

## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

### Adiponectina y Reproducción

(Adiponectin and Reproduction)

Carlos Arturo Vivas Ramírez\*\*, Camilo Andrés Calderón Miranda,  
Edison Hernando Pulido\*.

\*\* Especialista en Ginecología y Obstetricia.

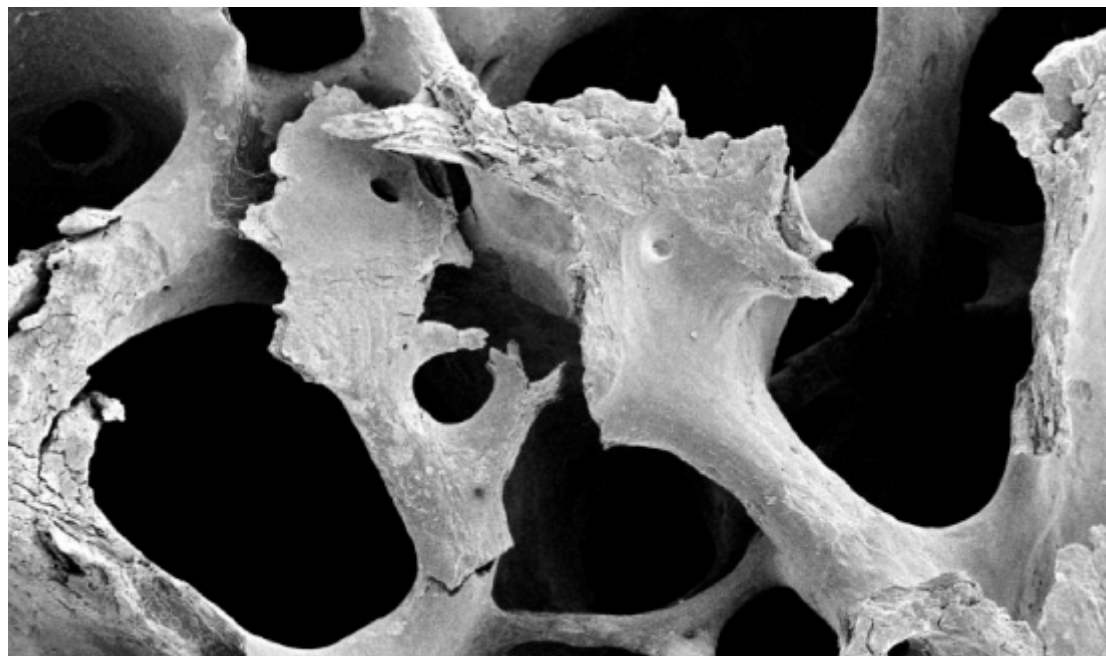
Profesor de la Universidad del Tolima, Facultad de Ciencias de la Salud,  
Programa de Medicina. Ibagué (Colombia).

Director Científico de la Unidad de Medicina Reproductiva UNIFERTIL.

Correo electrónico: [unifertil@yahoo.com](mailto:unifertil@yahoo.com).

\* Estudiantes V año, Facultad de Medicina, Universidad del Tolima.  
Ibagué (Colombia).

### Resumen



#### Objetivo

Revisar la información acerca del papel de la adiponectina en la reproducción

#### Metodología

Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos: PUBMED, COCHRANE, SCIENCE DIRECT y EBSCO; y los motores de búsqueda: OVID e HINARI, usando como palabras clave: A D I P O N E C T I N A ,

REPRODUCCIÓN, FERTILIDAD. Se revisaron los artículos disponibles, publicados entre 2000 - 2011.

#### Resultados

El Tejido adiposo secreta adipocinas que modulan diferentes mecanismos fisiológicos. La adiponectina es una de las más importantes, su concentración sérica se ve disminuida en la obesidad y aumentada con la pérdida de peso, su secreción es estimulada por la insulina y

disminuida por el FNT  $\alpha$ . La adiponectina actúa a través de receptores presentes en diferentes tejidos corporales, destacándose el Sistema Nervioso Central y los órganos reproductivos; genera la activación de la vía del AMPK modulando la energía celular, la resistencia a la insulina, la producción hormonal en el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal y la expresión de algunas proteínas importantes en el ciclo ovárico. La adiponectina podría desempeñar un papel importante en el Síndrome de Ovario Poliquístico, al encontrarse relacionada con el hiperandrogenismo, la resistencia a la insulina y la obesidad, características de esta patología.

## Conclusión

La adiponectina se ha asociado con funciones importantes a nivel del eje Hipotálamo-Hipófisis-Gonadal. Actúa como un sensor de energía celular y tiene un papel importante como regulador de la producción de hormonas implicadas en el ciclo ovárico. Sus cambios se han estudiado en enfermedades endocrinas, tales como obesidad, resistencia a la insulina, hiperandrogenismo, anovulación, trastornos menstruales y Síndrome de Ovario Poliquístico.

## Palabras clave

Obesidad, adiponectina, reproducción, síndrome de ovario poliquístico.

