

## نقش هورمون ادیپونکتین در باروری و ناباروری:

## مروری سیستماتیک

فتانه پهلوان<sup>۱</sup>، فاطمه ترک تتاری<sup>۱</sup>، سعیده فاضلی<sup>۱</sup>، فاطمه رضوی نیا<sup>۱</sup>،دکتر نجمه تهرانیان<sup>۲\*</sup>

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.
۲. استادیار گروه بهداشت باروری و مامایی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۰۲/۱۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۵/۰۸

## خلاصه

**مقدمه:** ادیپونکتین، یکی از هورمون‌های خانواده ادیپوکین است که از سلول‌های بافت چربی آزاد می‌شود و نقش‌های بیولوژیک فراوانی دارد. بر اساس مطالعات گذشته، سطح این هورمون در افراد چاق کاهش می‌یابد. مطالعات مختلفی در مورد ارتباط ادیپونکتین و بیماری‌های زنان انجام شده است، ولی تاکنون مطالعه‌ای مروری در رابطه با نقش هورمون ادیپونکتین در باروری و ناباروری انجام نشده است. مطالعه مروری حاضر با هدف بررسی نقش هورمون ادیپونکتین در باروری و ناباروری انجام شد.

**روش کار:** در این مطالعه مروری ۱۸ مقاله با جستجو در بانک‌های اطلاعاتی Iran Medex، Science Direct و Pubmed با کلید واژه‌های ادیپونکتین، باروری، ناباروری، تخمک‌گذاری از بازه زمانی ۱۹۹۶ تا ۲۰۱۸ مورد بررسی قرار گرفتند. مطالعات دسته‌بندی شدند. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** ادیپونکتین یکی از هورمون‌های مؤثر در سیستم باروری است. اختلالات تخمک‌گذاری (PCO)، آموره هیپوتالاموسی)، سندرم متابولیک، مقاومت به انسولین و نازایی با کاهش ادیپونکتین همراه است. درمان‌های نازایی (تحریک تخمک‌گذاری، ICSI، IVF و ...) با افزایش غلظت ادیپونکتین همراه است. موفقیت درمان در افرادی که ادیپونکتین بالاتری دارند، بیشتر است.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به اثرات مثبت ادیپونکتین و نقش اساسی آن در باروری و ناباروری، می‌توان از اندازه‌گیری آن در مدیریت و پیگیری باروری و ناباروری بهره‌مند شد، لذا توجه و تحقیق بیشتر نسبت به ادیپونکتین لازم است.

**کلمات کلیدی:** ادیپونکتین، باروری، تخمک‌گذاری، ناباروری، ART

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر نجمه تهرانیان؛ دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران. تلفن: ۰۲۱-۸۲۸۸۳۵۸۹؛ پست الکترونیک: n\_tehraniyan@yahoo.com

## مقدمه

ادیپونکتین رسپتورها در سلول‌های گرانولوزا وجود دارند و ترشح IGF1، استروژن و پروژسترون را زیاد می‌کند (۱۴).

بر اساس گزارشات، از هر ۷ نفر، یک فرد دچار نازایی است که نیمی از موارد به خاطر اختلال تخمک‌گذاری است. لپتین و ادیپونکتین در تنظیم پرولیفراسیون، تمایز و آنژیوژنز جفت نقش دارند، لذا برای لانه‌گزینی رویان، ارتباط جنینی - مادری در حاملگی نقش دارند (۱۵).

انسولین و فاکتور رشد شبیه انسولین برای لانه‌گزینی لازم‌اند و با ادیپونکتین اثرات متقابل دارند (۱۶). ادیپونکتین رسپتورها توسط اکثر سلول‌های گناد مردان مانند لیدیک سل، اسپرماتوزوآ و اپی‌دیدیم بیان می‌شود. ادیپونکتین لیدیک سل‌ها را از سیتوکین‌های التهابی محافظت می‌کند، بنابراین چاقی با کاهش ادیپونکتین باعث ناباروری، کاهش تستوسترون، تحرک اسپرم و ... می‌شود (۱۷).

ادیپونکتین با شاخص توده بدنی و مقاومت به انسولین رابطه معکوس دارد. همچنین در دیابت حاملگی و پره‌اکلامپسی، ادیپونکتین کاهش می‌یابد. ادیپونکتین در بارداری، در سه ماهه اول بارداری با افراد غیر باردار تفاوتی ندارد. قبل از نیمه حاملگی به حداکثر خود رسیده و سپس رو به کاهش می‌گذارد و تا ۸-۵ هفته پس از زایمان همچنان پایین می‌ماند (۱۸، ۱۹).

میزان ادیپونکتین در اوایل بارداری در مقایسه با قبل از بارداری افزایش می‌یابد، بعد از نیمه دوم بارداری سطح این هورمون در سرم مادر و بافت چربی به تدریج کاهش می‌یابد (۱۹). این کاهش با کاهش ۶۰٪ در سطح mRNA ادیپونکتین در بافت چربی سفید همراه است (۲۰). در مقابل غلظت ادیپونکتین در ورید نافی بالاتر از سطح این هورمون در سرم مادر است (۲۱). با افزایش سن حاملگی، غلظت ادیپونکتین در ورید نافی به‌طور قابل توجهی افزایش می‌یابد؛ به‌طوری‌که در هنگام ترم، غلظت این هورمون در ورید نافی بیش از ۲ برابر در مقایسه با سن حاملگی ۲۴ هفتگی می‌باشد (۲۲). با توجه به این یافته‌ها، جفت انسان ممکن است به عنوان یک منبع ادیپونکتین باشد. علاوه بر این، جن و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند که در هنگام ترم، ادیپونکتین اساساً

بافت چربی به عنوان ارگان قدرتمند اندوکروینی می‌تواند اثرات سیستمیک خود را با تولید و ترشح موادی به نام "ادیپوکین" ظاهر سازد. ادیپوکین‌های تولیدی از این بافت همانند لپتین، کِمِرین، ویسفاتین، واسپین و رزیستین، نقش‌های مهمی را در تنظیم میزان حساسیت به انسولین، متابولیسم چربی و ثبات انرژی ایفا می‌کنند. توده چربی بدنی، نقش کلیدی در متابولیسم هورمون‌های استروئیدی جنسی از جمله آروماتاز دارد که با تبدیل آندروژن‌ها به استروژن، باعث القاء سطوح افزایش یافته هورمون LH و FSH و تحریک آندروژن‌های تخمدانی می‌شود (۱).

یکی از هورمون‌های خانواده ادیپوکین، ادیپونکتین می‌باشد (Adipo Q, apm<sub>1</sub>, GBP-28, Acrp30) نیز گفته می‌شود. ادیپونکتین یک پروتئین است و در انسان توسط ژن ADIPOQ کد می‌شود. ادیپونکتین، یک پلی‌پتید بلند زنجیره ۲۴۴ اسید آمینه‌ای است (۲، ۳).

