrição e reprodução equina vem sendo cada vez mais estudada, e os mecanismos de ação de diversos fatores atuantes nessa correlação como a leptina e a kisspeptina vem sendo elucidados. A presente revisão traz informações acerca da interação entre nutrição e reprodução equina e dois dos mais importantes peptídeos atuantes nessa correlação: leptina e kisspeptina.

**Palavras chave:** escore de condição corporal, estrógeno, gônadas, hipófise, hipotálamo.

### Abstract

*Equine domestication by men brought alongside with it several alterations in equine management and feeding, due to the need of adaptation by the horses to new exercises and limiting conditions imposed to them by humans. One of the many advances achieved through feeding modification imposed to horses by providing concentrate feed is the possibility for better reproductive efficiency. Mares are photoperiodic polyestric seasonal breeders, naturally entering anestrus in winter months in regions far from the Equator line. Studies indicate that mares with optimum body score may not enter anestrus in such period, offering the possibility of reproduction through the year withholding the need for exogenous hormone administration. The correlation between nutrition and equine reproduction is being increasingly studied, and a confluence of factors that act in such correlation such as leptin and kisspeptin and are being elucidated. This revision brings information regarding the interaction between nutrition and equine reproduction and two of the major peptides that act in such correlation: leptin and kisspeptin.*

**Keywords:** body condition score, estrogen, gonads, hypophysis, hypothalamus.

### Introdução

A reprodução equina é resultado de um fino ajuste entre o hipotálamo, a hipófise e as gônadas, se tornando possível através de um complexo sistema de sinalizações e liberação hormonal (Caraty et al., 2012). A síntese de GnRH por um subgrupo de células neuronais no hipotálamo, sua liberação no sistema porta-hipofisário com subsequente ação na adeno-hipófise estimulando a liberação de gonadotrofinas (FSH e LH) que mediam o controle das gônadas pelo cérebro, é considerada o dogma da reprodução equina (Okamura et al., 2013). Para maior elucidação acerca da endocrinologia reprodutiva da égua, sugerimos a leitura das publicações de Hughes et al (1977); Irvine e Evans (1979); Aurich (2011); Okamura et al. (2013); Williams et al. (2012).

Ao longo dos anos, a influência de peptídeos, como a kisspeptina, leptina, grelina, melatonina e fator de crescimento semelhante à insulina 1 (IGF-1) foi investigada e sua atuação no eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal observada. Fatores externos como nutrição, condição corporal, idade, sexo, raça e manejo também tiveram suas atuações constatadas (Morley et al., 2014).

Observou-se que a sazonalidade da égua é adaptada para associar sua gestação de 11 meses e o nascimento do potro ao período de maior oferta de alimento e melhores condições ambientais, providenciando assim maior chance de sobrevivência e desenvolvimento da progênie. O ritmo circanual hormonal endógeno da égua modulado por diversos fatores como mudanças de luminosidade, temperatura e oferta de alimento, suprime



a taxa metabólica, apetite e massa corporal durante o inverno. Graças a esses acontecimentos, a maioria das espécies de equinos entram em anestro próximo a este período (Morley et al., 2014).

O objetivo da presente revisão consiste na elucidação acerca da correlação entre nutrição e reprodução, sua importância prática e possível utilização a campo dos peptídeos, aqui descritos, no controle do ciclo reprodutivo equino como um todo incluindo a ovulação, dado o fato do controle da ovulação da égua ser um dos objetivos primários dentro da reprodução equina.

### **Nutrição equina**

Os equinos são animais monogástricos, herbívoros, que se alimentam de brotos, colmos e folhas, além de possuírem alta capacidade para seleção de alimento. (Dittrich et al., 2010).

As espécies vegetais possuem rico conteúdo nutricional, e o aporte proteico contido na pastagem é suficiente para suprir as exigências nutricionais de equinos em diferentes estados fisiológicos, principalmente de animais adultos que não se encontram em reprodução (Dittrich et al., 2010).