## SUMARY

## Objective

To review available information published about the role of adiponectin in reproduction.

## Methodology

A literature search in data bases like PUBMED, COCHRANE, SCIENCE DIRECT AND EBSCO were made and the search engines: OVID, and HINARI. ADIPONECTINA, REPRODUCTION, FERTILITY were the keywords. Available articles, published from the year 2000–2011 were reviewed.

## Results

Adipose Tissue secretes adipokynes which modulate different physiological mechanisms. Adiponectin is one of the most important adipokynes. Its plas-matic concentration is low in obesity and high when body weight loss. Its release is stimulated by insulin and reduced by FNT alfa. Adiponectin acts through receptors present in different body tissues, especially in the central nervous system and in reproductive organs. It generates the activation of AMPK pathway modulating the energy cell, insulin resistance, hormonal production in hypothalamus- pituitary -ovary pathway and expression of some important proteins of the ovarian cycle. Adiponectin could play an important role in Polycystic ovary syndrome because it is related to hyperandrogenism, insulin resistance and obesity, which are found in this syndrome.

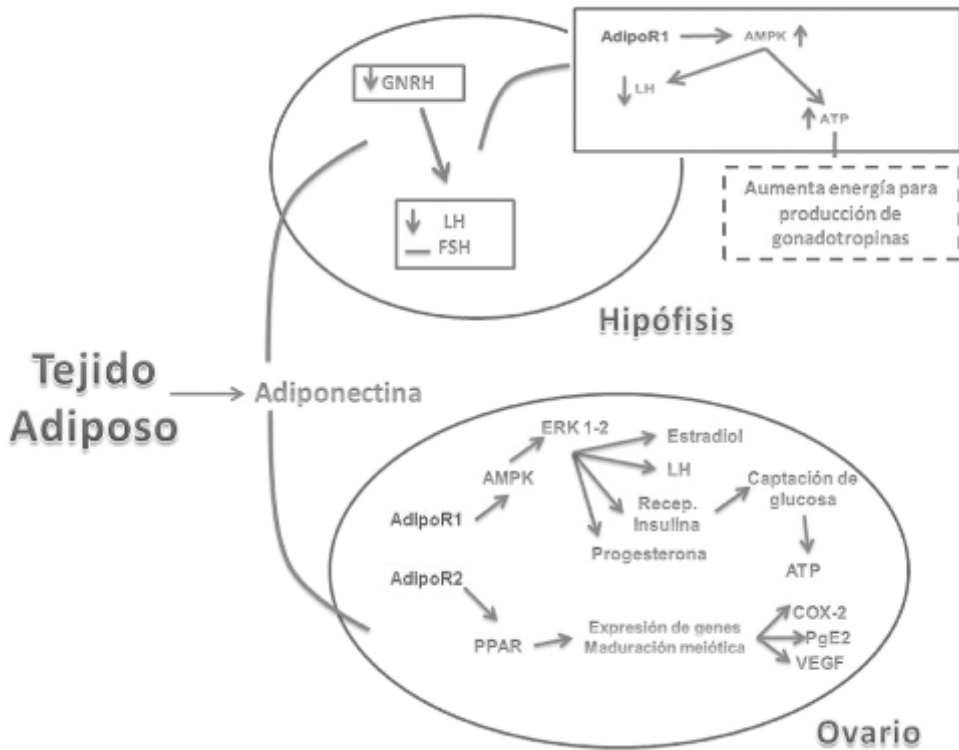
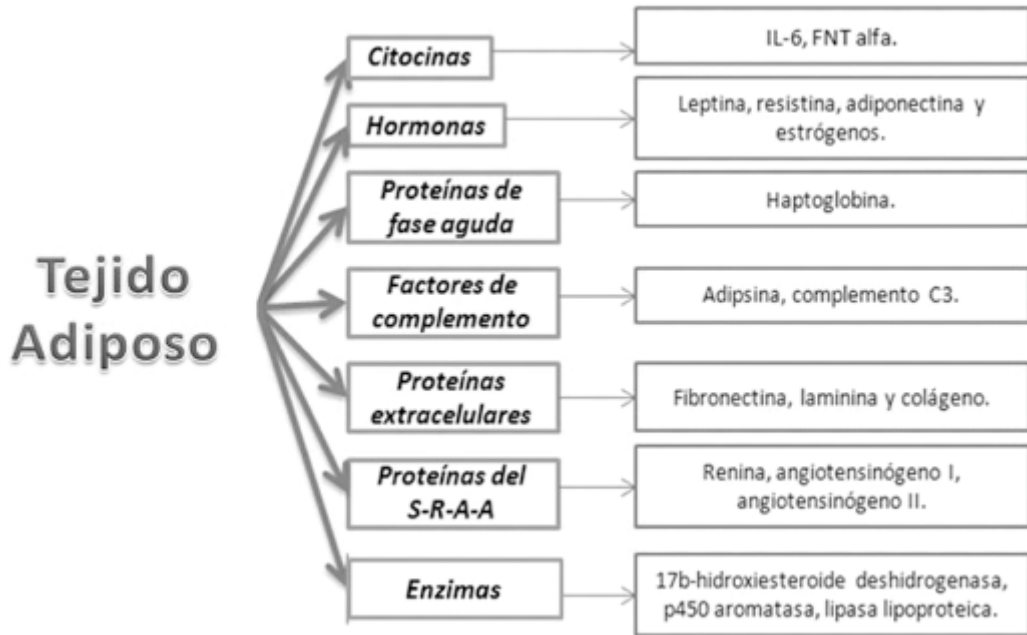
## Conclusión