ادیپونکتین، هورمون پروتئینی است که پروسه‌های متابولیکی مانند تنظیم گلوکز و اکسیداسیون اسیدها را تعدیل می‌کند (۴). ادیپونکتین در طول بارداری، اختصاصاً از بافت چربی و جفت ترشح می‌شود (۵). سطح ادیپونکتین به‌طور معکوس با درصد چربی بدن بزرگسالان ارتباط دارد (۵، ۶). غلظت این هورمون در طول محدودیت‌های کالری در انسان (مانند بی‌اشتهایی‌های عصبی) افزایش می‌یابد (۷). هورمون ادیپونکتین در سرکوبی بی‌نظمی‌های متابولیکی شامل: دیابت نوع ۲ (۵)، چاقی و آترواسکلروز (۳)، کبد چرب غیرالکلی، ریسک فاکتورهای مستقل سندرم متابولیک (۸) و سیرکولاسیون قلبی - عروقی (به‌گونه‌ای که ادیپونکتین باعث بهبود عملکرد می‌شود) نقش دارد (۹). ادیپونکتین دو رسپتور AdipoR1 و AdipoR2 دارد. AdipoR1 عمدتاً در عضلات اسکلتی بیان می‌شود؛ در حالی که AdipoR2 در کبد بیان می‌شود (۱۰، ۱۱). ادیپونکتین در رشد سلول‌های تخمدان مؤثر است (۱۲). در چاقی، ادیپونکتین کاهش یافته که نقش چاقی در اختلال عملکرد تخمدان را نشان می‌دهد (۱۳).

می‌دهد؟ آیا می‌توان از سطح هورمون به عنوان شاخصی برای پیگیری باروری و ناباروری استفاده کرد؟

## روش کار

این مطالعه مروری با هدف بررسی نقش هورمون ادیپونکتین در باروری و ناباروری انجام شد؛ به گونه‌ای که افزایش، کاهش و یا عدم تغییر هورمون ادیپونکتین در بیماری‌های زنان مانند عدم تخمک‌گذاری (PCO)، آمنوره هیپوتالاموسی، سندرم متابولیک، مقاومت به انسولین و نازایی (که تاکنون مورد مطالعه قرار گرفته‌اند) مورد بررسی قرار گرفت.

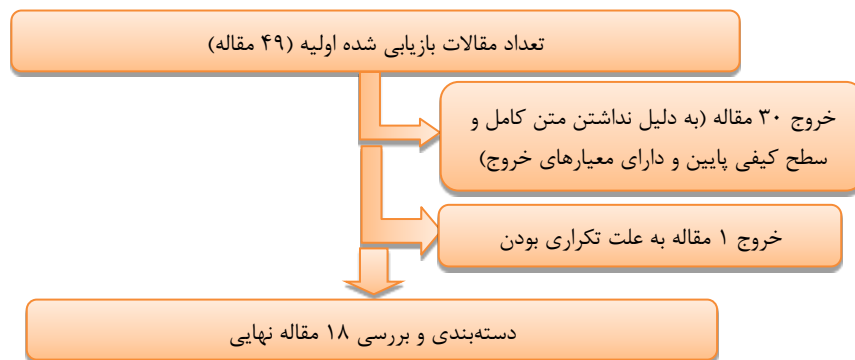
برای یافتن مقالات، بانک‌های اطلاعاتی Science Direct، IranMedex و Pubmed با کلید واژه‌های ovulation، sterility، fertility، adiponectin و ART جستجو شدند. کل مطالعات شامل ۵۲ مقاله، از بازه زمانی ۲۰۱۶-۱۹۹۶ انتخاب شدند. در نهایت با توجه به معیارهای ورود و خروج، ۱۸ مقاله مربوط به نقش هورمون ادیپونکتین در باروری و ناباروری که دارای طرح‌های مطالعاتی مختلف از جمله کوهورت، کارآزمایی، مورد-شاهدی، مقطعی و مروری بودند، انتخاب و مورد بررسی قرار گرفتند.

معیارهای اصلی ورود مقالات به مطالعه شامل: مقالات مربوط به زنان واقع در سنین باروری مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک، نازایی و درمان‌های آن و معیارهای خروج از مطالعه شامل: عدم دسترسی به متن کامل مقاله و سطح کیفی پایین در مطالعه بود. در نهایت نتایج مطالعات فیش‌برداری و دسته‌بندی شد.

در سنسیتوتروفوبلاست جفت بیان می‌گردد. همچنین در محیط آزمایشگاهی ادیپونکتین و گیرنده‌های آن به‌طور متفاوتی در جفت توسط سیتوکین‌های مختلف از جمله IL-6، IFNC، TNF- $\alpha$  و لپتین تنظیم می‌شود (۵). با وجود این، هنوز مورد بحث است که آیا ادیپونکتین علاوه بر بافت چربی، در جفت هم بیان می‌گردد؟ چون برخی نویسندگان قادر به تشخیص mRNA ادیپونکتین در جفت نبوده‌اند (۲۳).

مطالعات مختلفی در مورد ارتباط ادیپونکتین و بیماری‌های زنان انجام شده است؛ به گونه‌ای مطالعات با طرح‌های مختلف، ارتباط و تغییرات سطح هورمون با چاقی، اختلالات تخمک‌گذاری مانند PCO و آمنوره هیپوتالاموسی، فناوری ART و برخی سرطان‌های اختصاصی زنان مانند سرطان پستان و تخمدان را سنجیده‌اند که در ادامه بررسی خواهد شد.

تاکنون مطالعه‌ای مروری در رابطه با نقش هورمون ادیپونکتین در باروری و ناباروری انجام نشده است، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی نقش هورمون ادیپونکتین در باروری و ناباروری و همچنین تغییرات آن در بیماری‌های زنان در نازایی از جمله PCO، آمنوره هیپوتالاموسی، مقاومت به انسولین و تغییرات میزان هورمون در درمان‌های نازایی مانند IVF و ICSI و پاسخ به سؤالات زیر انجام شد. اینکه آیا در زنان سنین باروری که مبتلا به بیماری‌های زنان و نازایی هستند، سطح هورمون اندازه‌گیری شده تفاوت معناداری با افراد سالم دارد؟ آیا پس از درمان‌های طبی و جراحی مانند ART تغییری در سطح سرمی هورمون ادیپونکتین رخ