Já foi extensamente observado o fato de que quanto mais se distancia o manejo equino daquele encontrado na natureza, maiores são os prejuízos. A obesidade e a resistência à insulina ocasionados pelo mal uso de alimentos concentrados têm se tornado problemas recorrentes na criação equina, e acarretam não só problemas de origem clínica e comportamental como também de origem reprodutiva (Shepherd et al., 2012).

Diversos estudos foram realizados acerca da correlação entre escore de condição corporal (ECC) e a capacidade cíclica de éguas, e se constatou que enquanto o ECC das éguas não acarretou diferença na taxa de crescimento do folículo dominante e níveis séricos de LH e FSH (Gastal et al., 2004), éguas tratadas com GnRH possuindo bom ECC tiveram maior produção de LH do que aquelas com baixa condição corporal.

### **Relação entre reprodução e nutrição**

A reprodução é um processo fisiológico que demanda grande dispêndio energético do organismo (Chehab, 2014), e por não ser vital para a sobrevivência do indivíduo em si, ao haver balanço energético negativo, o organismo desvia a energia restante para processos fisiológicos que afetam diretamente a sobrevivência do indivíduo, fazendo assim com que a atividade reprodutiva seja suspensa por falta de reserva energética para suportar a mesma (Vazquez et al., 2015). Prenhez, parto e lactação são os pontos cruciais da reprodução animal, e são alguns dos processos mais fisiologicamente complexos e que mais demandam energia do organismo (Chehab, 2014). Assim sendo, a maturação e função do eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal são sensíveis às reservas corporais e o mesmo é regulado por diversos fatores nutricionais e metabólicos. No entanto, não são apenas deficiências nutricionais que acarretam problemas na reprodução, mas também situações de excesso de energia persistente, como em casos de obesidade mórbida (Vazquez et al., 2015).

De fato, éguas bem alimentadas possuem uma fase folicular mais curta com níveis plasmáticos mais altos de hormônios ovarianos, um maior número de ciclos estrais anuais e um período de anestro mais curto no inverno quando comparadas com éguas com escore corporal mais baixo (Morley et al., 2014).

Observou-se na Inglaterra que enquanto éguas bem alimentadas tendem a ciclar o ano todo, éguas a pasto sem suplementação de concentrado entram em anestro durante os meses de inverno quando não há oferta de pastagem, evidenciando um estímulo nutricional no ciclo reprodutivo sazonal da égua (Morley et al., 2014).

Fradinho et al. (2014) observaram em seu experimento com éguas da raça Puro Sangue Lusitano a pasto que as maiores taxas de fertilidade (cerca de 91%) e concepção (cerca de 85%) foram de éguas com escore de condição corporal entre 3 e 3,75 (em escala variando de 0-5), concluindo assim que um escore corporal muito alto também é prejudicial para os índices reprodutivos de éguas, e estabelecendo uma correlação entre escore de condição corporal e reprodução.

### **Peptídeos que atuam no eixo reprodutivo equino**

#### *Leptina*

A leptina é um peptídeo de 167 aminoácidos sintetizado pelos adipócitos e foi identificada em 1994 como um produto secretado pelo tecido adiposo branco (Park et al., 2015). A leptina desempenha um importante papel como integrador neuroendócrino, sinalizando a magnitude das reservas corporais de gordura a diferentes eixos neuroendócrinos, sendo um deles o reprodutivo (Vazquez et al., 2015).

Sua secreção é diretamente relacionada com a quantidade de reservas de tecido adiposo branco existentes no organismo, portanto, sua concentração circulante informa diretamente a proporção das reservas de gordura do indivíduo. Assim sendo, em condições de balanço energético negativo, as concentrações de leptina decrescem, como já descrito em diversas espécies domésticas (Vazquez et al., 2015).