Adiponectin is associated with important functions in hypothalamus - pituitary -ovary pathway. It acts as a sensor of cell energy and plays an important role as a regulator of the production of hormones involved in the ovarian cycle. Its changes have been studied in endo-

ocrine diseases like obesity, insulin resistance, hyperandrogenism, anovulation, menstrual disorders and polycystic ovary syndrome.

**Key words:**

Obesity, adiponectin, fertility, reproduction, polycystic ovary syndrome.



## Introducción

El tejido adiposo (TA) como glándula endocrina, modula diversos eventos fisiológicos y es un elemento clave en la regulación nutricional. Cambios en la cantidad de tejido adiposo corporal, se han asociado a alteraciones en las funciones fisiológicas femeninas. La obesidad por ejemplo, se ha relacionado con trastornos menstruales, infertilidad, alteraciones en la gestación y complicaciones obstétricas (1)(2)(3)(4)(5).

La obesidad es una enfermedad prevalente en Colombia, según la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional 2010, el 20,1 % de las mujeres entre las mujeres entre los 18 – 64 años son obesas (6). Las mujeres obesas tienen tres veces más probabilidades de presentar infertilidad comparadas con las mujeres con Índice de Masa corporal (IMC) normal (7).

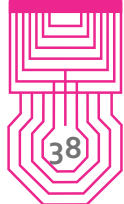
La probabilidad de lograr un embarazo espontáneo en mujeres obesas disminuye a medida que aumenta el IMC, 4% por cada unidad extra de IMC (8)(9). Dado que la obesidad ha sido relacionada con niveles bajos de adiponectina, y teniendo en cuenta que muchos tejidos reproductivos expresan receptores para dicha hormona, esta representa un importante vínculo entre el tejido adiposo y el sistema reproductivo (4).

El TA, es un lugar corporal para el almacenamiento de energía, en forma de triglicéridos, y liberador de ácidos grasos según la demanda metabólica. Posee funciones fisiológicas importantes, destacándose como un órgano endocrino altamente especializado (ver figura 1). El TA secreta diferentes biomoléculas hormonoproteicas denominadas adipocinas, que son sustancias biológicamente activas,

producidas y encontradas en los adipocitos (10) Ellas actúan de forma local (paracrina o autocrina) o sistémica (endocrina), afectando otros tejidos tales como, el músculo esquelético, la corteza adrenal y los sistemas nervioso, inmune y reproductivo (4)(11). Las adipocinas se han encontrado implicadas en la regulación del peso corporal, función vascular, desarrollo de resistencia a la insulina, homeostasis de glucosa, producción de esteroides, secreción de factores de complemento y mediadores inflamatorios (12)(13)(14). Actualmente, se intenta establecer la asociación entre estas y algunas patologías endocrinas como: Síndrome de Ovario Poliquístico (SOP), obesidad, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, dislipidemia, Síndrome Metabólico e infertilidad (15)(16)(17)(18) (19). Es el propósito de esta revisión profundizar acerca del papel de la adiponectina en la reproducción (femenina). Conocer detalles de esta relación es fundamental para entender cómo el tejido adiposo a través de la adiponectina influye sobre las funciones reproductivas.

## Materiales y Métodos

Se realizó una búsqueda de la literatura en las bases de datos: PUBMED, COCHRANE, SCIENCE DIRECT y EBSCO; y los motores de búsqueda: OVID e HINARI, usando como palabras clave: ADIPONECTINA, REPRODUCCIÓN, FERTILIDAD. Se revisaron los artículos disponibles, publicados entre 2000 – 2011, en español o inglés. Se revisaron ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECCA), revisiones sistemáticas, meta-análisis, cohortes, casos y controles o estudios experimentales, que incluyeran como población las mujeres en edad reproductiva y/o hicieran referencia al



efecto de la adiponectina o sus receptores, sobre las funciones reproductivas (implantación, ovulación y fertilidad).

## Resultados

La búsqueda inicial arrojó 78 artículos, incluyendo: 3 meta-análisis, 19 revisiones sistemáticas, 7 ECCA, 5 estudios de cohorte, 13 estudios de casos y controles, 6 artículos de revisión y 25 estudios experimentales. De los cuales 58 cumplían con los criterios de inclusión.