نمودار ۱- فلوچارت مراحل ورود مقالات به مطالعه مروری

## یافته‌ها

### ادیپونکتین و تخمک‌گذاری و PCO

دافوپولوس و همکاران (۲۰۰۹) در مطالعه طولی خود که با هدف بررسی سطوح سرمی گرلین، رزیستین و ادیپونکتین در سیکل نرمال قاعدگی افراد سالم انجام دادند، دریافتند که غلظت ادیپونکتین و گرلین و رزیستین در طول سیکل تغییری نمی‌کند و تغییرات استروئیدهای تخمدان بر ترشح آن اثر ندارد (۲۴). در مطالعه مورد - شاهدی اولسانکا و همکاران (۲۰۱۱) که با هدف بررسی سطوح سرمی ادیپونکتین، رزیستین، مقاومت به انسولین و مارکرهای هیپراندرژیسم دو گروه زن PCO چاق و لاغر انجام شد، با وجود اینکه رزیستین در هیچ یک از گروه‌های چاق و لاغر با گروه کنترل تفاوت نداشت، ولی ادیپونکتین زنان PCO و چاق (و نه لاغر) از گروه کنترل پایین‌تر بود. بین ادیپونکتین و رزیستین و آندروژن ارتباطی یافت نشد. بین نسبت ادیپونکتین به رزیستین، FSH و LH ارتباط مستقیم وجود داشت (۲۵). با این حال به نظر نمی‌رسد که ادیپونکتین به طور فعال در پاتوژنز PCO شرکت داشته باشد، بلکه یک تعامل بین استروئیدها و ادیپونکتین وجود دارد (۲۶).

با وجود اینکه در برخی مطالعات مانند مطالعه اوریو و همکاران (۲۰۰۳) ادیپونکتین افراد PCO و سالم یکسان ذکر شد، اما در هر دو گروه با شاخص توده بدنی ارتباط داشت (۲۷). تولیس و همکاران (۲۰۰۹) در متآنالیز ۳۱ مطالعه نتیجه‌گیری کردند که ادیپونکتین افراد PCO با کنترل شاخص توده بدنی، از افراد سالم کمتر است (۲۸). کامین و همکاران (۲۰۱۳) با هدف بررسی اثر ادیپوکین‌ها به‌ویژه ادیپونکتین بر استروئیدوژنز و مقایسه بیان گیرنده‌های آن در تخمدان زنان سالم و PCO دریافتند که اختلال ادیپونکتین و گیرنده‌های آن، نقش کلیدی در هیپراندرژیسم PCO دارد (۲۹). آرتیمانی و همکاران (۲۰۱۶) در مطالعه خود که با هدف بررسی سیستم ادیپونکتین سلول‌های گرانولوزای افراد PCO و سالم انجام دادند، به این نتیجه رسیدند که سیستم ادیپونکتین در سلول‌های گرانولوزا گروه PCO کاهش می‌یابد. بین بیان گیرنده‌های ادیپونکتین و گیرنده‌های

FSH و LH نیز ارتباط مستقیم وجود دارد (۳۰). مطالعه مورد - شاهدی گولسلیک و همکاران (۲۰۰۶) که با هدف بررسی ارتباط بین ادیپونکتین و مقاومت به انسولین انجام شد، نشان داد ضمن اینکه ادیپونکتین به‌طور مستقل به انسولین مرتبط است، ادیپونکتین ممکن است در ناهنجاری‌های متابولیک PCO نقش داشته باشد (۳۱). مطالعه کو و همکاران (۲۰۱۶) نیز تأیید کننده انجام مطالعات طولی بیشتر برای نقش پیشگیری کننده ادیپونکتین در بیماری‌های قلبی - عروقی و مقاومت به انسولین بود (۳۲).

### ادیپونکتین و آمنوره

آلوی و همکاران (۲۰۱۶) در بررسی‌های خود دریافتند که در زنانی که آمنوره هیپوتالاموسی (ناشی از بی‌اشتهایی عصبی یا ورزش سنگین) دارند و انرژی ناکافی دارند، افزایش سطح گرلین، ادیپونکتین و نوروپپتید Y وجود دارد (۳۳). دانل و همکار (۲۰۱۱) در مطالعه مشاهده‌ای آینده‌نگر بر روی زنان ورزشکار هیپواستروژنیک فاقد تخمک‌گذاری دریافتند سطح گرلین و ادیپونکتین در این زنان بالاتر و افزایش سطح ادیپونکتین آنها وابسته به کاهش توده چربی و مرتبط با مشکلات تراکم استخوان است (۳۴). در مردان هیپوگنادیسم، سطح ادیپونکتین در مقایسه با افراد نرمال بالاتر است که با تستوسترون‌تراپی کاهش می‌یابد (تستوسترون باعث تنظیم ادیپونکتین می‌شود) (۳۵).

### ادیپونکتین و نازایی

مطالعه متآنالیز کاواس و همکاران (۲۰۱۵) نشان داد که ادیپونکتین در بافت‌های تولید مثلی (بیضه، تخمدان، رحم، جفت، رویال) اثر دارد. اگرچه این اثر کم و غیرضروری است، اما مطالعات جدید نشان داده‌اند که لپتین و ادیپونکتین در بافت‌های تولید مثلی افراد چاق اثرات معکوس دارد (۳۶). واسیم آلماوی و همکاران (۲۰۱۶) در مطالعه مورد شاهدی خود ضمن بیان اینکه زنانی که ادیپونکتین پایین دارند، نتایج منفی در باروری دارند (به‌خصوص زنان چاق که ادیپونکتین کمتر دارند و مستعد نازایی‌اند)، نتیجه‌گیری کردند واریانت‌های مختلف ادیپونکتین با سقط‌های مکرر ارتباط دارند که مشارکت چاقی و ژنتیک را نشان می‌دهد (۳۷).

همچنین سطح سرمی بالای ادیپونکتین به طور چشم‌گیری با موفقیت IVF ارتباط دارد. در مطالعه آنها تعداد تخمک به دست آمده ارتباطی به شاخص توده بدنی نداشت، لذا نتیجه گرفتند که ادیپونکتین مارکر بهتری برای کفایت رشد فولیکولی نسبت به وزن و شاخص توده بدنی است (۴۲).

دوما و همکاران (۲۰۱۴) در کارآزمایی غیر تصادفی خود، ادیپونکتین، انسولین، IL-1، RA، IL-10 قبل و بعد IVF را در گروه‌های نازا (قبل و بعد درمان) و نرمال اندازه‌گیری کردند. آنها نتیجه‌گیری کردند که ادیپونکتین و ارتباط آن با سایر هورمون‌ها در موفقیت درمان مؤثر است. ادیپونکتین با اثر ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی خود باعث بهبود بارداری با IVF می‌شود (۴۴). برسینگر و همکاران (۲۰۱۰) در مطالعه کوهورت خود با بررسی ادیپونکتین سرمی و فولیکولی دریافتند که سطح ادیپونکتین سرمی و فولیکولی متفاوت است. سطح ادیپونکتین سرمی و فولیکولی با لپتین و شاخص توده بدنی رابطه عکس دارد. در مطالعه آنها هیچ ارتباطی بین ادیپونکتین و استرادیول، پروژسترون، آنتی‌مولرین هورمون، اینهیبین A و FSH وجود نداشت. همچنین در افرادی که ICSI می‌شوند و نتیجه درمان موفقیت‌آمیز می‌باشد، ادیپونکتین سرم نسبت به مواردی که شکست می‌خورند، بیشتر است (۴۵).