A leptina atua nos mais diversos e complexos sistemas corporais, e adota funções de regulação da homeostase energética, função neuroendócrina, metabolismo ósseo, lipídico e de glicose, além de atuar no



sistema imune (Dalamaga et al., 2013 e Moon et al., 2013). Anormalidades metabólicas e neuroendócrinas já foram restauradas através da administração de leptina em indivíduos humanos leptina deficientes (Park et al., 2015).

A atuação da leptina se dá através de acoplação a um de seus 4 receptores específicos (LepRs) localizados ao longo do sistema nervoso central (CNS). São receptores isomorfos (possuidores de uma cadeia quase idêntica de aminoácidos). A regulação da homeostase energética e função neuroendócrina ocorre no ato da ligação da leptina ao seu mais importante receptor: o isomorfo longo conhecido como LepRb, que se expressa ricamente no hipotálamo e outras regiões cerebrais (Kelesidis et al., 2010). Enquanto o receptor isomorfo longo (LepRb) é conhecidamente responsável pela supressão na ingestão de alimento e estímulo de gasto energético, acredita-se que os três isomorfos curtos (LepRs) sejam responsáveis pelo transporte da leptina através da barreira hemato-encefálica. (Bjørnbæk et al., 1998).

No cérebro, a leptina interage com um complexo sistema neuronal para realizar o controle da ingestão alimentar, ativando neurônios anorexígenos que sintetizam pro-opiomelanocortina (POMC), assim como transcriptases cocaína e anfetamina-reguladas (CART), inibindo neurônios orexígenos que sintetizam o peptídeo agouti-relacionado (agRP) e o peptídeos Y (NPY). Durante o jejum, os níveis plasmáticos decaem rapidamente, e essa queda estimula a expressão de agRP e NPY e suprime POMC e CART, assim estimulando a ingestão alimentar e diminuindo o gasto energético (Park e Ahima, 2015).

A leptina também apresenta importante papel na modulação da imunidade inata e adquirida. Ela estimula a quimiotaxia de neutrófilos e a fagocitose de macrófagos, assim como a síntese de citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas IL-6 e IL-12 e fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$  (Loffreda et al., 1998; Lord et al., 1998).

Foi também demonstrado que a leptina age como um sinal negativo para a proliferação de células T reguladoras, enquanto estimula células ajudadoras T 1. Desta maneira, a leptina pode contribuir para a proteção de infecções e o desenvolvimento da autoimunidade (Park e Ahima, 2015).

A influência da leptina no eixo reprodutivo já foi demonstrada através de estudos com camundongos e humanos onde observou-se infertilidade em animais e humanos leptina-deficientes assim como seu retorno à fertilidade através da administração de leptina exógena (Chehab, 2014). Estudos realizados com camundongos mostraram que a administração de leptina em fêmeas ob/ob leptina-deficientes (inférteis) restaurou a secreção de LH e a função gonadal (Gentry et al., 2004). A estimulação indireta na liberação de GnRH e a potencialização na liberação de LH pela glândula hipófise na presença de GnRH também já foram observadas através da aplicação de leptina em células L $\beta$ T2 gonadotropas provenientes da hipófise de camundongos (Avelino-Cruz et al., 2009).

Apesar da influência da leptina sobre a liberação de GnRH já ter sido bem estabelecida, a ausência de receptores funcionais de leptina em neurônios secretores de GnRH levou à conclusão de que a leptina atua nessa população neuronal através de vias intermediárias (Roa e Tena-Sempere, 2014). A acoplação da leptina ao receptor LepRb (seu receptor principal, presente ao longo do sistema nervoso central), ativa diversos caminhos de sinalização. Os caminhos de sinalização assim como os fatores responsáveis pelo término da cascata de sinalização estão detalhados nos trabalhos de Morris et al. (2009) e Dalamaga et al. (2013).