## Adiponectina

La adiponectina es producida principalmente por adipocitos del tejido adiposo blanco (4)(20), es una de las adipocinas que se secreta en mayor cantidad; corresponde al 0.05% de las proteínas séricas, con niveles de 5 - 30  $\mu\text{g/ml}$  (21)(22)(23), que varían según el género y la edad (24)(25). Se encuentra en tres diferentes formas diferenciadas por su peso molecular y su actividad biológica (26).

Los niveles de adiponectina conservan una relación inversa con el IMC, ya que al aumentar el grado de obesidad disminuye su producción. Cuando hay ayuno prolongado, reducción severa de peso o ejercicio competitivo, su concentración sérica aumenta significativamente (27). Su secreción es estimulada por la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina-I (IGF-1). Las tiazolidinedionas (especialmente rosiglitazona) también aumentan los niveles séricos de adiponectina e incrementan la sensibilidad a la insulina (4)(20)(28). Es inhibida por la resistina, leptina, glucocorticoides, ghrelina, prolactina, testosterona (29) y principalmente por el factor de necrosis tumoral alfa (FNT $\alpha$ ) - secretado por el

TA -, que reduce su expresión y secreción; Fenómeno que refleja un fenómeno de autorregulación del mismo TA.

La acción de la adiponectina está mediada por dos receptores, denominados adipoR<sub>1</sub> y adipoR<sub>2</sub>. Ellos comparten un 67% de similitud en su estructura aminoácida (28). Son receptores 7-transmembrana, con estructura y función diferentes a los receptores tipo proteína G (4)(28). Estos receptores han sido aislados en varios tejidos corporales, por ejemplo el sistema nervioso central: a nivel de los núcleos basales, núcleo paraventricular, amígdala, área postrema, hipotálamo e hipófisis (4)(11)(30)(31); y a nivel periférico en el músculo esquelético, corazón, hígado, células endoteliales, células formadoras de hueso, páncreas, placenta, oviducto, endometrio glandular, fibroblastos estromales, testículos y en el ovario (cuerpo lúteo, células de la granulosa y de la Teca) (4)(11)(20). Por tanto, se podría pensar que sus funciones endocrinas son representativas tanto a nivel central con periférico.

## Efectos de la adiponectina en los diferentes tejidos

El AdipoR<sub>1</sub>, se expresa principalmente en el músculo esquelético, activa la vía del complejo heterotrimérico adenosina monofosfato - proteína quinasa (AMPK), produciendo fosforilación de la acetil CoA carboxilasa, que genera una mayor absorción de glucosa por la célula (32), restaura los niveles de ATP celular (33), y podría ser considerado como un sensor del aporte de energía celular (34). Además, aumenta la producción de lactato en el miocito y produce disminución de la resistencia a la insulina y del contenido de triglicéridos a nivel muscu-

lar (4). En contraste, el AdipoR2 es más abundante en el hígado y actúa a través de un factor de transcripción multigénico, el peroxisoma proliferador activador de receptores alfa (PPARα), que aumenta la oxidación de ácidos grasos, disminuye la gluconeogénesis hepática y el contenido de triglicéridos (4)(28)(31).

La adiponectina actúa como un agente sensibilizador de la insulina, reduciendo la producción de glucosa a nivel hepático y estimulando la acción de la insulina en el músculo. Aumenta la producción de óxido nítrico en las células endoteliales e induce la angiogénesis, inhibe la agregación celular a nivel endovascular evitando la formación de ateromas (32)(35). Actúa como una hormona que regula la ingesta de alimentos, el catabolismo de los hidratos de carbono y lípidos; y ha sido estudiada en pacientes con diabetes tipo II, obesidad y trastornos metabólicos (4)(15)(20)(36).

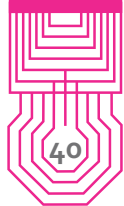
La obesidad, se ha relacionado con diferentes alteraciones en las funciones reproductivas en las mujeres (2)(3)(9)(37)(38)(39)(40):

- Menarquia precoz.
- Ciclos irregulares y oligomenorrea.
- Anovulación crónica.
- Hiperandrogenismo.
- Aumento del riesgo de aborto.
- Incremento en la morbilidad en la mujer embarazada.
- Disminución en las tasas de concepción después del uso de tecnologías de reproducción asistida.
- SOP
- Síndrome Metabólico.

La obesidad se asocia a resistencia a la insulina, hiperinsulinemia compensatoria e hiperandrogenismo. La insulina adicionalmente, podría actuar como co-

gonadotropina aumentando la producción de testosterona en los ovarios. El aumento de andrógenos ocasiona atresia folicular, inhibición de la maduración folicular y anovulación. La insulina también disminuye los niveles de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), que altera la disponibilidad de estrógenos en los órganos blanco (3)(5). A pesar de los efectos pleiotrópicos de la adiponectina, parece que su efecto en los ovarios y órganos reproductivos, se asocia principalmente al aumento de la sensibilidad a la insulina. En mujeres con mutación en el gen de la adiponectina, existe una probabilidad cinco veces mayor de presentar resistencia a la insulina, Síndrome de Ovario Poliquístico e hiperandrogenismo (2)(40)(41).