برسینگر و همکاران (۲۰۰۶) در مطالعه کوهورت سطح ادیپونکتین قبل و بعد گروه‌های موفقیت در IVF و شکست درمان را اندازه‌گیری و مقایسه کردند و به این نتیجه رسیدند که سطح هورمون در گروه موفقیت درمان بالاتر بود، لذا ادیپونکتین می‌تواند به عنوان مارکر برای IVF و توجیه‌کننده نقش چاقی و بافت چربی در نازایی باشد (۴۶). در جدول ۱، ۲ و ۳ مطالعات انجام شده دسته‌بندی و ارائه شده‌اند.

مطالعه مورد - شاهدهی داس سنتوس و همکاران (۲۰۱۲) نشان داد که تغییرات گیرنده‌های ادیپونکتین آندومتر می‌تواند پیشگویی کننده عدم لانه‌گزینی باشد. با وجود اینکه در مطالعه‌ای ادیپونکتین دو گروه برابر بود، ولی گیرنده‌های گروهی که لانه‌گزینی اتفاق نیفتاده بود، کاهش یافته بود (۱۵).

تاکیمورا و همکاران (۲۰۰۶) نشان دادند که ادیپونکتین بر هموستاز انرژی مؤثر است و اثر ضدالتهابی در آندومتر ایجاد می‌کند (۳۸). با توجه به اینکه سقط یوپلوئیدی می‌تواند در اثر عوامل التهابی و ایمنی باشد، در مطالعه چویی (۲۰۱۶) به بررسی ارتباط تغییرات ادیپونکتین، CRP و واسطه‌های ایمنی التهابی پرداخته شد، اما با توجه به اینکه بین سقط یوپلوئیدی و آنوپلوئیدی تفاوت معناداری یافت نشد، بررسی‌های بیشتر توصیه شد (۳۹).

#### تحریک تخمک‌گذاری و ART

گوتمن و همکاران (۲۰۰۹) دریافتند که هنگام تحریک تخمک‌گذاری در افرادی که با LH تحریک می‌شوند، سطح ادیپونکتین فولیکولی افزایش می‌یابد که منجر به کاهش مقاومت به انسولین و آندروژن‌ها می‌شود (۴۰). در هنگام تحریک تخمک‌گذاری با HCG نیز ادیپونکتین سرم افزایش می‌یابد (۴۱). تعداد فولیکول به دست آمده بعد از تحریک تخمک‌گذاری مستقیماً به سطح سرم ادیپونکتین روز قبل تحریک با گنادوتروپین‌ها بستگی دارد (۴۲).

چانگ و همکاران (۲۰۱۴) در مطالعه کوهورت خود با مقایسه دو گروه دریافتند که در گروهی که باروری و لقاح نرمال دارند، سطح ادیپونکتین فولیکولی بالاتری وجود دارد (۴۳). در مطالعه مورد - شاهدهی لویی و همکاران (۲۰۰۵) افرادی که IVF شدند، پس از مقایسه گروه موفقیت IVF با گروه عدم موفقیت IVF دریافتند که ادیپونکتین سرم با تعداد تخمک به دست آمده ارتباط مستقیم و با شاخص توده بدنی ارتباط عکس دارد.

جدول ۱- مطالعات انجام شده در زمينه نقش هورمون اديپونكتين در باروري و ناباروري تخمك گذاري

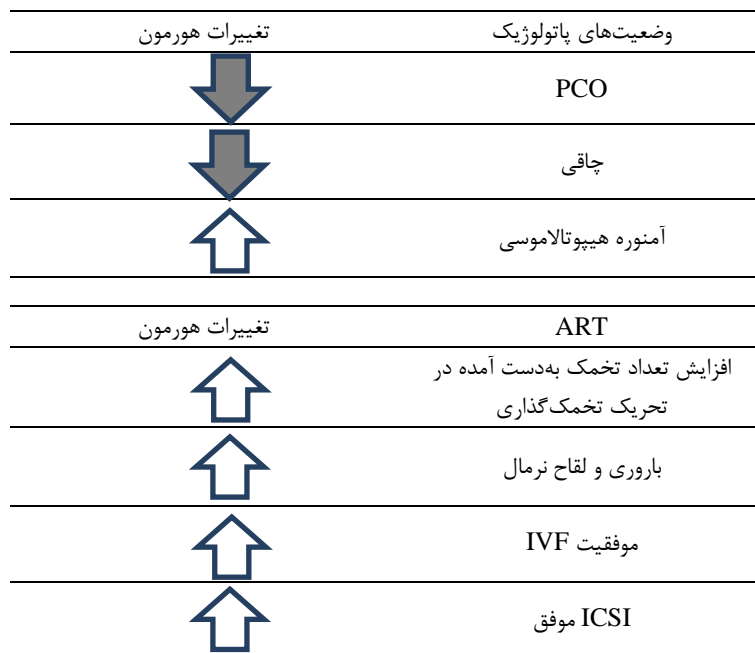
| نويسنده / سال                          | سطح معني دار               | روش مطالعه          | يافته ها   |
|--|----------------------------|---------------------|--|
| دافوپولوس و همكاران (۲۰۰۹) (۲۴)        | $p < 0.001$                | طولي                | غلظت اديپونكتين و گرلين و رزيستين در طول سيكل قاعدگي تغيير يني كند و تغييرات استروئيدهاي تخمدان بر ترشح آن اثر ندارد.                                    |
| السانزكا و همكاران (۲۰۱۱) (۲۵)         | $p = 0.001$<br>$p = 0.003$ | مورد - شاهدي        | اديپونكتين زنان PCO و چاق (و نه لاغر) از گروه كنترل پايين تر بود. بين نسبت اديپونكتين به رزيستين و FSH, LH ارتباط مستقيم وجود دارد.                      |
| فرانسييسكو اوريو و همكاران (۲۰۰۹) (۲۷) | $p < 0.001$                | كوهورت              | اديپونكتين افراد PCO و سالم يكسان است، اما در دو گروه با شاخص توده بدني ارتباط دارد.   |
| توليسكا و همكاران (۲۰۰۹) (۲۸)          | $p < 0.001$                | متاآناليز ۳۱ مطالعه | اديپونكتين افراد PCO با كنترل شاخص توده بدني، از افراد سالم كمتر است.  |
| كامين فابيو و همكاران (۲۰۱۳) (۲۹)      | $p < 0.001$                | مورد - شاهدي        | اختلال اديپونكتين و گيرنده هاي آن نقش كليدي در هيپرانروزيتم PCO دارد.  |
| تي آرتي ماني و همكاران (۲۰۱۶) (۳۰)     | $p < 0.001$                | مورد - شاهدي        | سيستم اديپونكتين در سلول هاي گرانولوزاي گروه PCO کاهش مي يابد. بين بيان گيرنده هاي اديپونكتين و گيرنده هاي FSH و LH نيز ارتباط مستقيم وجود دارد.         |
| گولسكي و همكاران (۲۰۰۶) (۳۱)           | $p < 0.001$                | مورد - شاهدي        | ضمن اينكه اديپونكتين به طور مستقل به انسولين مرتبط است، اديپونكتين ممكن است در ناهنجاري هاي متابوليكي PCO نقش داشته باشد.                                |
| آلاوي و همكاران (۲۰۱۶) (۳۳)            | -                          | مروري               | در زنان ي كه آمنوره هيپوتالاموسي (ناشي از بي اشتهايي عصب ي يا ورزش سنگين) دارند و انرژي ناكافي دارند، افزايش گرلين، اديپونكتين و نوروپپتيد Y وجود دارد.  |
| اما دونل و همكاران (۲۰۱۱) (۳۴)         | $p < 0.005$                | مشاهده اي آينده نگر | سطح گرلين و اديپونكتين در زنان ورزشكار فاقد تخمك گذاري بالاتر و افزايش سطح اديپونكتين آنها وابسته به کاهش توده چربي و مرتبط با مشكلات تراكم استخوان است. |