Já foi observado que precedendo o período anovulatório natural da égua, ocorre uma queda significativa nos níveis plasmáticos de leptina, níveis esses que voltam a aumentar logo antes do retorno da atividade ovulatória cíclica. Outro fato observado foi que éguas bem alimentadas e com bom escore corporal entram em anestro posteriormente, possuem níveis plasmáticos mais altos de leptina e recuperam a atividade ovariana mais cedo do que aquelas com baixo peso corporal e escore ruim, além de haver extenso registro de éguas que nem sequer entram em anestro durante o inverno devido a um bom ECC, ciclando assim durante todo o ano (Bender et al., 2014; Morley et al., 2014).

Gastal et al. (2010) concluíram que com apenas 48h de restrição nutricional, houve queda de cerca de 55% da concentração plasmática e intrafolicular de leptina em vacas. Até o presente momento, não foi observada relação entre essa queda de concentração de leptina e a diminuição de produção hormonal gonadal em éguas.

Waller et al., (2006) e Romagnoli et al., (2007) também chegaram à conclusão de que os níveis mais baixos de leptina não influenciaram o perfil endócrino de secreção de LH, FSH, progesterona e estradiol, visto que em seus experimentos éguas com altos ou baixos níveis médios de leptina circulante (>10 e <5 ng/ml respectivamente) não diferiram quanto à secreção dos mesmos, levando os pesquisadores a crer que a atividade ovariana se deva mais diretamente à condição corporal da fêmea do que à concentração de leptina circulante em si (Bender et al., 2014).

A falta de sucesso na indução de secreção de hormônios sexuais e da indução de puberdade precoce através da aplicação direta de leptina exógena em humanos e roedores leva a crer que a leptina não possa induzir a puberdade ou liberação hormonal por si só.

No entanto, estudos em humanos demonstraram que nestes a correlação entre níveis ideais de leptina e o início da puberdade já foi constatada, indicando que a leptina possui papel permissivo (permite o progresso da puberdade caso a concentração limite seja atingida, mas não deflagra o início da puberdade por si só), mas não estimulatório no controle metabólico da puberdade (Vazquez et al., 2015).

Dessa maneira, em humanos, constatou-se que níveis limite ideais de leptina devem ser atingidos para a



indução da maturação púber, manutenção da fertilidade e/ou manutenção da função reprodutiva na vida adulta. No entanto, esses mesmos níveis de leptina não são suficientes para de maneira única deflagrar todo o espectro de eventos de maturação necessários para incitar o início da puberdade em si (Vazquez et al., 2015).

### *Kisspeptina*

As kisspeptinas consistem em uma família recém-descoberta de neuropeptídeos clivados de um único precursor com 145 aminoácidos. São clivados em peptídeos de 10 (Kp-10) a 54 aminoácidos de comprimento com atividade biológica equivalente (Magee et al., 2012).

De Roux et al. (2003) e Seminara et al. (2003) revelaram que mutações inativadoras do gene receptor de kisspeptina (GPR54) foram associadas com hipogonadismo hipogonadotrópico idiopático em seres humanos.

Funes et al. (2003), Seminara et al. (2003) e Messenger et al. (2005) confirmaram a associação entre kisspeptina e reprodução através da geração de camundongos GPR54 nulos, que apresentaram tamanho reduzido de gônadas e níveis baixos de gonadotrofinas e hormônios esteroides, não entrando em puberdade (Tena-Sempere, 2006).

A literatura científica vem enfatizando os variados campos de atuação das kisspeptinas dentro da vida reprodutiva animal, como a diferenciação sexual no cérebro, *timing* de puberdade, regulação de secreção de gonadotrofinas por hormônios gonadais, além do controle de fertilidade através de sinalização metabólica e ambiental (Caraty et al., 2012).

Após administração de bolus intravenoso de Kp-10 em éguas, a concentração plasmática de LH apresenta uma abrupta subida, atingindo seu pico após 30 minutos de administração. O efeito estimulante da Kp-10 sobre a liberação de LH teve aproximadamente 1h de duração em ovelhas, vacas e éguas, e concentrações de 390 nmol por animal deflagraram um aumento significativo nas concentrações plasmáticas de LH e FSH em éguas em fase luteal, no entanto, no final da fase folicular, a administração de 780 nmol de Kp-10 por animal não foi o suficiente para induzir ovulação. De maneira similar, novilhas holandesas pré-puberais que receberam 1mg de Kp-10 também apresentaram aumento abrupto nos níveis plasmáticos de LH e GH cerca de 30 minutos após injeção. (Hadokawa et al., 2008; Okamura et al., 2013).