La reproducción, es una función fisiológica orgánica energéticamente costosa, por tanto es necesario que la persona posea un estado nutricional adecuado; el nivel energético del organismo ejerce una influencia sobre el eje Hipotálamo Hipófisis gonadal (HHG). Por tanto, la restricción dietética, el incremento en la demanda energética, o un estado catabólico provocan un déficit en el depósito de combustibles oxidables que necesita utilizar el sistema reproductivo (42). Esta relación es observada en mujeres con anorexia y en atletas de alta competencia, quienes presentan niveles elevados de adiponectina plasmática y alteraciones en su ciclo menstrual (43)(44). La adiponectina inhibe la liberación de GnRH y LH, pero no la de FSH (20). La secreción de LH es inhibida a través de la vía de la AMPK, y esta es sensible a los cambios en la reserva energética de la célula (33). Si se relaciona la función del estímulo del AdipoR1 sobre el AMPK como sensor de energía celular para controlar los niveles de ATP,



con la necesidad energética a nivel central, se podría postular un papel clave de la adiponectina en la liberación de gonadotropinas para modular la reproducción (Ver figura 2). El aumento de peso corporal y del TA altera el patrón menstrual (45)(16). Aunque algunos informes han indicado que los niveles séricos de adiponectina y sus receptores no cambian durante el ciclo menstrual en los humanos, se han encontrado variaciones de su expresión génica en el ciclo menstrual en animales domésticos (35). A medida que transcurre el ciclo menstrual la expresión de los receptores de tipo AdipoR2 en el hipotálamo medio es elevada, mientras en la hipófisis anterior es baja, especialmente en la fase lútea tardía (35). En el ovario, la adiponectina estimula la síntesis de progesterona, la sensibilidad a la LH (46), la expresión de los receptores de insulina en las células de la teca y tiene una acción sinérgica con las gonadotropinas y el IGF-I, reflejándose en un aumento de la esteroidogénesis ovárica (4)(46)(47). Se han encontrado receptores de adiponectina en los folículos ováricos tanto en las células de la granulosa como las de la teca (30)(46).

Ya se ha descrito como la AMPK y el PPAR $\alpha$ , son mediadores fundamentales en la acción de la adiponectina; la AMPK a través de la fosforilación de la proteína quinasa reguladora de señal extracelular (ERK 1-2) en las células de la granulosa del ovario, ayuda a la regulación de la síntesis de progesterona y estradiol.

Por otra parte, el PPAR $\alpha$  puede regular la expresión de genes relacionados con la maduración meiótica de los ovocitos; de esta manera, se sugiere que la adiponectina puede influir en la calidad de los folículos y los ovocitos (20). La inyección de adiponectina recombinante (25 g/ml) en células de la granulosa -in vitro-,

provoca expresión de genes asociados con remodelación periovulatoria e induce la expresión de un grupo de proteínas asociadas con el proceso de ovulación (ciclooxigenasa-2, prostaglandina E2 (PgE2) sintetasa y el factor crecimiento del endotelio vascular) (46)(48).

Teniendo en cuenta, que la inducción rápida y persistente de la COX-2 junto con la PgE2, se asocia directamente con el proceso de ovulación normal, se podría pensar que la adiponectina podría actuar como un mediador clave para el desarrollo de este proceso (46). La adiponectina intervendría desde el inicio del proceso de ovulación (afectando la producción de gonadotropinas), hasta la rotura del folículo ovárico.

### Efectos de la adiponectina en la implantación

En los estudios durante la gestación, se informó que el AdipoR2 se expresa en el citotrofoblasto, sincitiotrofoblasto, el epitelio glandular y el estroma endometrial, lo que puede asociarse a un papel importante durante la implantación y posterior mantenimiento del embarazo (9)(49). Durante los primeros 5 meses del embarazo la expresión de estos receptores es elevada en la hipófisis y el hipotálamo (17)(35)(50). En ratones se ha encontrado que los niveles de adiponectina están disminuidos en la segunda mitad de la gestación y a lo largo de la lactancia, efecto posiblemente causado por el aumento en los niveles de prolactina (51)(52). Recientemente se ha probado que un IMC alto está relacionado con tasas de embarazo menores en fertilización in vitro (53) y con un aumento significativo en las tasas de aborto (35).