جدول ۲- مطالعات انجام شده در زمينه نقش هورمون اديپونكتين در باروري و ناباروري و درمان هاي ART

| نويسنده / سال                      | روش مطالعه   | تعداد افراد                         | هدف  | نتايج   |
|------------------------------------|--------------|-------------------------------------|--|---|
| كاواس و همكاران (۲۰۱۵) (۳۶)        | مروري        | -                                   | بررسي نقش اديپونكتين در نتايج منفي باروري در چاق ي و نوع اثر آن                                      | اديپونكتين در بافت هاي توليد مثلي (بيضه، تخمدان، رحم، جفت، رويال) اثر دارد. اگرچه اين اثر كم و غير ضروري است، اما مطالعات جديد نشان داده اند كه لپتين و اديپونكتين در بافت هاي توليد مثلي افراد چاق اثرات معكوس دارد. |
| واسيم آلماوي و همكاران (۲۰۱۶) (۳۷) | مورد - شاهدي | ۳۸ مورد و ۳۰ كنترل                  | بررسي احتمالي واريانت مختلف زن اديپونكتين در سقط هاي راجعه   | واريانت هاي مختلف اديپونكتين با سقط هاي مكرر ارتباط دارند كه مشاركت چاق ي و ژنتيك را نشان مي دهد.   |
| داسانتوس و همكاران (۲۰۱۲) (۱۵)     | مورد - شاهدي | ۱۹ مورد و ۳۱ كنترل                  | اندازه گيري بيان گيرنده هاي اديپونكتين در زنان بارور در مقايسه با شكست لانه گزيني زنان نابارور       | با وجود اينكه در مطالعه اي اديپونكتين دو گروه برابر بود، گيرنده هاي گروه ي كه ايمپلنتيشن اتفاق نيافته بود، کاهش يافته بود.  |
| يوري تاكيما و همكاران (۲۰۰۶) (۳۸)  | تجربي        | ۷۷ زن ۳۲- و ۴۵                      | بررسي گيرنده هاي اديپونكتين ۱ و ۲ در بافت آندومتر با PCR   | اديپونكتين بر هموستاز انرژي مؤثر است و اثر ضد التهابي در آندومتر ايجاد مي كند.  |
| جين چانگ و همكاران (۲۰۱۴) (۴۳)     | كوهورت       | ۶۷ كنترل و ۸۹ مورد                  | بررسي ارتباط اديپونكتين فوليكولار با كيفيت اوسيت و رويان و باروري                                    | در گروه ي كه باروري و لقاح نرمال دارند، سطح اديپونكتين فوليكولي بالاتري وجود دارد.  |
| لويي و همكاران (۲۰۰۵) (۴۲)         | مورد - شاهدي | ۲۸ (باردار) و ۲۸ مورد (عدم بارداري) | بررسي سطح سرمي اديپونكتين در روز ۳ منس قبل از تحريك با گنادوتروپين و ارتباط اديپونكتين با موفقيت IVF | اديپونكتين سرم با تعداد تخمك به دست آمده ارتباط مستقيم و با BMI ارتباط عكس دارد. همچنين سطح سرمي بالاي اديپونكتين به طور چشم گيري با موفقيت IVF ارتباط دارد.  |
| اركيد دونما و تصادفي               | مجموع        | ۵۲                                  | اديپونكتين، انسولين، IL-1  | نتيجه گيري كردند كه اديپونكتين و ارتباط آن با ساير هورمون ها در   |

|                               |           |  |  |
|-------------------------------|-----------|--|--|
| همکاران (۲۰۱۴) (۴۴)           | مداخله‌ای | IL-10.RA قبل و بعد IVF را در گروه‌های نازا (قبل و بعد درمان) و زایا اندازه‌گیری کردند. | موفقیت درمان مؤثر است.   |
| برسینگر و همکاران (۲۰۱۰) (۴۵) | کوهورت    | ۵۵   | در افرادی که ICSI می‌شوند و درمان موفقیت آمیز است، ادیپونکتین سرم نسبت به کسانی که شکست می‌خورند، بیشتر است. |
| برسینگر و همکاران (۲۰۰۶) (۴۶) | کوهورت    | ۶  | سرم ادیپونکتین قبل و بعد گروه‌های موفقیت در IVF و شکست درمان را اندازه‌گیری و مقایسه کردند.                  |

جدول ۳- تغییرات پاتولوژیک سطح ادیپونکتین در بیماری‌های زنان و نازایی



### بحث

مطالعات مختلفی با طراحی‌های متفاوت به بررسی اثرات ادیپونکتین در سیستم باروری انسان پرداخته‌اند. این مطالعه مروری با هدف بررسی نقش هورمون ادیپونکتین در باروری و ناباروری انجام شد. در اکثر این مقالات به نقش مفید ادیپونکتین در مکانیسم‌های بدن اشاره شده است.

با توجه به اینکه ادیپونکتین در چاقی کاهش می‌یابد و کاهش آن با کاهش باروری همراه است، چاقی به واسطه کاهش سطح ادیپونکتین با باروری مرتبط است. با وجود اینکه ادیپونکتین با شاخص توده بدنی رابطه عکس دارد، اما در طول سیکل قاعدگی تغییری نمی‌کند و با شاخص توده بدنی در هر روز سیکل قاعدگی مرتبط است (۲۰).