Como indicado através de expressão de Fos (marcador de atividade neuronal), a administração periférica de kisspeptina deflagra ativação neuronal em ratos (Matsui et al, 2004). Smith et al., (2011) e LI et al., (2012) também observaram que a administração intravenosa de kisspeptina em ovelhas levou a um aumento na concentração de GnRH na veia porta com aumento paralelo na concentração periférica de LH.

Dado o fato de que o controle da ovulação é um objetivo primário na criação equina, estudos como os conduzidos por Magee et al. (2009) e Okamura et al. (2013) tiveram o objetivo de determinar a capacidade estimulante da kisspeptina na ovulação da égua. Apesar da relação entre a kisspeptina e a reprodução nos animais domésticos já estar bem estabelecida, sua atuação na indução da ovulação na égua ainda não foi bem sucedida. A administração de 780 nmol de kp-10 não foi suficiente para induzir a ovulação de éguas no final do período folicular (Okamura et al., 2013), e Magee et al (2009) concluíram que a administração intravenosa de uma única dose de 1mg de decapeptídeo de kisspeptina de roedor (rKp-10) também não foi eficiente na indução de ovulação em éguas em estro. Estes resultados levam a crer que assim como a leptina, a kisspeptina permite a puberdade e os demais aspectos reprodutivos caso sua concentração mínima necessária seja atingida, no entanto não deflagra os acontecimentos reprodutivos por si só, característica conhecida como permissividade.

### **Considerações finais**

Apesar da relação entre nutrição e reprodução equina já ser estabelecida, os mecanismos específicos dessa interligação ainda precisam ser elucidados. Embora os peptídeos aqui mencionados não possuam utilização direta a campo no controle da ovulação e reprodução equina como um todo, seu papel até hoje demonstrado como permissivo, possibilitando a gama de acontecimentos que caracterizam a reprodução caso níveis plasmáticos ideais sejam atingidos é claro, e evidencia a importância de um plano nutricional ideal específico para cada caso e estágio dentro da vida reprodutiva. Esse plano deve ser adotado a fim de maximizar o sucesso dentro da reprodução permitindo um desenvolvimento regulado e natural da fêmea equina dentro dos diversos estágios da vida reprodutiva da mesma, garantindo de igual maneira sua longevidade.

### **Referências**

- Aurich C.** Reproductive cycles in horses. *Anim Reprod Sci* v.124, p.220-228, 2011.
- Avelino-Cruz JE, Flores A, Cebada J, Mellon PL, Felix R, Monjaraz E.** Leptin increases L-type Ca<sup>2+</sup> channel expression and GnRH-stimulated LH release in LT2 gonadotropes. *Mol Cell Endocrinol*, v.298, p.57-65, 2009.
- Bender ESC, Sampaio BFB, Nogueira BG, Costa-e-Silva EV, Zuccari CESN.** Condição corporal e atividade reprodutiva das éguas. *Arch Zootec*, v.63, p.55-67, 2014.