## Adiponectina y síndrome ovario poliquístico

El SOP se relaciona con un aumento de la resistencia a la insulina y una hiperinsulinemia compensatoria (9), que disminuye la producción hepática de SHBG y de la proteína ligadora del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGFBP-1) (4)(17), aumentando así la disponibilidad de insulina y de IGF-1. Tanto la insulina, como el IGF-1, estimulan la producción LH y aumentan su sensibilidad a nivel ovárico, estimulando la producción de testosterona en el folículo (18)(19). Los niveles disminuidos de SHBG, ocasionan también un aumento en los andrógenos libres, fomentando la atresia folicular (11)(17). La adiponectina y otras adipocinas, se han propuesto como elementos clave en la compleja fisiopatología del SOP, porque intervienen en el círculo vicioso formado entre la obesidad, la resistencia a la insulina y el hiperandrogenismo característico en estas pacientes (7)(19)(23)(54). En la obesidad, los niveles de adiponectina son bajos y se han correlacionado con niveles séricos elevados de testosterona, colesterol, triglicéridos y glucosa. El TA genera una mayor cantidad de macrófagos, seguido de un incremento en la expresión del FNT $\alpha$  y de IL-6 (17), y un descenso en la expresión de receptores de adiponectina (55). La hiperandrogenemia también altera las concentraciones de adiponectina de alto peso molecular (su forma más activa) mediante la inhibición de su secreción en los adipocitos (7)(56). La adiponectina muestra propiedades antiinflamatorias y de sensibilización a la insulina, portanto podría ser un enlace entre el TA y la sensibilidad a la insulina. Se han comparado los niveles de adiponectina en mujeres con y sin SOP, y la relación existente con la resistencia a la

insulina, la hiperandrogenemia y la obesidad. Estudios muestran que pacientes con SOP presentan menores niveles de adiponectina que sus controles con IMC similar (15)(17)(18)(21)(51)(54)(57)(58).

Los niveles de adiponectina son más bajos a medida que aumenta el IMC en estas pacientes, y esto obviamente se relaciona con el grado de resistencia a la insulina presente en el SOP (15)(54). La obesidad contribuye a la resistencia a la insulina en el SOP. Sin embargo, no todas las mujeres con SOP son obesas, y tampoco todas presentan niveles bajos de adiponectina (17)(57). La obesidad por sí sola, no es un causa primaria del SOP, ni la adiponectina una característica intrínseca del mismo (54). Es posible que la disfunción del TA y como tal de la adiponectina, desempeñen un papel importante, en la mayor resistencia a la insulina y la inflamación subclínica presentes en las pacientes obesas con SOP (17). La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria, junto con la obesidad, desempeñan un papel importante en la aparición del hiperandrogenismo en mujeres obesas con SOP (2)(3)(9). Es posible que el hiperandrogenismo en estas pacientes, se asocie a la reducción de los niveles circulantes de adiponectina, que a su vez, disminuye la sensibilidad a la insulina y aumenta la síntesis de LH y la secreción de andrógenos (17)(29).

## Discusión

Ante la clara asociación entre la obesidad y el deterioro de algunas funciones reproductivas es fácil pensar que algunas de las múltiples sustancias secretadas en el tejido adiposo pudiera explicar estos efectos. Sin embargo, y a pesar que la adiponectina actúa en diferentes



órganos con funciones reproductivas, no es posible relacionarla directamente con todos estos fenómenos y parece que otras sustancias deben estar involucradas. Definir las implicaciones de la Adiponectina en aquellos desordenes reproductivos relacionados con la obesidad es complicada.

Sus efectos sensibilizantes a la insulina, sus efectos sobre eventos de la foliculogénesis y la ovulación, sus funciones en el endometrio y la placenta han hecho pensar que la adiponectina es un importante regulador de los eventos reproductivos. Pero se necesitan más estudios para dilucidar el mecanismo preciso y el papel de estas hormonas en el balance de energía. Finalmente, poder enlazar los hallazgos, con los fenómenos clínicos de manera que produzcan un cambio en el manejo de las pacientes parece aun distante.

## Conclusión

La adiponectina cumple un papel importante en la regulación de varios fenómenos fisiológicos. Media la producción de gonadotropinas a nivel del sistema nervioso central, siendo un sensor de la capacidad energética, a través de la vía del AMPK; a nivel ovárico regula algunos factores relacionados con el proceso ovulatorio; y su relación con la obesidad y el SOP es importante, pero se requieren más estudios para entender claramente los procesos allí involucrados.

## Referencias

1) Ata S, Vaishnav U, Puglisi M, Lofgren I, Wood, R, Volek J, et al. Macronutrient Composition and Increased Physical Activity Modulate Plasma Adipokines

and Appetite Hormones during a Weight Loss Intervention. *J Womens Health* 2010;19(1):139-45.

2) Nishizawa H, Shimomura I, Kishida K, Maeda N, Kuriyama H, et al. Androgens decrease plasma adiponectin, an insulin-sensitizing adipocyte-derived protein. *J Diabetes* 2002;51(9):2734-41.

3) Pasquali R. Obesity, fat distribution and infertility. *Maturitas* 2006;54:363-71.

4) Michalakis K, Konstantinos G. The role of adiponectin in reproduction: from polycystic ovary syndrome to assisted reproduction. *Fertil Steril* 2010;94(6):1949-57.

5) Bohler J, Mokshagundam S, Winters S. Adipose tissue and reproduction in women. *Fertil Steril* 2010;94(3):795-825.

6) Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud, Instituto Colombiano de Bienestar Familiar, editores. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia (ENSIN 2010). Bogotá: Profamilia; 2011

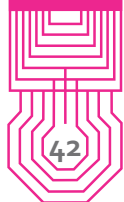
7) Ardawi M, Path F, Rouzi A. Plasma adiponectin and insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;83(6):1708-16.

8) Van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, et al. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Hum Reprod* 2008;23(2):324-8.

9) Moran L, Dodd J, Norman Robert. Obesity and Reproductive dysfunction in women. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011;40(4):895-906.

10) Ahima J, Flier J. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000;11(8):327-32.

11) Yamauchi T, Kamon J, Ito Y, Tsuchida A, Yokomizo T, Kita S, Sugiyama T, et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects. *Nature* 2003;423(6941):762-69.



- 12)** Bakhai A. Adipokines—targeting a root cause of cardiometabolic risk. *Q J Med* 2008; 101:767–776.
- 13)** Trayhurn P. and Stuart Wood I. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition* (2004), 92, 347–355.
- 14)** Pierre P, Froment P, Ne`gre D, Rame C, Barateau V, Chabrolle C, Lecomte P, Dupont J. Role of adiponectin receptors, AdipoR<sub>1</sub> and AdipoR<sub>2</sub>, in the steroidogenesis of the human granulosa tumor cell line, KGN. *Human Reproduction*, 2009; Vol.24 (11): 2890–2901.
- 15)** Spranger J, Möhlig M, Wegewitz U, Ristow M, Pfeiffer A, et al. Adiponectin is independently associated with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61(6):738–46.
- 16)** Trolle B, Friis F, Frystyk J, Flyvbjerg A. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: impact of metformin treatment in a randomized controlled study. *Fertil Steril* 2010;94(6):2234–8.
- 17)** Chazenbalk G, Regulation of Adiponectin Secretion by Adipocytes in the Polycystic Ovary Syndrome: Role of Tumor Necrosis Factor. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(2):935–942.
- 18)** Ducluzen P, Cousin P, Malvoisine, Bornet H, Vidal H. Glucose to Insulin ratio rather than sex hormone- binding globulin and adiponectin levels is the best predictor of insulin resistance in mono obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(8):3626–31.
- 19)** Tsilchorozidou T, Oventon C, Conway GS. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 2004;60(1):1–17
- 20)** Dupont J, Chabrolle C, Ramé C, Tosca L, Coyral S. Role of the Peroxisome Proliferator-Activated Receptors, Adenosine Monophosphate-Activated Kinase, and Adiponectin in the Ovary. *PPAR Res* 2008;2008:176275.
- 21)** Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocr Rev* 2005;26(3):439–51.
- 22)** Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257(1):79–83.
- 23)** Sieminska L, Marek B, Kos-Kudlab, Niedziolka D. Serum adiponectin in women with polycystic ovarian syndrome and its relations to clinical metabolic and endocrine parameters. *J Endocrinol Invest* 2004;27(6):528–34.
- 24)** Trujillo M, Scherer P. Adiponectin journey from an adipocyte secretory protein to biomarker of the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2005;257(2):167–75.
- 25)** Stefan N, Vosarova J, Funahashi T, Matsuzawa Y, Meyer C, Lindsay RS, et al. Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in humans. *Diabetes* 2002;51(6):1884–88
- 26)** Fruebis J, Tsao T, Jacuvorschi S, Ebbets-Reets D, Erickson M, Bihain BE, et al. Proteolytic cleavage product of 30 kDa adipocyte complement-related 34 protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(4):2005–10.
- 27)** Bluher M, Bullen Jr, Lee J, Kralisch S, Fasshauer M, Klöting N, et al. Circulating adiponectin and expression of adiponectin receptors in human skeletal

muscle: associations with metabolic parameters and insulin resistance and regulation by physical training. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(6):2310-6

**28)** Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2006; 116(7):1784-92.

**29)** Xu A, Chan K, Hoo R, Wang Y, Tan K, Zhang J, et al. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J Biol Chem* 2005;280(18):18073-80.

**30)** Kos K, Harte A, da Silva N, Tonchev A, Chaldakov G, James S, et al. Adiponectin and resistin in human cerebrospinal fluid and expression of adiponectin receptors in the human hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(3):1129-36.

**31)** Rodriguez F, Martinez A, Tovar S, Pinilla L, Tena M, et al. Regulation of pituitary cell function by adiponectin. *Endocrinology* 2007;148(1):401-10.

**32)** Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, et al.

The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nat Med* 2001;7(8):941-46.

**33)** Lu, M., Tang, Q, Olefsky, J. M., Mellon, P. L. Adiponectin Activates Adenosine Monophosphate-Activated Protein Kinase and Decreases Luteinizing Hormone Secretion in L $\beta$ T<sub>2</sub> Gonadotropes. *Mol Endocrinol* 2008;22(3):760-71

**34)** Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim Y, Lee A, Xue B, et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature* 2004;428(6982):569-74.