سایر مطالعات نیز تأیید کننده عدم ارتباط آن با تغییرات سیکل قاعدگی و تغییرات سایر استروئیدها می‌باشند. ادیپونکتین در رشد سلول‌های تخمدان مؤثر است. تولیس و همکاران (۲۰۰۹) در متآنالیز ۳۱ مطالعه نتیجه‌گیری کردند که ادیپونکتین افراد PCO با کنترل شاخص توده بدنی، از افراد سالم کمتر است. با وجود ارتباط ادیپونکتین با مقاومت به انسولین، ادیپونکتین با سایر شاخص‌های PCO مانند تستوسترون ارتباط نداشت (۲۸). کامین و همکاران (۲۰۱۳) دریافتند که اختلال ادیپونکتین و گیرنده‌های آن نقش کلیدی در هیپرآندروژنیسم PCO دارد. با کاهش ادیپونکتین و اختلال در گیرنده‌های آن و سلول‌های تکای تخمدان مولد آندروژن، هیپرآندروژنیسم PCO ایجاد می‌شود که این یافته‌ها ارتباط بین متابولیسم سلول‌های چربی و

ضدالتهابی در آندومتر ایجاد می‌کند، توجیه کرد؛ به گونه‌ای که هر دو گیرنده AdipoR1 and AdipoR2 در سلول‌های استرومال و اپی‌تلیال افزایش یافته و باعث AMP پروتئین کیناز می‌شود. همچنین باعث کاهش IL6، IL8 و ILb می‌شود (۳۸). لپتین و ادیپونکتین در تنظیم پرولیفراسیون، تمایز و سیستم ایمنی و آنژیوژنز جفت نقش دارند، لذا برای ایمپلنت شدن رویان و ارتباط جنینی - مادری و حاملگی نقش دارند (۱۵). با توجه به کاهش ادیپونکتین در چاقی و یافته‌های فوق، اثر کاهش ادیپونکتین در چاقی در عدم پذیرش رویان و سقط توجیه می‌شود.

چانگ و همکاران (۲۰۱۴) در مطالعه کوهورت خود با مقایسه دو گروه دریافتند که در گروهی که باروری و لقاح نرمال دارند، سطح ادیپونکتین فولیکولی بالاتری وجود دارد (۴۳). غلظت ادیپونکتین به‌طور قابل توجهی با افزایش لقاح طبیعی همراه بود. سطوح پایین لپتین و سطح بالای از ادیپونکتین، به نظر می‌رسد عملکرد تخمدان و بهبود کیفیت تخمک و جنین را بهبود بخشد. با این حال، ادیپونکتین به‌طور قطعی به عنوان یک نشانگر پیش‌آگهی از چرخه IVF/ICSI استفاده نشده است.

از مطالعات لویی و همکاران (۲۰۰۵)، ارکیده دونما و همکاران (۲۰۱۴)، برینسگر (۲۰۱۰) و (۲۰۰۶) می‌توان اینگونه نتیجه گرفت که ادیپونکتین در رشد فولیکولی، تعداد تخمک به‌دست آمده، موفقیت بهبود بارداری (IVF و ICSI) نقش دارد و افزایش آن باعث بهبود نتایج می‌شود (۴۲، ۴۴-۴۶). با توجه به اینکه ادیپونکتین در رشد سلول‌های تخمدان مؤثر است، گیرنده‌های آن در سلول‌های گرانولوزا وجود دارند و ترشح IGF1، استروژن و پروژسترون را زیاد می‌کند (و با توجه به اثر ضدالتهابی که ادیپونکتین در اندومتر ایجاد می‌کند (۳۵)، پذیرش ART بهتر خواهد بود. همچنین کاهش ادیپونکتین در چاقی، تا حدودی نتایج ضعیف ART را در افراد چاق توجیه می‌کند.

با توجه به جدول ۳، اختلالات تخمک‌گذاری (PCO)، آمنوره هیپوتالاموسی، سندرم متابولیک، مقاومت به انسولین و نازایی با کاهش ادیپونکتین همراه است.

تولید آندروژن را توجیه می‌کند (۲۹). آرتیمانی و همکاران (۲۰۱۶) به این نتیجه رسیدند که سیستم ادیپونکتین در سلول‌های گرانولوزا گروه PCO کاهش می‌یابد. بین بیان گیرنده‌های ادیپونکتین و گیرنده‌های FSH و LH نیز ارتباط مستقیم وجود دارد. در PCO و کاهش ادیپونکتین، گیرنده‌های آن و گیرنده‌های گونادوتروپین‌ها نیز کاهش می‌یابد (۳۰).

با توجه به مطالب فوق و مطالعه آلاوی و همکاران (۲۰۱۶) (۳۳) و دانل و همکاران (۲۰۱۱) (۳۴) مبنی بر افزایش ادیپونکتین در بی‌اشتهایی عصبی و ورزش سنگین، (احتمالاً به‌صورت جبرانی برای تنظیم انرژی، متابولیسم و سایر فرآیندهای تولید مثلی)، نقش ادیپونکتین در تخمک‌گذاری غیر قابل چشم‌پوشی است. علت این پدیده با توجه به اینکه ادیپونکتین گیرنده‌ها در سلول‌های گرانولوزا وجود دارند و ترشح IGF1، استروژن و پروژسترون را زیاد می‌کند (۱۴)، قابل توجیه است. در چاقی و مقاومت به انسولین و سندرم متابولیک که جزء شاخص‌های PCO هستند، سطح ادیپونکتین نیز کاهش می‌یابد که با اختلالات تخمک‌گذاری همراه است.

جنیفر و همکاران (۲۰۱۵) بیان کردند که ادیپونکتین در بافت‌های تولید مثلی (بیضه، تخمدان، رحم، جفت، رویال) اثر دارد، اگرچه این اثر کم و غیرضروری است (۳۶). با توجه به اینکه واسیم و همکاران (۲۰۱۶) ارتباط واریانت‌های مختلف ادیپونکتین را با سقط نشان دادند، اما سطوح آن را در واریانت‌های مختلف اندازه‌گیری نکردند و این جزء محدودیت‌های مطالعه بوده است (۳۷). به‌نظر می‌رسد در تولید مثل (بارداری، حفظ بارداری، زایمان) غیر از سطح هورمون، عوامل دیگری نظیر واریانت‌های مختلف آن نیز مؤثر باشد که نیاز به بررسی‌های گسترده‌تر دارد. مطالعه داس سنتوس و همکاران (۲۰۱۲) نیز می‌تواند مؤید این موضوع باشد. با وجود اینکه سطح ادیپونکتین زنان بارور و نابارور برابر بود، اما گیرنده‌های گروهی که در لانه‌گزینی موفق بودند، بیشتر بود (۱۵). اثر ادیپونکتین بر لانه‌گزینی را می‌توان با توجه به مطالعه تاکیمورا و همکاران (۲۰۰۶) که نشان دادند ادیپونکتین بر هموستاز انرژی مؤثر است و اثر



بیماری‌های زنان، مامایی، حوزه پری‌ناتال و بیماری‌های روحی مرتبط مانند افسردگی پس از زایمان می‌باشد (۴۷، ۴۸).

با توجه به اهمیت و تغییرات این هورمون‌ها در بیماری‌های زنان در نازایی و مامایی، پیشنهاد می‌شود تحقیقات بیشتری در این زمینه به‌ویژه در ایران انجام شود.