- Bjørnbæk C, Elmquist JK, Michl P, Ahima RS, Bueren AV, McCall L, Flier JS.** Expression of leptin receptor isoforms in rat brains microvessels. *Endocrinology*, v.139, p.3485-3491, 1998.
- Caraty A, Decourt C, Briant C, Beltamo M.** Kisspeptins and the reproductive axis: potential applications to manage reproduction in farm animals. *Domest Anim Endocrinol*, v.43, p.95-102, 2012.
- Chehab FF.** Leptin and reproduction: past milestones, present undertakings, and future endeavors. *J Endocrinol*, v.223, p.T73-T74, 2014.
- Dalamaga M, Chou SH, Shields K.** Leptin at the intersection of neuroendocrinology and metabolism: current evidence and therapeutic perspectives. *Cell Metabolism*, v.18, p.29-42, 2013.
- De Roux N, Genin E, Carel JC, Matsuda F, Chaussain JL, Milgrom E.** Hypogonadotropic hypogonadism due to loss of function of the KiSS1- derived peptide receptor GPR54. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v.100, p.10972-10976, 2003.
- Dittrich JR, Melo HÁ, Afonso AMCF, Dittrich RL.** Comportamento ingestivo de equinos e a relação com o aproveitamento das forragens e bem estar dos animais. *Rev Bras Zootec*, v.39, p.130-137, 2010.
- Fradinho MJ, Correia MJ, Gracio V, Bliedernicht M, Farrim A, Mateus L, Martin-Rosset W, Bessa RJB, Caldeira RM, Ferreira-Dias G.** Effects of body condition and leptin on the reproductive performance of Lusitano mares on extensive systems. *Theriogenology*, v.81, p.1214-1222, 2014.
- Funes S, Hedrick JA, Vassileva G, Markowitz, L., Abbondanzo S, Golovko A, Yang S, Monsma FJ, Gustafson EL.** The KiSS-1 receptor GPR54 is essential for the development of the murine reproductive system. *Biochem Biophys Res Commun*, v.312, p.1357-1363, 2003.
- Gastal MO, Gastal EL, Spinelli V, Ginther OJ.** Relationship between body condition and follicle development in mares. *Anim Reprod*, v.1, p.115-121, 2004.
- Gastal MO, Gastal EL, Beg MA, Ginther OJ.** Short-term feed restriction decreases the systemic and intrafollicular concentrations of leptin and increases the vascularity of the preovulatory follicle in mares. *Theriogenology*, v.73, p.1202-1209, 2010.
- Gentry LR, Thompson Júnior DL, Gentry Júnior GT, Del-Vecchio RP, Davis KA, Del-Vecchio PM.** The relationship between body condition score and ultrasonic fat measurements in mares of high versus low body condition. *J Equine Vet Sci*, v.24 p.198-203, 2004.
- Hadowaka H, Matsui M, Hayashi K, Matsunaga N, Kawashima C, Shimizu T, Kida K, Miyamoto A.** Peripheral administration of kisspeptin-10 increases plasma concentrations of GH as well as LH in pubertal Holstein heifers. *J Endocrinol*, v.196, p.331-334, 2008.
- Hughes JP, Stabenfeldt GH, Evans JW.** The oestrous cycle of the mare and its uterine control. *Aust Vet J*, v.53, p.415-8, 1977.
- Irvine CH, Evans MJ.** Recent advances in reproductive endocrinology of the mare. *N Z Vet J*, v.2, p.176-80, 1979.
- Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS.** Narrative review: The role of leptina in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med*, v.152, p.93-100, 2010.
- Li Q, Roa A, Clarke IJ, Smith JT.** Seasonal variation in the gonadotropin-releasing hormone response to kisspeptin in sheep: possible kisspeptin regulation of the kisspeptin receptor. *Neuroendocrinology*, v.96, p.212-221, 2012.
- Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, Klein AS, Bulkley GB, Bao C, Noble PW, Lane MD, Diehl AM.** Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J*, v.12, p.57-65, 1998.
- Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI.** Leptin modulates the T-cell immune response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature*, v.394, p.897-901, 1998.
- Magee C, Foradori CD, Bruemmer JE, Arrequin-Arrevalo JA, McCue PM, Handa RJ, Squires EL, Clay CM.** Biological and anatomical evidence for kisspeptin regulation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis of estrous horse mares. *Neuroendocrinology*, v.150, p.2813-2821, 2009.
- Magee C, Bruemmer JE, Nett TM, Squires EL, Clay CM.** Kisspeptide in the estrous mare: Is it an appropriate ovulation-inducing agent? *Theriogenology*, v.78, p.1987-1996, 2012.
- Matsui H, Takatsu Y, Kumano S, Matsumoto H, Ohtaki T.** Peripheral administration of metastatin induces marked gonadotropin release and ovulation in the rat. *Biochem Biophys Res Commun*, v.320, p.383-388, 2004.
- Messenger S, Chatzidaki EE, Ma D, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Thresher RR, Malinge I, Lomet D, Carlton MBL, Colledge WH, Caraty A, Aparicio SA.** Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54. *Proc Natl Acad Sci U S A*, v.102, p.1761-1766, 2005.
- Moon HS, Dalamaga MKIM SY, Polyzos SA, Hamnkiv OP, Magkos F, Paruthi J, Mantzoros CS.** Leptin's role in lipodystrophic and nonlipodystrophic insulin-resistant and diabetic individuals. *Endocr Rev*, v.34, p.377-412, 2013.
- Morley SA, Murray JA.** Effects of body condition score on the reproductive physiology of the broodmare: a review. *J Equine Vet Sci*, v.34, p.842-853, 2014.
- Morris DL, Rui L.** Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, v.297, p.1247-59, 2009.