**35)** Costantino D, Tommaselli G, De Rosa

N, Fabozzi A, Santoro R, Bifulco G, et al. Plasma leptin and adiponectin levels in hormone replacement therapy and contraception: effects of different progestogens. *Fertil Steril* 2011;96(1):214-19.

**36)** Duncan B, Schmidt M, Pankow J, Bang H, Couper D, Ballantyne C, et al. Adiponectin and the development of type 2 diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes* 2004;53(9):2473-78.

**37)** Polotsky A, Hailpern S, Skurnick J, Lo J, Sternfeld B, Santoro N. Association of adolescent obesity and lifetime nulliparity-The study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Fertil Steril* 2010;93(6):2004-11.

**38)** Metwalley M, Ong K, Ledger W, Li T. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008;90(3):714-26.

**39)** Metwally M, Saravelos S, Ledger W, Chiu T. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2010;94(1):290-5.

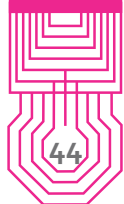
**40)** The practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2008;90(5 Suppl):S21-9.

**41)** Pasquali R, Pelusi C, Genghini S, Cacciari M, Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women, *Human Reproduction* 2003, Vol.9, No.4 pp. 359-72.

**42)** Schneider JE. Energy balance and reproduction. *Physiol Behav.* 2004;81(2):289-317.

**43)** Wade G, Jones J *Neuroendocrinology of nutritional infertility. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;287(6):R1277-96.

**44)** Blucher M, Bullen J, Lee J, Kralisch S, Fasshauer M, Klöting N. Circulating



adiponectin and expression of adiponectin receptors in human skeletal muscle: associations with metabolic parameters and insulin resistance and regulation by physical training. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(6):2310–6.

**45)** Budak E, Fernandez M, Bellver J, Cerveró A, Simón C, Pellicer A. Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. *Fertil Steril* 2006;85(6):1563-81.

**46)** Ledoux S, Campos D, Lopes F, Dobias M, Palin M, Murphy B, et al. Adiponectin induces periovulatory changes in ovarian follicular cells. *Endocrinology* 2006;147(11):5178–86.

**47)** Chabrolle C, Tosca L, Dupont J. Regulation of adiponectin and its receptors in rat ovary by human chorionic gonadotrophin treatment and potential involvement of adiponectin in granulosa cell steroidogenesis. *Reproduction* 2007;133(4):719–31.

**48)** Lord E, Ledoux S, Murphy B, Beaudry D, Palin M. Expression of adiponectin and its receptors in swine. *J Anim Sci* 2005;83(3):565-78.

**49)** Takemura Y, Osuga Y, Yamauchi T, Kobayashi M, Harada M, et al. Expression of adiponectin receptors and its possible implication in the human endometrium. *Endocrinology* 2006;147(7):3203–10.

**50)** Chen J, Tan B, Karteris E, Zervou S, Digby J, Hillhouse EW, et al.

Secretion of adiponectin by human placenta: differential modulation of adiponectin and its receptors by cytokines.

*Diabetologia* 2006;49(6):1292–302.

**51)** Combs T, Berg A, Rajala M, Klebanov S, Iyengar P, Jimenez J, et al. Sexual differentiation, pregnancy, calorie restriction, and aging affect the adipocyte-specific secretory protein

adiponectin.

*Diabetes* 2003;52(2):268-76.

**52)** Asai M, Okamoto M, Endo M, Yoshida H, Murase M. Hypoadiponectinemia in lean lactating women: Prolactin inhibits adiponectin secretion from human adipocytes. *Endocr J* 2006;53(4):555-62.

**53)** Luke B, Brown MB., Stern JE, Missmer SA., Fujimoto VY, Leach R. Female obesity adversely affects assisted reproductive technology (ART) pregnancy and live birth rates. *Human Reproduction* 2011, .26(1): 245–252.

**54)** Toulis K, Goulis D, Farmakiotis D, Georgopoulos N, Katsikis I, Tarlatzis B, I. Adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009;15(3):297–307.

**55)** Ott V, Fasshaver M, Dalski A, Meier B, Perwitz N, Klein H, et al. Peripheral effects on ghrelin include suppression of adiponectin expression. *Horm Metab Res* 2002;34(11-12):640-5.

**56)** Xu A, Chan KW, Hoo RL, Wang Y, Tan KC, Zhang J. Testosterone selectively reduces the high molecular weight form

ocrinol Metab 2003;88(6):2619-23. of adiponectin by inhibiting its secretion from adipocytes. *J Biol Chem* 2005;280(18):18073–80.

**57)** Shin H, Lee D, Lee J. Adiponectin in Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Korean J Fam Med.* 2001;32:243-248.

**58)** Orio F, Palomba S, Cascella T, Milan G, Mioni R, Pagano C, et al. Adiponectin levels in women with Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin En*