### نتیجه‌گیری

ناباروری و بیماری‌های زنان، بار روحی، جسمی و مالی قابل توجهی را به افراد، خانواده‌ها و جوامع وارد می‌کند. همان‌گونه که در مطالعات بیان شد، ادیپونکتین با چاقی و لاغری مفرط و بیماری‌های زنان سنین باروری ارتباط دارد. در مجموع، اختلالات تخمک‌گذاری (PCO)، آمنوره هیپوتالاموسی، سندرم متابولیک، مقاومت به انسولین و نازایی با کاهش ادیپونکتین همراه است. درمان‌های نازایی شامل تحریک تخمک‌گذاری، IVF، ICSI و ... با افزایش آن همراه است. موفقیت درمان در افرادی که ادیپونکتین بالاتری دارند بیشتر است. با توجه به اثرات مثبت ادیپونکتین و نقش اساسی آن در باروری و ناباروری و تغییر در میزان سرمی آن در بیماری‌های زنان در نازایی و درمان‌های نازایی شامل درمان‌های طبی و ART می‌توان از اندازه‌گیری آن در مدیریت و پیگیری بیماری‌های زنان بهره‌مند شد. نتایج تأیید کننده نیاز به تحقیق، توجه و بررسی بیشتر نسبت به ادیپوکین‌ها و بیماری‌های زنان به‌ویژه ادیپونکتین برای تبدیل شدن به یک مارکر سرمی جهت تشخیص، مدیریت و مونیتورینگ برخی بیماری‌های زنان در نازایی می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از زحمات اساتید گرامی، پژوهشگران نویسندگان مقالات موجود در این مطالعه و عزیزانی که ما را در نگارش این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

درمان‌های نازایی شامل تحریک تخمک‌گذاری، IVF، ICSI و ... با افزایش آن همراه است. موفقیت درمان در افرادی که ادیپونکتین بالاتری دارند، بیشتر است.

از نقاط قوت این مطالعه، جمع‌بندی و دسته‌بندی مطالعات مختلف و ارائه همزمان ارتباط مطالعات با هم می‌باشد. تاکنون مطالعه مروری در رابطه با تغییرات میزان هورمون ادیپونکتین در بیماری‌های زنان در نازایی انجام نشده است. مطالعه حاضر اولین مطالعه منسجم در رابطه با نقش هورمون ادیپونکتین در باروری و ناباروری است.

اگرچه اکثر مطالعات مورد بررسی ارتباط ادیپونکتین و برخی بیماری‌های زنان را به گونه‌ای معنادار مورد تأیید قرار دادند، اما از آنجایی که احتمال چاپ و انتشار مطالعاتی با نتایج مثبت معنادار بیشتر وجود دارد (که این دور از انتظار نیست)، خطای انتشار جزء محدودیت این مطالعه است. خلاصه شدن یافته‌ها تنها به نتایج مطالعات مختلف از دیگر محدودیت‌های این مطالعه بود. همچنین در ایران مطالعه‌ای مروری راجع به میزان هورمون ادیپونکتین در بیماری‌های زنان در نازایی انجام نشده است. با توجه به اینکه سطح هورمون در شرایط مختلف نژادی و جغرافیایی متفاوت است و بیماری‌های زنان و نازایی مولتی فاکتوریال هستند و متغیرهایی مانند نژاد در سطح هورمون تأثیر دارد، تعمیم دادن یافته‌ها منطقی نیست و لزوم بررسی‌های بیشتر در ایران را نشان می‌دهد.

اهمیت موضوع وقتی مشخص‌تر می‌شود که با توجه به اینکه ناباروری و بیماری‌های زنان، بار روحی، جسمی و مالی قابل توجهی را به افراد، خانواده‌ها و جوامع وارد می‌کند، بررسی‌ها و دید گسترده‌تر و کلی‌تر در حیطه‌های مختلف مورد نیاز است و آنچنان که واضح است، در حیطه اندوکرینولوژی به‌ویژه در ایران، توجه کافی به مقوله ادیپوکین‌ها نشده است.

مرور سایر مقالات در حیطه زنان نیز حاکی از ارتباطات قوی بین هورمون‌های خانواده ادیپوکین با سایر

1. Faghani Aghoozi M, Tehranian N. Effect of Leptin on weight gain in pregnant women: a systematic review. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2015; 17(132):16-27. (Persian).
2. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPoseMost abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 221(2):286-9.
3. Shapiro L, Scherer PE. The crystal structure of a complement-1q family protein suggests an evolutionary link to tumor necrosis factor. *Curr Biol* 1998; 8(6):335-8.
4. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003; 148(3):293-300.
5. Chen J, Tan B, Karteris E, Zervou S, Digby J, Hillhouse E, et al. Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines. *Diabetologia* 2006; 49(6):1292-302.
6. Ukkola O, Santaniemi M. Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? *J Mol Med* 2002; 80(11):696-702.
7. Cawthorn WP, Scheller EL, Learman BS, Parlee SD, Simon BR, Mori H, et al. Bone marrow adipose tissue is an endocrine organ that contributes to increased circulating adiponectin during caloric restriction. *Cell Metab* 2014; 20(2):368-75.
8. Renaldi O, Pramono B, Sinorita H, Purnomo LB, Asdie RH, Asdie AH. Hypoadiponectinemia: a risk factor for metabolic syndrome. *Acta Med Indones* 2009; 41(1):20-4.
9. Coppola A, Marfella R, Coppola L, Tagliamonte E, Fontana D, Liguori E, et al. Effect of weight loss on coronary circulation and adiponectin levels in obese women. *Int J Cardiol* 2009; 134(3):414-6.
10. Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003; 423(6941):762-9.
11. Hug C, Wang J, Ahmad NS, Bogan JS, Tsao TS, Lodish HF. T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(28):10308-13.
12. Richards JS, Liu Z, Kawai T, Tabata K, Watanabe H, Suresh D, et al. Adiponectin and its receptors modulate granulosa cell and cumulus cell functions, fertility, and early embryo development in the mouse and human. *Fertil Steril* 2012; 98(2):471-9.e1.
13. Ledoux S, Campos DB, Lopes FL, Dobias-Goff M, Palin MF, Murphy BD. Adiponectin induces periovulatory changes in ovarian follicular cells. *Endocrinology* 2006; 147(11):5178-86.
14. Chabrolle C, Tosca L, Ramé C, Lecomte P, Royère D, Dupont J. Adiponectin increases insulin-like growth factor I-induced progesterone and estradiol secretion in human granulosa cells. *Fertil Steril* 2009; 92(6):1988-96.
15. Dos Santos E, Serazin V, Morvan C, Torre A, Wainer R, de Mazancourt P, et al. Adiponectin and leptin systems in human endometrium during window of implantation. *Fertil Steril* 2012; 97(3):771-8.e1.
16. Schindler M, Fischer S, Thieme R, Gürke J, Haucke E, Knelangen JM, et al. Hormonal and metabolic adaptation of preimplantation embryos to the uterine environment: A key mechanism for embryonic survival in a diabetic pregnancy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2014; 122(3):OP4\_15.
17. Tsatsanis C, Dermitzaki E, Avgoustinaki P, Malliaraki N, Mytaras V, Margioris AN. The impact of adipose tissue-derived factors on the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis. *Hormones (Athens)* 2015; 14(4):549-62.
18. Fuglsang J, Skjærbaek C, Frystyk J, Flyvbjerg A, Ovesen P. A longitudinal study of serum adiponectin during normal pregnancy. *BJOG* 2006; 113(1):110-3.
19. Mazaki-Tovi S, Kanety H, Pariente C, Hemi R, Wiser A, Schiff E, et al. Maternal serum adiponectin levels during human pregnancy. *J Perinatol* 2007; 27(2):77-81.
20. Catalano P, Hoegh M, Minium J, Huston-Presley L, Bernard S, Kalhan S, et al. Adiponectin in human pregnancy: implications for regulation of glucose and lipid metabolism. *Diabetologia* 2006; 49(7):1677-85.
21. Chan TF, Yuan SS, Chen HS, Guu CF, Wu LC, Yeh YT, et al. Correlations between umbilical and maternal serum adiponectin levels and neonatal birthweights. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83(2):165-9.
22. Kajantie E, Hytinen T, Hovi P, Andersson S. Cord plasma adiponectin: a 20-fold rise between 24 weeks gestation and term. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(8):4031-6.
23. Haugen F, Ranheim T, Harsem NK, Lips E, Staff AC, Drevon CA. Increased plasma levels of adipokines in preeclampsia: relationship to placenta and adipose tissue gene expression. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290(2):E326-33.
24. Dafopoulos K, Sourlas D, Kallitsaris A, Pournaras S, Messinis IE. Blood ghrelin, resistin, and adiponectin concentrations during the normal menstrual cycle. *Fertil Steril* 2009; 92(4):1389-94.
25. Olszanecka-Glinianowicz M, Kuglin D, Dąbkowska-Huó A, Skałba P. Serum adiponectin and resistin in relation to insulin resistance and markers of hyperandrogenism in lean and obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 154(1):51-6.
26. Panidis D, Kourtis A, Farmakiotis D, Mouslech T, Rouso D, Koliakos G. Serum adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2003; 18(9):1790-6.