- Okamura H, Yamamura T, Wakabayashi Y.** Kisspeptin as a master player in the central control of reproduction in mammals: An overview of kisspeptin research in domestic animals. *Anim Sci J*, v.84, p.369-381, 2013.
- Park H-K, Ahima RS.** Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*, v.64, p.24-34, 2015.
- Roa J, Tena-Sempere M.** Connecting metabolism and reproduction: Roles of central energy sensors and key molecular mediators. *Mol Cell Endocrinol*, v.397, p.4-14, 2014.
- Romagnoli U, Macchi E, Romano G, Motta M, Accornero P, Baratta M.** Leptin concentrations in plasma and milk during the interpartum period in the mare. *Anim Reprod Sci*, v.97, p.180-185, 2007.
- Seminara SB, Messager S, Chatzidaki EE, Thresher RR, Acierno JS Jr, Shagoury JK, Bo-Abbas Y, Kuohung W, Schwinof KM, Hendrick AG, Zahn D, Dixon J, Kaiser UB, Slaugenhaupt SA, Gusella JF, O'Rahilly S, Carlton MB, Crowley WF Jr, Aparicio SA, Colledge WH.** The GPR54 gene as a regulator of puberty. *N Engl J Med*, v.349, p.1614-1627, 2003.
- Shepherd ML, Pleasant RS, Crisman MV, Werre SR, Milton SC, Swecker WS Jr.** Effects of high and moderate non-structural carbohydrate hay on insulin, glucose, triglyceride, and leptin concentrations in overweight Arabian geldings. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)*, v.96, p.428-435, 2012.
- Smith JT, Li Q, Yap KS, Shahab M, Roseweir AK, Millar RP, Clarke IJ.** Kisspeptin is essential for the full preovulatory LH surge and stimulates GnRH release from the isolated ovine median eminence. *Endocrinology*, v.152, p.1001-1012, 2011.
- Tena-Sempere M.** GPR54 and kisspeptin in reproduction. *Hum Reprod Update*, v.12, p.631-639, 2006.
- Vazquez MJ, Romero-Ruiz A, Tena-Sempere M.** Roles of leptin in reproduction, pregnancy and polycystic ovary syndrome: consensus knowledge and recent developments. *Metabolism*, v.64, p.79-91, 2015.
- Waller CA, Thompson Junior DL, Cartmill JA, Storer WA, Huff NK.** Reproduction in high body condition mares with high versus low leptin concentrations. *Theriogenology*, v.66, p.923-928, 2006.
- Williams GR, Thorson JF, Prezotto LD, Velez IC, Cardoso RC, Amstalden M.** Reproductive seasonality in the mare: neuroendocrine basis and pharmacologic control. *Domestic Anim Endocrinol*, v.43, p.103-115, 2012.
-