27. Orio F Jr, Palomba S, Cascella T, Milan G, Mioni R, Pagano C, et al. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(6):2619-23.
28. Toulis KA, Goulis DG, Farmakiotis D, Georgopoulos NA, Katsikis I, Tarlatzis BC, et al. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009; 15(3):297-307.
29. Comim FV, Hardy K, Franks S. Adiponectin and its receptors in the ovary: further evidence for a link between obesity and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *PLoS One* 2013; 8(11):e80416.
30. Artimani T, Saidijam M, Aflatoonian R, Ashrafi M, Amiri I, Yavangi M, et al. Downregulation of adiponectin system in granulosa cells and low levels of HMW adiponectin in PCOS. *J Assist Reprod Genet* 2016; 33(1):101-10.
31. Gulcelik NE, Aral Y, Serter R, Demir Y, Çulha C. Adiponectin is an independent determinant of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22(9):511-5.
32. Ko JK, Li HW, Lam KS, Tam S, Lee VC, Yeung TW, et al. Serum adiponectin is independently associated with the metabolic syndrome in Hong Kong, Chinese women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32(5):390-4.
33. Allaway HC, Southmayd EA, De Souza MJ. The physiology of functional hypothalamic amenorrhoea associated with energy deficiency in exercising women and in women with anorexia nervosa. *Horm Mol Biol Clin Investig* 2016; 25(2):91-119.
34. O'Donnell E, De Souza MJ. Increased serum adiponectin concentrations in amenorrhoeic physically active women are associated with impaired bone health but not with estrogen exposure. *Bone* 2011; 48(4):760-7.
35. Lanfranco F, Zitzmann M, Simoni M, Nieschlag E. Serum adiponectin levels in hypogonadal males: influence of testosterone replacement therapy. *Clin Endocrinol* 2004; 60(4):500-7.
36. Kawwass JF, Summer R, Kallen CB. Direct effects of leptin and adiponectin on peripheral reproductive tissues: a critical review. *Mol Hum Reprod* 2015; 21(8):617-32.
37. Wassim Y, Dendana M, Jrah H. Genetic variants of adiponectin and risk of idiopathic recurrent miscarriage: impact of obesity. *JES* 2016; 2(6):1-4.
38. Takemura Y, Osuga Y, Yamauchi T, Kobayashi M, Harada M, Hirata T, et al. Expression of adiponectin receptors and its possible implication in the human endometrium. *Endocrinology* 2006; 147(7):3203-10.
39. Choi J. The role of inflammation and autoimmunity in first trimester spontaneous abortion [26G]. *Obstet Gynecol* 2016; 127:66S.
40. Gutman G, Barak V, Maslovitz S, Amit A, Lessing JB, Geva E. Recombinant luteinizing hormone induces increased production of ovarian follicular adiponectin in vivo: implications for enhanced insulin sensitivity. *Fertil Steril* 2009; 91(5):1837-41.
41. Liu YH, Tsai EM, Chen YL, Chen HS, Chen YC, Wu LC, et al. Serum adiponectin levels increase after human chorionic gonadotropin treatment during in vitro fertilization. *Gynecol Obstet Invest* 2006; 62(2):61-5.
42. Liu YH, Tsai EM, Wu LC, Chen SY, Chang YH, Jong SB, et al. Higher basal adiponectin levels are associated with better ovarian response to gonadotropin stimulation during in vitro fertilization. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 60(3):167-70.
43. Chang HJ, Lee JH, Lee JR, Jee BC, Suh CS, Kim SH. Relationship between follicular fluid adipocytokines and the quality of the oocyte and corresponding embryo development from a single dominant follicle in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. *Clin Exp Reprod Med* 2014; 41(1):21-8.
44. Yen M, Donma O, Yildizfer F, Ekmekci O, Asli Kuratas Kul Z, Esat Imal A, et al. Association of fetuin A, adiponectin, interleukin 10 and total antioxidant capacity with IVF outcomes. *Iran J Reprod Med* 2014; 12(11):747-54.
45. Bersinger NA, Wunder DM. Adiponectin isoform distribution in serum and in follicular fluid of women undergoing treatment by ICSI. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89(6):782-8.
46. Bersinger NA, Wunder DM, Birkhaeuser MH. Adiponectin as a marker of success in IVF treatment. *Hum Reprod* 2006; 21:198-99.
47. Kleiblova P, Springer D, Haluzik M. The influence of hormonal changes during menstrual cycle on serum adiponectin concentrations in healthy women. *Physiol Res* 2006; 55(6):661-6.

